

**ЛАКТОБАКТЕРИИ ВЛАГАЛИЩА: ИХ ВИДЫ, СВОЙСТВА  
И РОЛЬ В ВАГИНАЛЬНОМ БИОТОПЕ****М. М. Рахматуллаева, Н. О. Наврузова**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

**Ключевые слова:** лактобактерии; микробиоценоз влагалища; свойства лактобактерий.**Таянч сўзлар:** лактобактериялар; кин микробиоценози; лактобактерияларнинг хусусиятлари.**Keywords:** lactobacilli; vaginal microbiocenosis; properties of lactobacilli.

В статье представлены современные данные о видовом разнообразии лактобактерий влагалища и механизмах, обеспечивающих противомикробную защиту вагинального биотопа. Колонизационная резистентность влагалища поддерживается доминированием лактобактерий с протективными свойствами, а именно, *L. crispatus* и *L. jensenii*, а выявление *L. iners* свидетельствует об относительном нормоценозе, который в любой момент может способствовать манифестации бактериального вагиноза.

**КИН ЛАКТОБАКТЕРИЯЛАРИ:  
УЛАРНИНГ ТУРЛАРИ, ХУХУСИЯТЛАРИ ВА ҚИН БИОТОПИДАГИ ЎРНИ****М. М. Рахматуллаева, Н. О. Наврузова**

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Ушбу мақолада кин лактобактерияларининг турлари ва кин биотопини мувозанатда сақловчи биомеханизмлар тўғрисида маълумотлар келтирилган. Кин мухитининг колонизацион резистентлиги протектив қобилятга эга лактобактерияларнинг, хусусан *L. crispatus* ва *L. jensenii* нинг сон жиҳатдан устунлиги билан таъминланади. Кин биотопида *L. iners* нинг мавжудлиги нисбий нормоценоздан дарак бериб, у исталган пайтда бактериал вагиноз авж олишига имконият яратади.

**LACTOBACILLI OF THE VAGINA: THEIR TYPES, PROPERTIES AND ROLE IN VAGINAL BIOTOPE****M. M. Rakhmatullaeva, N. O. Navruzova**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

The article presents current data on the species diversity of vaginal lactobacilli and mechanisms that provide antimicrobial protection of the vaginal biotope. The colonization resistance of the vagina is supported by the dominance of lactobacilli with protective properties, exactly, *L. crispatus* and *L. jensenii*, the presence of the bacterium *L. iners*, which at any moment can contribute to the manifestation of bacterial vaginosis.

Нормальная микрофлора женских половых путей чрезвычайно разнообразна и представлена аэробами, факультативными и строгими анаэробами [5]. Основными представителями нормальной микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста являются лактобактерии. У здоровых женщин репродуктивного возраста вагинальный биотоп на 95-98% представлен лактобактериями [1]. Они играют большую роль в поддержании нормального биоценоза влагалища за счет высокой конкуренции и антагонизма по отношению к большинству патогенных и условно-патогенных бактерий.

Лактобактерии метаболизируют гликоген до глюкозы и в конечном счете до молочной кислоты, которая поддерживает кислую реакцию влагалищного содержимого (pH 3,8-4,4), необходимую для роста самих лактобактерий и губительно действующую на все бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом [21]. Выявлена выраженная активность молочной кислоты против вируса простого герпеса II типа [13], *Chlamydia trachomatis* [15, 19] и *Neisseria gonorrhoeae* [11, 16]. Размножению патогенных микроорганизмов также препятствуют образующаяся в результате жизнедеятельности лактобактерий перекись водорода, лизоцим и другие гликолитические ферменты. Лактобактерии, продуцирующие перекись водорода, при взаимодействии с пероксидазой цервикальной слизи и галоидными соединениями подавляют рост и размножение патогенных бактерий. Кроме того, лактобактерии синтезируют аминокислоты, лизоцим, антибиотикоподобные вещества (бактериоцины), которые также обладают антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры влагалища [12].

Лактобактерии способны образовывать защитные биопленки благодаря тропности к влажной эпителии и агрегации между собой. Разные виды лактобактерий отличаются по способности к самоагрегации и агрегации с другими микроорганизмами. У *L. acidophilus* максимально выражены свойства к самоагрегации и крайне низка способность к агрегации с патогенными бактериями, что создает барьер, препятствующий адгезии патогенов на влажной эпителии и является важным механизмом противомикробной защиты [8, 28].

