

## Вагинальная микробиота. Вагинальная микробиота во время беременности

Ф.И.Юлдашева

Н.З.Фазылова

Самаркандский государственный медицинский университет

**Аннотация:** Микробиота человека играет незаменимую роль в физиологии, питании и, что наиболее важно, в формировании иммунитета. Роль микробиоты в течение многих лет оставалась загадочной, пока недавние тщательные исследования не выявили взаимодействие и динамику этих микробных сообществ. Это разнообразное состояние регулируется гормональными, поведенческими и физико-химическими изменениями в половых путях. Многие инклюзивные исследования показали, что лактобактерии являются наиболее доминирующим представителем вагинальной флоры у большинства здоровых репродуктивных возрастных групп и беременных женщин. Всего описано пять типов состояний сообщества, из которых в четырех доминируют лактобактерии, а в пятом - факультативные или строгие анаэробные виды. Выявлена также разница между стабильностью вида и гестационным возрастом. Исследования выявили значительно более высокую стабильность вагинальной микробиоты на ранних стадиях беременности, которая впоследствии увеличилась. Межвидовые и расовые различия показали, что женщины, принадлежащие к белой, азиатской и европеоидной расам, содержат больше анаэробной флоры. Вагинальный микробиом во время беременности играет значительную роль в преждевременных и самопроизвольных родах. Этот богатый лактобактериями микробиом значительно падает, становясь более разнообразным в послеродовом периоде. Помимо этих известных бактериальных сообществ во влагалище человека, также были обнаружены другие микробные сообщества. Основной фрагмент состоит из вагинального вирусного виroma, и о вагинальном микробиоме имеется очень мало информации. Исследования выявили обилие вирусов с дц-ДНК в вагинальном микробиоме, за ними следуют оцДНК и несколько неопознанных вирусов. Обнаруженных эукариотических вирусов было очень мало, патогенными были только *Herpesvirales* и *Papillomaviridae*. Эта флора передается младенцам через кишечник матери, влагалище или грудное молоко. Недавние исследования дали представление о вагинальном микробиоме, разграничив старое представление о «здоровом» и «больном». Однако необходимы более обширные исследования

для изучения эволюции вирома и микобиома в связи с их ассоциацией с бактериальными сообществами; установить и расшифровать полный спектр вагинального вирома под влиянием генотипических факторов и факторов окружающей среды.

**Ключевые слова:** микробиота, вагинальный микробиом, лактобактерии, *L. Iners*, факультативных анаэробных бактерий

## Vaginal microbiota. Vaginal microbiota during pregnancy

F.I.Yuldasheva

N.Z.Fazylova

Samarkand State Medical University

**Abstract:** The human microbiota plays an indispensable role in physiology, nutrition and, most importantly, in the formation of immunity. The role of the microbiota remained mysterious for many years until recent rigorous studies revealed the interactions and dynamics of these microbial communities. This diverse condition is regulated by hormonal, behavioral and physicochemical changes in the reproductive tract. Many inclusive studies have shown that lactobacilli are the most dominant member of the vaginal flora in most healthy reproductive age groups and pregnant women. A total of five types of community states are described, of which lactobacilli dominate in four, and facultative or strict anaerobic species dominate in the fifth. A difference was also found between species stability and gestational age. Studies have found significantly higher stability of the vaginal microbiota in the early stages of pregnancy, which subsequently increased. Interspecies and racial differences have shown that women belonging to the white, Asian and Caucasian races contain more anaerobic flora. The vaginal microbiome during pregnancy plays a significant role in preterm and spontaneous labor. This lactobacillus-rich microbiome drops significantly, becoming more diverse in the postpartum period. Apart from these known bacterial communities in the human vagina, other microbial communities have also been found. The core fragment consists of the vaginal viral virome, and very little information is available about the vaginal mycobiome. Studies have identified an abundance of dsDNA viruses in the vaginal microbiome, followed by ssDNA and several unidentified viruses. There were very few eukaryotic viruses detected; only Herpesvirales and Papillomaviridae were pathogenic. This flora is transmitted to infants through the mother's intestines, vagina or breast milk. Recent research has provided insight into the vaginal microbiome, delineating the old notion of "healthy" and "sick." However, more extensive studies are needed to examine the evolution of the virome and mycobiome in relation to their association with bacterial

communities; establish and decipher the full spectrum of the vaginal virome under the influence of genotypic and environmental factors.

