

ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ВЛАГАЛИЩА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Рахматуллаева М.М.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан, г. Бухара, Республика Узбекистан

Резюме. Бактериальный вагиноз представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения в связи с повышенным риском заражения инфекциями, передающимися половым путем, и развитием ряда акушерско-гинекологических патологий. Локальная продукция цитокинов и антимикробных пептидов во влагалище играет важную роль в регуляции иммунитета в половых путях. Целью исследования стала сравнительная оценка микрофлоры и факторов неспецифической защиты влагалищной среды у женщин с бактериальным вагинозом до и после лечения. Объектом исследования явились 110 пациенток с бактериальным вагинозом (основная группа) и 26 условно-здоровых женщин с нормоценозом влагалища (контрольная группа). Проведено определение критериев Амсея, исследование микробиоценоза влагалища молекулярно-биологическим методом с использованием тест-системы Фемофлор-16, изучение содержания цитокинов IL-6, IL-8, TNF α , IL-10 и белков острой фазы С-реактивного белка, С3-компонента комплемента и лактоферрина в отделяемом влагалища методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для статистического анализа применены методы вариационной параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми приняты показатели при уровне достоверности $p < 0,05$. В результате исследования установлено, что бактериальный вагиноз сопровождается повышением уровня цитокинов IL-6, IL-8, TNF α и IL-10 в 5,6; 5,5; 6,8; 4,1 раза и С-реактивного белка в более 10 раз и снижением С3-компонента комплемента и лактоферрина в 2,2 и 1,4 раза соответственно в отделяемом влагалища ($p < 0,001$). После лечения в группах с исходным доминированием во влагалище облигатных анаэробов чаще отмечается повторный рост *Sneathia* spp./ *Leptotrichia* spp./ *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./ *Veillonella* spp./ *Dialister* spp., *Atopobium vaginae* и *Mycoplasma hominis* с повышением уровня IL-6, TNF α и IL-10, что происходит на фоне низкого содержания С3-компонента комплемента и лактоферрина. Таким образом, сохранение низкого уровня С3-компонента комплемента и лактоферрина в динамике после лечения может служить маркером рецидивирующего течения бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, микробиоценоз влагалища, облигатные анаэробы, цитокины, С-реактивный белок, С3-компонент комплемента, лактоферрин

Адрес для переписки:

Рахматуллаева Махфуза Мубиновна
Бухарский государственный медицинский институт
имени Абу Али ибн Сина Министерства
здравоохранения Республики Узбекистан
200126, Республика Узбекистан, г. Бухара,
ул. Гиждуван, 23.
Тел.: +998906350906.
E-mail: makhgiz@inbox.ru

Address for correspondence:

Mahfuza M. Rakhmatullayeva
Abu Ali ibn Sina Bukhara State Medical Institute
23 Gijduvan St
Bukhara
200126 Republic of Uzbekistan
Phone: +998906350906.
E-mail: makhgiz@inbox.ru

Образец цитирования:

М.М. Рахматуллаева «Показатели неспецифической
иммунной защиты влагалища до и после лечения
бактериального вагиноза» // Медицинская
иммунология, 2025. Т. 27, № 4. С. 823-830.
doi: 10.15789/1563-0625-ION-3162

© Рахматуллаева М.М., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.M. Rakhmatullaeva "Indexes of nonspecific immune
protection of the vagina before and after treatment of bacterial
vaginosis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 4, pp. 823-830.
doi: 10.15789/1563-0625-ION-3162

© Rakhmatullaeva M.M., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ION-3162

INDEXES OF NONSPECIFIC IMMUNE PROTECTION OF THE VAGINA BEFORE AND AFTER TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS

Rakhmatullaeva M.M.