Видовой состав лактобактерий у женщин различен. Ранее в качестве доминирующего вида вагинальной микробиоты рассматривали вид *Lactobacillus acidophilus*. По данным В.В.Муравьевой (1997), при обследовании 40 здоровых женщин обнаружены лактобактерии 7 видов. Среди выделенных штаммов *L. acidophilus* составили 42,8%, *L. paracasei* – 18,6%, *L. fermentum* – 14,3%, *L. plantarum* – 11,4%. Остальные виды встречались в единичных случаях. Позже при секвенировании гена 16S rRNA удалось выявить, что *L. acidophilus* представляет собой комплекс, включающий несколько видов вагинальных лактобацилл: собственно *L. acidophilus*, а также *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*, *L. johnsonii* и некоторые другие. Из всего разнообразия вагинальных лактобацилл доминирующими являются четыре вида лактобактерий группы *Lactobacillus acidophilus*: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners* [2, 6, 14, 22].

Согласно литературным данным, отмечается явное преобладание *L. crispatus* в биотопе здоровых женщин, в то время как *L. gasseri* и *L. iners* в 4 раза чаще встречаются у женщин с бактериальным вагинозом [4, 27]. По данным Менуховой Ю.Н. (2013), при исследовании видового состава лактобактерий в отделяемом влагалища женщин с физиологическим микробиоценозом *L. crispatus* выявлялись в 41% случаев, *L. iners* – в 72% случаев, у женщин с бактериальным вагинозом выявлено преобладание *L. iners* (90,6%) и дефицит *L. crispatus* (18,8%). В исследованиях Будиловской О.В. и соавт. (2017) указано, что частота выявления *L. crispatus* при нормоценозе (53%) почти в 2 раза превышает частоту при умеренном дисбиозе (29%) и в 13 раз при выраженном дисбиозе (4%) [1].

Исследования Antonio M.A. et al. (2005) показали, что *L. crispatus* неизмеримо активнее продуцирует  $H_2O_2$  в сравнении с *L. iners*, и это объясняет разницу в протективных свойствах этих видов. *L. jensenii* также является сильным производителем  $H_2O_2$ , однако, большинство исследователей сегодня пришли к выводу, что присутствие этого вида лактобактерий связано с высоким риском замещения нормальной микрофлоры влагалища патологической. Это объясняется тем, что *L. iners* не продуцирует перекись водорода и имеет способность адаптироваться к повышенным значениям pH вагинальной среды. Благодаря структуре своего генома *L. iners* обладает способностью быстро приспосабливаться к меняющимся условиям окружающей среды, переключая свой метаболизм и используя в качестве питательного субстрата не гликоген, а глицерин фосфолипидов разрушаемых клеточных мембран. *L. iners* продуцирует токсин – холестерин-зависимый цитолизин, близкий по свойствам к ваголизину *Gardnerella vaginalis*, и в условиях недостаточной кислотности (при pH 4,5-6,0) его выработка происходит в 6 раз активнее, чем при pH менее 4,5 [18, 23]. При этом происходит гибель других видов лактобактерий, снижение концентрации молочной кислоты и повышение pH вагинальной среды. Это приводит к размножению анаэробов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, которые стремительно занимают освободившуюся нишу.

J. Ravel et al. [24] изучая вагинальный биотоп у здоровых женщин репродуктивного возраста выделили пять основных групп. Группы отличались друг от друга по значению pH отделяемого влагалища. Четыре группы характеризовались доминированием одного из четырех видов лактобактерий – *Lactobacillus crispatus* (pH  $4,0 \pm 0,3$ ), *L. iners* (pH  $4,4 \pm 0,6$ ), *L. gasseri* (pH  $5,0 \pm 0,7$ ) или *L. jensenii* (pH  $4,7 \pm 0,4$ ). Микрофлора пятой группы была представлена факультативными или облигатными анаэробами с pH влагалища  $5,3 \pm 0,6$ , что соответствовало бактериальному вагинозу.

В исследованиях Будиловской О.В. и соавт. (2017) этот вид часто встречался при

дисбиозах: доминировал в группе умеренных дисбиозов (67 %) и был второй по частоте встречаемости после *L. iners* [1].