**Keywords:** microbiota, vaginal microbiome, lactobacilli, L. Iners, facultative anaerobic bacteria

### *Введение*

Микробиота человека представляет собой совокупность микробов, включая архей, протист, бактерий, грибов и вирусов, которые существуют в тканях, жидкостях и полостях тела человека и внутри них, а также в различных анатомических участках; тогда как микробиом представляет собой совокупность генетического материала резидентной микробиоты [1,2]. Эта микробиота играет незаменимую роль в физиологии человека, питании и, что наиболее важно, в формировании иммунитета. Микробные сообщества служат примером сегмента первой линии защиты организма человека путем конкурентного исключения вторгшихся микроорганизмов. Значительное количество микроорганизмов живут в мутуалистических, гармоничных отношениях в организме человека, в то время как некоторые из них становятся условно-патогенными в условиях иммуносупрессии, что приводит к острым, смертельным и хроническим состояниям. Несмотря на роль микробиоты в физиологии человека, детали остаются загадочными в течение многих лет, пока недавние тщательные исследования не выявили конфигурацию, функции, взаимодействие и динамику этих микробных сообществ между собой и с человеком-хозяином, которые позволяют различным людям вести себя по-разному, когда столкнулся с внешним стрессом. Главной вехой в этом стал проект по микробиому человека, целью которого было составить профиль микробного состава здоровых взрослых в возрасте 18-40 лет, с особым интересом к изучению влияния микробиоты человека на заболевания и здоровья, заботясь о том, чтобы микробиом, включенный в исследование, был минимально нарушен. Основной микробиом в этом проекте был изучен из пяти анатомических участков, а именно кожи, носовых ходов, полости рта, желудочно-кишечного тракта и мочеполового тракта, а общее количество опрошенных микробиомов составило 3000 от 300 здоровых людей. Аналитические инструменты, использованные в НМР, включали таксономическое профилирование с помощью секвенирования 16SrRNA и более полный анализ с помощью метагеномного секвенирования [1,3,4], что позволило выявить таксономический состав микробиома человека. Однако было отмечено, что это не может служить единственным коррелятом с фенотипом хозяина [5], следовательно, оно послужило основой для второй фазы этого проекта; Интегративная НМР (iНМР). Было установлено, что

измененная микробиота может выступать в качестве иницирующего фактора многих заболеваний, таких как ожирение, диабет, воспалительные заболевания кишечника, бактериальный вагиноз (БВ), преждевременные роды (ПТЛ) и многих других [2]. iNMP был разработан для отслеживания одной и той же динамики микробиома хозяина в течение определенного периода времени. На этом втором этапе мультиомический подход использовался для определения конкретных болезненных состояний, чтобы иметь более широкую перспективу взаимодействия микробиома в здоровье и болезни, с известными модуляциями в определенных состояниях, таких как преждевременные роды во время беременности, воспалительные заболевания кишечника и предиабет. [6]. Все эти три исследования недавно завершили первые этапы своих исследований. Помимо ГМП, многие другие исследования показали влияние микробиоты при различных дисбиотических и болезненных состояниях. Максимальная связь между здоровьем и болезнями связана с кишечником. Микробиом кишечника является самым обширным из всех и включает в себя различные роды и типы, вносящие вклад в динамическую физиологию и иммунитет человека [10]. Когда были раскрыты элементы микробиома, начались исследования микробиоты участков, отличных от тех, которые включены в НМР, таких как мочевыводящие пути, влагалище, дыхательные пути, центральная нервная система, конъюнктура [11,15]. Из них вагинальные микробные сообщества представляют собой тонкую, сбалансированную, мутуалистическую связь между микроорганизмами и физиологией человека. Бактериальные сообщества получают питание из отслоившихся клеток, железистых выделений хозяина, чтобы пополнить их постоянно сокращающееся количество, в то время как они помогают хозяину, предотвращая колонизацию нерезидентными, вторгающимися микробами [11,12]. Черты этой динамичной, коэволюционной вагинальной экосистемы оставались загадочными в течение многих лет, пока не появились комплексные, независимые от культуры подходы. Также сообщалось об интересной корреляции между витамином D, РТЛ и вагинальным микробиомом.