Abu Ali ibn Sina Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Republic of Uzbekistan

Abstract. Bacterial vaginosis is a serious public health problem due to the increased risk of sexually transmitted infections and development of various obstetric and gynecological disorders. The local production of cytokines and antimicrobial peptides in the vagina plays an important role in regulation of genital tract immunity. The aim of the present study was to compare microflora and factors of nonspecific protection in vaginal environment in women with bacterial vaginosis before and after treatment. Our study included 110 patients with bacterial vaginosis (main group) and 26 conditionally healthy women with vaginal normocenosis (control group). The Amsel clinical criteria were determined, the vaginal microbiocenosis was studied using a molecular biology method using the Femoflor-16 test system. The contents of IL-6, IL-8, TNF α , IL-10 cytokines and acute phase proteins of C-reactive protein, C3-complement component and lactoferrin in vaginal secretions were studied by ELISA test systems. Methods of variation parametric and nonparametric statistics were used for statistical analysis. Statistically significant differences were taken at a confidence level of $p < 0.05$. Bacterial vaginosis was found to be accompanied by increased levels of IL-6, IL-8, TNF α and IL-10 (by 5.6, 5.5, 6.8, 4.1 times, respectively), and C-reactive protein by > 10 times, along with decrease in the C3 component of complement, and lactoferrin by 2.2 and 1.4 times, respectively, in the vaginal discharge ($p < 0.001$). After treatment of vaginosis, the patient groups with initial local dominance of obligate anaerobes (*Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp., *Atopobium vaginae* and *Mycoplasma hominis*) exhibited increased levels of IL-6, TNF α and IL-10, along with low content of the C3 component of complement and lactoferrin. Thus, post-treatment preservation of low C3 component and lactoferrin levels may serve as a marker of recurrent bacterial vaginosis.

Keywords: bacterial vaginosis, vaginal microbiocenosis, obligate anaerobes, cytokines, C-reactive protein, C3 complement component, lactoferrin

Введение

Микробиоценоз влагалища является сложной интегральной биосистемой, которая путем создания колонизационной резистентности поддерживает не только защитную среду слизистых половых путей, но и играет важную роль в создании благоприятного иммуно-гормонального фона организма женщины. Огромное число исследований свидетельствуют в пользу того, что нарушение нормального состава микрофлоры влагалища повышает риск заражения инфекциями, передающимися половым путем [28, 30], способствует развитию воспалительных [14] и ряда пролиферативных заболеваний органов малого таза [18, 27] и гениталий [30], приводит к неблагоприятным исходам беременности [3, 25], родов [8, 17] и послеродового периода [22].

У клинически здоровых женщин в репродуктивном возрасте доминирующими бактериями влагалищной среды являются лактобактерии, которые составляют 95-98% всей микрофлоры [1]. Стабильность влагалищного микробиоценоза

обеспечивается способностью лактобактерий к образованию молочной кислоты и перекиси водорода, лизоцима и других гликолитических ферментов, бактериоцинов [4]. При бактериальном вагинозе происходит уменьшение количества лактобактерий, в результате которого повышается pH влагалищной жидкости и создаются условия для роста условно-патогенных бактерий. Наиболее распространенными микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом, являются *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Sneathia* spp., *Leptotrichia* spp., *Atopobium vaginae*, а также некоторые другие представители анаэробных микроорганизмов [19, 26].

Актуальность проблемы бактериального вагиноза обусловлена также широким распространением этого заболевания. По данным различных авторов, около 30% случаев патологических выделений из половых путей у женщин связаны с бактериальным вагинозом [6, 24]. При различных методах лечения более 50% женщин за полгода после лечения отмечают рецидивы заболевания [9], что приводит к ухудшению качества

жизни [7] и представляет собой большую медико-социальную проблему [24].

В последние годы уделяется все большее внимание роли иммунного ответа организма в развитии бактериального вагиноза и его рецидивирующем течении.

Цель исследования — провести сравнительную оценку микрофлоры и факторов неспецифической защиты влагалищной среды у женщин с бактериальным вагинозом до и после лечения.

Материалы и методы

В основную группу включены 110 женщин с клинико-микроскопическим подтверждением диагноза «бактериальный вагиноз». Контрольную группу составили 26 практически здоровых женщин с нормоценозом влагалища. Изучены анамнестические данные, общий соматический и гинекологический статус обследуемых женщин. Клинико-микроскопические данные, подтверждающие бактериальный вагиноз включали определение критериев Амсея (наличие обильных выделений со специфическим «рыбным» запахом, повышение pH вагинальных выделений, положительный аминный тест (проба с гидроксидом калия) и присутствие «ключевых» клеток (эпителиальных клеток, стенка которых сплошь адгезирована грамвариабельной микрофлорой) в мазках). Микробиоценоз влагалища исследован молекулярно-биологическим методом с использованием Фемофлор-16. Концентрации IL-6, IL-8, TNF α , IL-10, С-реактивного белка, С3-компонента комплемента и лактоферрина в отделяемом влагалища определены методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-наборов (АО «Вектор-Бест», Россия).