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что превалирование в вагинальном биотопе видов *L. crispatus* и *L. jensenii* является хорошим условием для поддержания постоянства микробиоценоза влагалища. Выявление же *L. gasseri* и *L. iners* в качестве доминирующих видов микробиоценоза влагалища может свидетельствовать о предпосылке перехода к дисбиозу.

Большинство исследований, посвященных изучению видового состава вагинальных лактобактерий у женщин репродуктивного возраста, свидетельствует о том, что *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. iners* и *L. gasseri* являются самыми распространенными видами вагинального биотопа женщин с учетом их этнической принадлежности, полового поведения и гигиенических особенностей. Так, Ravel J. et al. (2011) исследовали образцы вагинального отделяемого, взятого у 396 здоровых женщин, принадлежащих к 4 этническим группам: европейской, азиатской, африканской и латино-американской [24]. Преобладание лактобактерий в составе вагинальной микрофлоры отмечалось у 89,7% европейских, 80,2% азиатских, 61,9% африканских женщин и 59,6% женщин латиноамериканской группы.

Также выявлено различие в видовом составе лактобактерий. *L. crispatus* чаще встречались среди европейских женщин (50,6%), тогда как, *L. iners* обнаруживались часто среди женщин азиатской, африканской и латиноамериканской групп (53,2-58,3%). По данным других исследователей вид *L. vaginalis* был распространен среди африканских женщин, хотя общая встречаемость лактобактерий у них значительно ниже, чем у азиатских и европейских женщин [17].

Важно отметить, что существует взаимосвязь между видовым составом нормофлоры, наличием условно-патогенных микроорганизмов в составе вагинального микробиоценоза и индивидуальным генетическим профилем женщин. По данным Ворошиловой Е.С. и соавт., в зависимости от вариантов генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у женщин в вагинальной жидкости преобладают разные виды лактобактерий; нормоценоз при этом сохраняется, однако имеет неодинаковую степень стабильности [3].

Предметом изучения в данной работе стал полиморфизм генов, ассоциированных с системой провоспалительных (IL-1) и противовоспалительных (IL-1RN, IL-4, IL-10) цитокинов. В результате установлена корреляция между присутствием *L. crispatus* во влагалище и носительством двух аллелей А гена IL-10 (генотип АА): наличие «провоспалительного» генотипа коррелировало с доминированием *L. crispatus* в лактофлоре влагалища, а «противовоспалительный» и сбалансированный генотип достоверно чаще ассоциировался с преобладанием *L. iners*.

Особенностью микрофлоры влагалища является ее изменчивость под действием как экзогенных (использование тампонов, частые влагалищные души и спринцевания, смена полового партнера), так и эндогенных факторов (нейроэндокринные заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз). На микробиоценоз оказывают влияние физиологические и гормональные изменения (пубертатный период, беременность, менопауза), фазы менструального цикла, различные нарушения менструальной функции [10]. Играть также роль использование некоторых медикаментозных препаратов (антибиотики, гормоны) и хирургические вмешательства. Однако в большинстве этих случаев существенных изменений в микробиоценозе не происходит или же он быстро восстанавливается естественными защитными механизмами с участием лактобактерий.

Когда лактобактерии перестают доминировать во влагалище, их место занимают другие микроорганизмы. 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. Чаще всего происходит чрезмерное размножение облигатных анаэробов, включая *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* [5, 9, 20], в результате чего развивается бактериальный вагиноз. Реже в

составе вагинального микробиоценоза начинают преобладать стрептококки, бифидумбактерии, энтеробактерии.

Отдельную проблему представляют генитальные микоплазмы и грибы рода *Candida*, которые устойчивы к кислой среде влагалища и не конкурируют с лактобактериями за питательный субстрат. По современным данным *Candida spp.* обнаруживается у 10-20% женщин репродуктивного возраста в количестве менее  $10^4$  КОЕ/мл [7]. Концентрация этого микроорганизма низкая, поэтому носительство в большинстве случаев оказывается бессимптомным. В ситуации локального иммунодефицита создаются благоприятные условия для размножения грибов *Candida spp.* и трансформации их в более инвазивные формы, результатом чего является острый кандидоз гениталий.

При бактериальном вагинозе на поверхности вагинального эпителия формируются микробные биопленки (biofilms). Они образованы колониями микроорганизмов, которые сливаются между собой и покрывают значительную площадь поверхности эпителиальных клеток. Ведущую роль в формировании биопленок играют *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, а также *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Биопленки на слизистой оболочке влагалища блокируют воспалительный ответ, снижают активность клеток иммунной системы, что позволяет бактериям достигать высоких концентраций [25, 26]. Это безусловно осложняет как лечение первичного эпизода, так и борьбу с рецидивами заболевания.

**Вывод:** стабильность вагинальной микрорекосистемы поддерживается доминированием лактобактерий с протективными свойствами, а именно, *L. crispatus* и *L. jensenii*, обеспечивающих естественное закисление среды, выработку перекиси водорода, конкуренцию за питательные вещества. Колонизационная резистентность, создаваемая лактобактериями влагалища обеспечивает женщине не только репродуктивное здоровье, но и здоровье ее будущего поколения.

#### Использованная литература:

1. Будилковская О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., Сафронова М.М., Савичева А.М. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 2. С. 24-32.
2. Ворошилина Е.С. Экология влагалища: смена клинической парадигмы как путь к индивидуальной медицине // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. №1(33). С. 95-99.
3. Ворошилина Е.С., Сергеев А.Г., Тумбинская Л.В. Полиморфизм генов системы цитокинов и видовой состав вагинальных лактобактерий у женщин репродуктивного возраста с сохранной нормофлорой // Акушерство и гинекология. 2011. №3 (81). С. 58-63.
4. 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.
5. Липова Е.В. Роль условно-патогенной биоты в патологии урогенитального тракта женщин // Вестник последипломного медицинского образования. 2008. №1. С.13-16.
6. Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В. Влагалищные лактобактерии – современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе // Акушерство и гинекология. 2013. №7. С. 18-23.
7. Мирсаидова М.А. Особенности патогенеза, клиники и терапии бактериального вагиноза в ассоциации с урогенитальными инфекциями у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис.... канд. мед. наук. Т. 2009. 22 с.
8. Наумкина Е.В. Мониторинг микробиоценозов влагалища в системе эпидемиологического надзора при инфекционно-воспалительных заболеваниях половой сферы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Омск, 2009. 40 с.
9. Плахова К. И., Гомберг М.А., Атрошкина М.Е. и др. Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального вагиноза // Вестник дерматологии и венерологии. 2007. №5. С.10-13.
10. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз: новые представления о микробном биосоциуме

- и возможности лечения // Медицинский совет. 2014. №17. С.128–133.
11. Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol.* 2015;15:276.
  12. Castro J. Reciprocal Interference between *Lactobacillus* spp. and *Gardnerella vaginalis* on Initial Adherence to Epithelial Cells. *Int J Med Sci.* 2013; 10(9):1193-1198.
  13. Conti C, Malacrino C, Mastromarino P. Inhibition of herpes simplex virus type 2 by vaginal lactobacilli. *J Physiol Pharmacol Suppl.* 2009;6:19-26.
  14. Fredricks D.N. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. *Anaerobe.* 2011;17(4):191-195.
  15. Gong Z., Luna Y., Yu P., Fan H. Lactobacilli inactivate *Chlamydia trachomatis* through lactic acid but not H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *PLoS ONE.* 2014;9:e107758.
  16. Graver M.A., Wade J.J. The role of acidification in the inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by vaginal lactobacilli during anaerobic growth. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2011;10:8.
  17. 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.
  18. Macklaim J.M., Fernandes A.D., Di Bella J.M. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome.* 2013;1:12.
  19. Mastromarino P., Di P.M., Schiavoni G. et al. Effects of vaginal lactobacilli in *Chlamydia trachomatis* infection. *Int J Med Microbiol.* 2014;304:654-661.
  20. Menard J. P., 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.
  21. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis.* 2011;11:200.
  22. Pavlova SI, Kilic AO, So JS, et al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries on 16S rRNA gene sequences. *J App Microbiol.* 2002;92(3):451-459.
  23. Rampersaud R., Planet P.J., Randis T.M. et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by *Lactobacillus iners*. *J.Bacteriol.* 2010;193:1034-1041.
  24. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:4680-4687.
  25. Swidsinski A., Doerfel 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;70:256-263.
  26. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:86-89.
  27. Yamamoto T, et al. Bacterial population in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22(1):11-18.
  28. Zakaria Gomaa E. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. *J Gen Appl Microbiol.* 2013;59:425-436.