Применена двухэтапная терапия бактериального вагиноза: 1-й этап — клиндамицин (клиндамициновый крем 2%-ный, аппликации, 0,1 г клиндамицина) 7 дней и 2-й этап — пробиотики 10 дней. Проведена повторная оценка микробиоценоза и факторов неспецифической защиты влагалища через 3 месяца после лечения.

Полученные данные статистически обработаны на персональном компьютере с использованием программы Statistica 10.0, статистического программного приложения EpiInfo 7.2.2.2. Используются методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (М), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Значимость полученных показаний определена по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения

(по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F-критерий Фишера). Значимыми приняты показатели с уровнем достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст женщин основной группы составил $35,5 \pm 0,68$ лет, контрольной группы — $32,6 \pm 1,01$ ($p > 0,05$). У каждой третьей больной с бактериальным вагинозом (35,4% против 7,7% в контрольной) репродуктивный анамнез был отягощен самопроизвольным выкидышем ($p < 0,05$). Частота заболеваний органов мочевыделительной системы (20,9% против 3,8%), неспецифического кольпита в анамнезе (48,2% против 15,4%) и индекса массы тела (ИМТ) более 25 (69,1% против 30,8%) была достоверно выше в основной группе ($p < 0,05$).

Жалобы на обильные, жидкие выделения серо-белого цвета с неприятным запахом отмечены в 83,6%, положительный аминный тест — в 81,8%, наличие «ключевых клеток» — в 90,0%, массивная микробная обсеменность — в 60,0% случаев в основной группе. pH влагалищных выделений составил $6,18 \pm 0,03$ в основной и $4,15 \pm 0,06$ в контрольной группах ($p < 0,001$). Микробиоценоз влагалища пациенток с бактериальным вагинозом соответствовал выраженному анаэробному (70,9%) и выраженному аэробно-анаэробному дисбиозам (29,1%), контрольной группы — абсолютному (26,7%) и условному нормоценозам (73,3%). Абсолютное содержание лактофлоры в мазках пациенток основной группы было на несколько порядков ниже контрольных значений ($3,92 \pm 0,22$ lg ГЭ/мл против $7,21 \pm 0,24$ lg ГЭ/мл) ($p < 0,001$). Отмечено достоверно высокое содержание факультативных анаэробов *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. ($p < 0,001$) и облигатных анаэробов — *Eubacterium* spp. ($p < 0,05$), *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. ($p < 0,001$), *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp. ($p = 0,013$), *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. ($p = 0,004$), *Peptostreptococcus* spp. и *Atopobium vaginae* ($p < 0,001$) у пациенток с бактериальным вагинозом.

Уровни IL-6, IL-8, TNF α и IL-10 во влагалищном отделяемом женщин с бактериальным вагинозом составили $186,00 \pm 12,01$, $144,73 \pm 7,22$, $171,5 \pm 10,6$ и $92,87 \pm 5,68$ пг/мл, что достоверно в 5,6, 5,5, 6,8 и 4,1 раза выше аналогичных контрольных показателей ($33,01 \pm 6,7$, $26,16 \pm 9,48$, $25,3 \pm 1,0$ и $22,72 \pm 3,29$ пг/мл) ($p < 0,001$). Содержание С-реактивного белка характеризовалось резким повышением в более 10 раз ($51,56 \pm 6,97$ мг/л против $3,83 \pm 0,88$ мг/л контроля) ($p < 0,001$). Ло-

кальные уровни СЗ-компонента и лактоферрина были достоверно ниже контрольных показателей (в 2,2 раза — $31,21 \pm 2,61$ нг/мл против $68,88 \pm 7,05$ нг/мл и в 1,4 раза — $523,97 \pm 45,21$ нг/мл против $737,00 \pm 28,33$ нг/мл) соответственно ($p < 0,001$).

Согласно кластерному распределению мазков с выраженным анаэробным дисбиозом влагалища (Назарова В.В и др., 2017) [2], пациентки с преобладающим содержанием в мазках анаэробов *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* были включены в 1-ю группу ($n = 36$), с доминирующим содержанием групп облигатных анаэробов *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. и *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp. — во 2-ю группу ($n = 33$). 3-ю группу ($n = 31$) составили пациентки с выраженным аэробно-анаэробным (смешанным) дисбиозом. Такое деление на группы мы посчитали важным для дифференцированного изучения характера восстановления микрофлоры и местного иммунного ответа после лечения.

При контрольном визите через месяц после лечения жалобы, клинико-лабораторные признаки бактериального вагиноза не выявлены, однако через 3 месяца после лечения они отмече-

ны в нескольких случаях. Жалобы на выделения из влагалища с неприятным запахом отмечены у 14,3%, 17,5% и 21,9%, $pH \geq 5,5$ — у 18,5%, 27,5%, 28,1%, положительный аминный тест — у 7,9%, 12,5% 21,9% пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно. «Ключевые клетки» присутствовали в 5,3%, 15,0% и 18,7% мазках пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно. Выявлены случаи выраженного анаэробного (2 (5,3%) — в 1А и 4 (10,0%) — в 1В группах) и аэробно-анаэробного (6 (18,7%) — в 1С группе) дисбиоза, что клинически соответствовало рецидиву БВ. Умеренный анаэробный дисбиоз зафиксирован в 34,2% случаев в 1-й, в 30,0% — во 2-й и умеренный аэробно-анаэробный дисбиоз в 25,0% случаев в 3-й группе. В более половине случаев образцы мазков во всех группах соответствовали нормоценозу.

Содержание *Lactobacillus* spp. ($p = 0,038$) было ниже в 3-й группе по сравнению с 1-й группой (табл. 1). Содержание *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. ($p = 0,027$), *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. ($p = 0,047$) и *Mycoplasma hominis* ($p = 0,029$) было существенно выше в 3-й группе по сравнению со 2-й группой, а *Atopobium vaginae* — выше во 2-й

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ ВАГИАЛИЩА В ГРУППАХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 1. COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COMPOSITION OF THE VAGINAL MICROFLORA IN THE GROUPS AFTER TREATMENT

Группа микроорганизмов, lg ГЭ/мл Group of microorganisms, lg GE/mL	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group	p
	1	2	3	
<i>Lactobacillus</i> spp.	$7,18 \pm 0,12$	$7,01 \pm 0,18$	$6,79 \pm 0,14$	$p_{1-3} = 0,038$
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	$2,46 \pm 0,37$	$3,17 \pm 0,33$	$3,27 \pm 0,38$	
<i>Eubacterium</i> spp.	$2,28 \pm 0,30$	$2,10 \pm 0,35$	$2,46 \pm 0,32$	
<i>Sneathia</i> spp. / <i>Leptotrichia</i> spp. / <i>Fusobacterium</i> spp.	$0,79 \pm 0,23$	$0,43 \pm 0,17$	$1,17 \pm 0,28$	$p_{2-3} = 0,027$
<i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veillonella</i> spp. / <i>Dialister</i> spp.	$1,36 \pm 0,24$	$1,04 \pm 0,27$	$1,87 \pm 0,31$	$p_{2-3} = 0,047$
<i>Lachnobacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp.	$0,62 \pm 0,23$	$0,25 \pm 0,14$	$0,79 \pm 0,26$	
<i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corynebacterium</i> spp.	$1,12 \pm 0,27$	$1,39 \pm 0,27$	$1,47 \pm 0,29$	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	$1,37 \pm 0,37$	$1,85 \pm 0,29$	$1,98 \pm 0,28$	
<i>Atopobium vaginae</i>	$1,02 \pm 0,26$	$1,68 \pm 0,19$	$1,89 \pm 0,33$	$p_{1-2} = 0,044$ $p_{2-3} = 0,042$
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	$0,42 \pm 0,21$	$0,25 \pm 0,14$	$0,74 \pm 0,29$	
<i>Streptococcus</i> spp.	$0,62 \pm 0,22$	$0,48 \pm 0,18$	$0,99 \pm 0,29$	
<i>Staphylococcus</i> spp.	$0,74 \pm 0,21$	$0,89 \pm 0,25$	$1,31 \pm 0,23$	
<i>Candida</i> spp.	$1,05 \pm 0,25$	$1,22 \pm 0,25$	$1,62 \pm 0,31$	
<i>Mycoplasma hominis</i>	$0,73 \pm 0,23$	$0,43 \pm 0,12$	$0,91 \pm 0,18$	$p_{2-3} = 0,029$
<i>Ureaplasma</i> spp.	$2,12 \pm 0,65$	$1,89 \pm 0,34$	$2,38 \pm 0,34$	

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 2. CYTOKINE LEVELS 3 MONTHS AFTER TREATMENT

Показатель, пг/мл Indicator, pg/mL	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group	Контроль Control	P ₁₋₄ ; P ₂₋₄ ; P ₃₋₄
	1	2	3	4	
IL-6	37,93±8,13	60,79±11,35	58,28±10,12	33,01±6,70	0,643; 0,043; 0,046
IL-8	26,14±5,98	41,89±9,82	49,13±13,78	23,16±9,48	0,792; 0,179; 0,131
TNFα	27,8±3,1	44,57±8,69	38,16±12,68	25,3±1,0	0,448; 0,035; 0,320
IL-10	29,44±5,23	42,71±9,78	37,39±6,33	22,72±3,29	0,285; 0,061; 0,048

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 3. ACUTE PHASE PROTEIN LEVELS 3 MONTHS AFTER TREATMENT

Показатель Indicator	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group	Контроль Control	P ₁₋₄ ; P ₂₋₄ ; P ₃₋₄
	1	2	3	4	
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	4,74±3,66	17,59±6,49	11,15±3,13	3,83±0,88	0,809; 0,043; 0,031
С3-компонент комплемента, нг/мл C3-complement component, ng/mL	63,55±4,28	44,87±9,68	50,38±8,35	68,88±2,61	0,372; 0,022; 0,043
Лактоферрин, нг/мл Lactoferrin, ng/mL	725,2±29,7	636,1±71,4	619,7±46,4	737,0±28,3	0,776; 0,199; 0,035

($p = 0,044$) и 3-й ($p = 0,042$) группах по сравнению с 1-й группой.

Отмечена нормализация уровня изучаемых цитокинов в 1-й группе через 3 месяца после лечения. Уровни IL-6 и TNFα во 2-й группе, IL-6 и IL-10 в 3-й группе снизились без достижения целевых значений (табл. 2).

Содержание С-реактивного белка во 2-й и 3-й группах было достоверно выше контрольных показателей ($p < 0,05$). Концентрация С3-компонента комплемента была низкой во 2-й и 3-й группах, а лактоферрина — в 3-й группе ($p < 0,05$) (табл. 3).

Обсуждение

Бактериальный вагиноз является полимикробным синдромом, и считается, что каждая бактериальная составляющая микробиоценоза влагалища вносит свой вклад в патогенез и развитие клинических симптомов заболевания [19]. Согласно гипотетической модели патогенеза бактериального вагиноза нарушение микробиоценоза влагалища прежде всего проявляется из-

быточным ростом *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* [21]. Образование совместной биопленки *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* не вызывает ответную иммунную реакцию эпителиально-макрофагальными клетками [13]. Благодаря этой возможности *Prevotella* spp. и *Gardnerella vaginalis* могут успешно адгезироваться на эпителиальные клетки и проявлять патогенные свойства. Далее происходит присоединение к первичной биопленке *Atopobium vaginae* и облигатных анаэробов с формированием зрелой полимикробной биопленки, что вызывает проявление резкой иммунной реакции [15]. По данным Anahtar M.N. и соавт. (2015), бактериальные сообщества с высоким разнообразием сильно коррелируют с концентрациями провоспалительных цитокинов в репродуктивном тракте как в поперечном, так и в продольном анализе [5]. Различные виды и группы микроорганизмов могут быть связаны с разными иммунными медиаторами. В экспериментальной работе Doerflinger S.Y. и соавт. (2014) *Atopobium vaginae* вызывала значительное усиление передачи сигналов образ-распознаю-

щих рецепторов, экспрессии муцина и сильный провоспалительный иммунный ответ (экспрессию β -дефензина 2, IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α) в трехмерных вагинальных эпителиальных клетках по сравнению с *Prevotella bivia* и *Lactobacillus iners* [12].

Еще одно оригинальное исследование подтверждает то, что *Atopobium vaginae* проявляет самые высокие провоспалительные свойства и индуцирует множество провоспалительных цитокинов и хемокинов. Инфекция *Sneathia amnii* также приводит к секреции нескольких ключевых иммунных медиаторов (IL-6, IL-8, TNF α) [15]. Напротив, *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* не вызывали сильных воспалительных реакций, что согласуется с концептуальной моделью бактериального вагиноза, предложенной Muzny С.А. и соавт. (2020) [21]. *Gardnerella vaginalis* значительно увеличивала уровни только двух цитокинов, IL-6 и TNF α , тогда как *Prevotella bivia* индуцировала только один цитокин, IL-1 α [15]. Более высокие уровни IFN γ и IL-1 β в вагинальной среде были выявлены у женщин с высоким разнообразием представителей микробиоты с присутствием *Prevotella* spp. [5].

Как видно, клинические данные о цитокинах и хемокинах в вагинальных выделениях женщин с бактериальным вагинозом противоречивы. Расхождения в иммунных маркерах могут быть результатом микробного разнообразия, а изменения в составе микрофлоры влагалища влияют на иммунные реакции организма [10].

Как известно, активация Th1-ответа при инфекции направлена на ограничение инфекционного процесса с последующим восстановлением состава нормофлоры влагалища. Повышение Th1-уровня запускает противоположное противовоспалительное активирование Th2-лимфоцитов. [10]. Повышение уровня С-реактивного белка наступает через короткое время после пикового повышения уровня провоспалительных цитокинов, в особенности IL-6 и TNF α . С-реактивный белок активирует систему комплемента и угнетает фагоцитоз нейтрофилов. С другой стороны, связываясь с рецепторами на макрофагах, С-реактивный белок вызывает выработку не только провоспалительных, но и в большей степени противовоспалительных цитокинов, которые способны подавлять активность клеток Th1 [20].

Система комплемента отвечает за фагоцитоз, разрушение чужеродных бактерий и поддерживает различные воспалительные реакции [23]. Фиксация С3-компонента комплемента на клеточной стенке бактерий (опсонизация) приводит к усилению фагоцитоза [11]. Очевидно, нарастание титра С-реактивного белка при дисбиозе вла-

галища вызвано активацией провоспалительного цитокинового профиля и направлено на инициацию иммунных эффекторных механизмов. Несмотря на это, мы определили недостаточное напряжение системы комплемента при бактериальном вагинозе. Снижение уровня лактоферрина в вагинальном секрете женщин с бактериальным вагинозом можно расценить как фактор снижения бактерицидной функции нормофлоры влагалища, поскольку именно в кислых средах условиях лактоферрин отделяет ионы железа, которые участвуют в образовании активных форм кислорода, токсичных для микроорганизмов [29]. Регуляторное действие лактоферрина на иммунный ответ проявляется созревaniem Т- и В-лимфоцитов, продукцией иммуноглобулинов, регуляцией активности натуральных киллеров, гранулоцитов, моноцитов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток, а также влиянием на образование цитокинов, металлопротеиназ и других медиаторов воспаления [16]. Все это предрасполагает к тому, что в развитии дисбиоза важную роль играет нарушение взаимодействия компонентов врожденного иммунного ответа.

Оценивая динамику изменения уровня цитокинов влагалищной среды, следует указать, что во 2-й и 3-й группах отмечается повышение уровней про- и противовоспалительных цитокинов относительно контрольных показателей, что вызвано активацией условно-патогенной микрофлоры. Выявлены достоверные отличия в содержании С3-компонента комплемента во 2-й и 3-й группах, лактоферрина в 3-й группе, что отражает в определенной мере некоторую недостаточность местной иммунной защиты.

Таким образом, после лечения бактериального вагиноза в группах с исходным доминированием в составе микрофлоры влагалища облигатных анаэробов часто проявляется нарушение тонкого баланса Th1/Th2-ответа, что происходит на фоне недостаточной активности С3-компонента комплемента и лактоферрина. Именно такое состояние сочетается с клиническими рецидивами заболевания.

Заключение

Рост условно-патогенной (в основном, облигатно-анаэробной) микрофлоры влагалища при бактериальном вагинозе сопровождается повышением уровня про- и противовоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в вагинальной среде. Сохранение низкого уровня С3-компонента комплемента и лактоферрина в динамике после лечения у женщин с исходным доминированием в составе микрофлоры облигатных анаэробов может служить маркером рецидивирующего течения бактериального вагиноза.

Список литературы / References

1. Будилова 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. [Budilovskaya O.V., Shipitsyna E.V., Gerasimova E.N., Safronova M.M., Savicheva A.M. Species diversity of vaginal lactobacilli in norm and in dysbiotic states. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* = *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2017, Vol. 66, no. 2, pp. 24-32. (In Russ.)]
2. Назарова В.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., Савичева А.М. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16 // Журнал акушерства и женских болезней, 2017. Т. 66, № 4. С. 57-67. [Nazarova V.V., Shipitsyna E.V., Gerasimova E.N., Savicheva A.M. Criteria for diagnosis of bacterial vaginosis using the test Femoflor-16. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* = *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2017, Vol. 66, no. 4, pp. 57-67. (In Russ.)]
3. Синякова А.А., Шипицына Е.В., Будилова О.В., Болотских В.М., Савичева А.М. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней, 2019. Т. 68, № 2. С. 59-70. [Sinyakova A.A., Shipitsyna E.V., Budilovskaya O.V., Bolotskikh V.M., Savicheva A.M. Anamnestic and microbiological predictors of miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* = *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2019, Vol. 68, no. 2, pp. 59-70. (In Russ.)]
4. Amabebe E., Anumba D.O.C. The vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli. *Front. Med. (Lausanne)*, 2018, Vol. 5, 181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181.
5. Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E., Bowman B.A., Yamamoto H.S., Soumillon M., Padavattan N., Ismail N., Moodley A., Sabatini M.E., Ghebremichael M.S., Nusbaum C., Huttenhower C., Virgin H.W., Ndung'u T., Dong K.L., Walker B.D., Fichorova R.N., Kwon D.S. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*, 2015, Vol. 42, no. 5, pp. 965-976. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
6. Bautista C.T., Wurapa E., Saterren W.B., Morris S., Hollingsworth B., Sanchez J.L. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil. Med. Res.*, 2016, Vol. 3, 4. doi: 10.1186/s40779-016-0074-5.
7. Bilardi J.E., Walker S., Temple-Smith M., McNair R., Mooney-Somers J., Bellhouse C., Fairley C.K., Chen M.Y., Bradshaw C. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 9, e74378. doi: 10.1371/journal.pone.0074378.
8. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., Lee Y.S., Smith A., Chan D., Lewis H., Kindinger L., Terzidou V., Bourne T., Bennett P.R., MacIntyre D.A. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl. Res.*, 2019, Vol. 207, pp. 30-43. doi: 10.1016/j.trsl.2018.12.005.
9. Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current treatment of bacterial vaginosis-limitations and need for innovation. *J. Infect. Dis.*, 2016, Vol. 214, no. 1, pp. 14-20.
10. Campisciano G., Zanolta N., Licastro D., De Seta F., Comar M. In vivo microbiome and associated immune markers: new insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis. *Sci. Rep.*, 2018, no. 8, no. 1, 2307. doi: 10.1038/s41598-018-20649-x.
11. Deng Y., Zhang Y., Wu T., Niu K., Jiao X., Ma W., Peng C., Wu W. Complement C3 deposition restricts the proliferation of internalized *Staphylococcus aureus* by promoting autophagy. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2024, Vol. 14, 1400068. doi: 10.3389/fcimb.2024.1400068.
12. Doerflinger S.Y., Throop A.L., Herbst-Kralovetz M.M. 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, Vol. 209, no. 12, pp. 1989-1999.
13. Gilbert N.M., Lewis W.G., Li G., Sojka D.K., Lubin J.B., Lewis A.L. *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* trigger distinct and overlapping phenotypes in a mouse model of bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.*, 2019, Vol. 220, no. 7, pp. 1099-1108.
14. Gondwe T., Ness R., Totten P.A., Astete S., Tang G., Gold M.A., Martin D., Haggerty C.L. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. *Sex. Transm. Infect.*, 2020, Vol. 96, no. 6, pp. 439-444.
15. Łaniewski P., Herbst-Kralovetz M.M. Bacterial vaginosis and health-associated bacteria modulate the immunometabolic landscape in 3D model of human cervix. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2021, Vol. 7, no. 1, 88. doi: 10.1038/s41522-021-00259-8.
16. Lepanto M.S., Rosa L., Paesano R., Valenti P., Cutone A. Lactoferrin in aseptic and septic inflammation. *Molecules*, 2019, Vol. 24, no. 7, 1323. doi: 10.3390/molecules24071323.
17. Lokken E.M., Mandaliya K., Srinivasan S., Richardson B.A., Kinuthia J., Lannon S., Jaoko W., Alumera H., Kemoli A., Fay E., John-Stewart G., Fredricks D.N., McClelland R.S. Impact of preconception vaginal microbiota on women's risk of spontaneous preterm birth: protocol for a prospective case-cohort study. *BMJ Open*, 2020, Vol. 10, no. 2, e035186. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035186.
18. Mao X., Chen H., Peng X., Zhao X., Yu Z., Xu D. Dysbiosis of vaginal and cervical microbiome is associated with uterine fibroids. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2023, Vol. 13, 1196823. doi: 10.3389/fcimb.2023.1196823.

19. Mondal A.C., Sharma R., Trivedi N. Bacterial vaginosis: A state of microbial dysbiosis. *Med. Microecol.*, 2023, Vol. 16, 100082. doi: 10.1016/j.medmic.2023.10008.
20. Mouliou D.S. C-Reactive protein: pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians. *Diseases*, 2023, Vol. 11, no. 4, 132. doi: 10.3390/diseases11040132.
21. Muzny C.A., Łaniewski P., Schwebke J.R., Herbst-Kralovetz M.M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 33, no. 1, pp. 59-65. doi: 10.1097/QCO.0000000000000620.
22. Ng B.K., Chuah J.N., Cheah F.C., Mohamed Ismail N.A., Tan G.C., Wong K.K., Lim P.S. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with bacterial vaginosis. *Front. Surg.*, 2023, Vol. 10, 1084867. doi: 10.3389/fsurg.2023.1084867.
23. Ostrycharz E., Hukowska-Szematowicz B. New insights into the role of the complement system in human viral diseases. *Biomolecules*, 2022, Vol. 12, no. 2, 226. doi: 10.3390/biom12020226.
24. Peebles K., Velloza J., Balkus J.E., McClelland R.S., Barnabas R.V. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *Sex. Transm. Dis.*, 2019, Vol. 46, no. 5, pp. 304-311.
25. Saadaoui M., Singh P., Ortashi O., Al Khodor S. Role of the vaginal microbiome in miscarriage: exploring the relationship. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2023, Vol. 13, 1232825. doi: 10.3389/fcimb.2023.1232825.
26. Sanchez-Garcia E.K., Contreras-Paredes A., Martinez-Abundis E., Garcia-Chan D., Lizano M., de la Cruz-Hernandez E. Molecular epidemiology of bacterial vaginosis and its association with genital micro-organisms in asymptomatic women. *J. Med. Microbiol.*, 2019, Vol. 68, no. 9, pp. 1373-1382.
27. Tian Z., Zhao M., Sui X., Li X., Qin L., Chen Z.J., Zhao S., Zhao H. Associations between vaginal microbiota and endometrial polypoid lesions in women of reproductive age: a cross-sectional study. *Reprod. Biomed. Online*, 2024, Vol. 48, no. 2, 103602. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103602.
28. van Teijlingen N.H., van Smoorenburg M.Y., Sarrami-Forooshani R., Zijlstra-Willems E.M., van Hamme J.L., Borgdorff H., van de Wijert J.H.H.M., van Leeuwen E., van der Post J.A.M., Strijbis K., Ribeiro C.M.S., Geijtenbeek T.B.H. *Prevotella timonensis* bacteria associated with vaginal dysbiosis enhance human immunodeficiency virus type 1 susceptibility of vaginal CD4⁺ T cells. *J. Infect. Dis.*, 2024, Vol. 230, no. 1, pp. e43-e47.
29. Valenti P., Rosa L., Capobianco D., Lepanto M.S., Schiavi E., Cutone A., Paesano R., Mastromarino P. Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 376. doi: 10.3389/fimmu.2018.00376.
30. Zhang Z., Ma Q., Zhang L., Ma L., Wang D., Yang Y., Jia P., Wu Y., Wang F. Human papillomavirus and cervical cancer in the microbial world: exploring the vaginal microecology. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2024, no. 14, 1325500. doi: 10.3389/fcimb.2024.1325500.

Автор:

Рахматуллаева М.М. — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сина Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Бухара, Республика Узбекистан

Author:

Rakhmatullaeva M.M., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Abu Ali ibn Sina Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Republic of Uzbekistan

Поступила 21.12.2024

Отправлена на доработку 17.01.2025

Принята к печати 23.03.2025

Received 21.12.2024

Revision received 17.01.2025

Accepted 23.03.2025