#### Вагинальная микробиота

Многие инклюзивные исследования, как культурально-зависимые, так и культурально-независимые, показали, что «лактобактерии» являются наиболее доминирующим членом вагинальной флоры у большинства здоровых женщин репродуктивной возрастной группы. Лактобациллы очень хорошо адаптируются во влагалищной среде и приносят пользу хозяину благодаря выработке молочной кислоты в качестве побочного продукта ферментации, которая снижает рН влагалища до  $\sim 3,5$  [12]. Такой низкий уровень рН подавляет многие другие вторгающиеся микробы, тем самым обеспечивая

защитную роль. Помимо молочной кислоты лактобактерии также генерируют бактериоцины, которые представляют собой бактерицидные белковые соединения с очень узким спектром уничтожения, что достигается за счет повышения проницаемости мембраны клетки-мишени. Помимо побочных продуктов, вырабатываемых лактобактериями, интересно отметить, что влагалище, обогащенное лактобациллами, при столкновении с любой грамотрицательной атакой оказывает видоспецифическое стимулирующее воздействие на нашу врожденную иммунную систему за счет усиления выработки IL-23, который преимущественно активирует путь Th-17 [7,8].

#### Видовая вариация лактобактерий

Наиболее распространенными резидентными лактобациллами влагалища человека являются *L. Crispatus*, *L. Iners*, *L. gasseri* и *L. jensenii*. До появления культурально-независимых методов *L. crispatus* считался преобладающим видом (29), но после появления культурально-независимых методов было обнаружено, что преобладающим видом является *L. iners* (30-32). Согласно недавнему исследованию, *L. iners* была отмечена во вагинальной флоре у 83,5% испытуемых и в качестве доминирующего члена у 34%. Распространенность *L. Crispatus* составила 64,5% среди всех субъектов с доминированием еще у 26,2%, *L. gasseri* у 42,9% субъектов с доминированием еще у 63 % и *L. jensenii* у 48,2% с доминированием у 5,3%. Еще одной важной особенностью была ассоциация различных видов *Lactobacillus* с различным рН. *L. Crispatus* способен снижать рН влагалища до ~4, в то время как другие виды способны обеспечивать сравнительно более высокий рН ~4,5-5 [14]. Многие исследования показали, что *L. Crispatus* тесно связан с элиминацией *Gardnerella*, демонстрируя очень стабильный микробиом. Напротив, было замечено, что *L. iners* сосуществуют с *Gardnerella*, обеспечивая менее стабильный микробиом и могут быть вовлечены в преждевременные роды (PTL), поддерживая существование других вредных видов или других загадочных механизмов. Эти результаты противоречат исследованию Kindinger et al. [9], которые не отметили никакой связи между *L. iners* и *Gardnerella*. Вопреки распространенному мнению, у 20-30% здоровых женщин этот род полностью отсутствовал, и было замечено, что они являются носителями различных наборов строгих или факультативных анаэробных бактерий. Это было связано с несколько более высоким рН влагалища ~4,7-6,5 [4,6,8], и этот высокий рН предрасполагает этих женщин к другим генитальным инфекциям.

Другие роды, обитающие во влагалище, включают *Corynebacterium*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Prevotella*, *Finexgoldia*, *Sneathia*, таксон *Lachnospiraceae*, геномовид *Lachnovaginosum* (BVAB1) и *Eggerthella*. членами являются *Streptococcus*, *Atopobium*,

Megasphaera, Leptotrichia и Straphylococcus. Все эти организмы обладают способностью жить при таком низком рН из-за использования молочной кислоты, поскольку они являются гомо- или гетеролактическими ферментерами. Помимо внутреннего рН, на устойчивость этих микробных сообществ также играют роль другие факторы, такие как беременность, менструация, дисбактериоз, использование пероральных контрацептивов, смазок, антибиотиков и спринцевания.

У этих женщин было выделено несколько видов лактобактерий, но у женщин черной расы было больше одновидового доминирующего кластера, в то время как у одной женщины было выделено несколько видов лактобактерий [5,9,13]. Исследования показали сильную связь *L. Crispatus* с более низкой вероятностью РТЛ у европеоидной популяции, в то время как у африканской популяции существует более слабая связь или ее отсутствие [2,7] У всех этих женщин микробиом более сместился в сторону стабильного профиля с доминированием лактобактерий с серьезным сдвигом на ранних стадиях беременности, особенно у женщин африканского или латиноамериканского происхождения. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять влияние как геномных факторов, так и факторов окружающей среды на изменение вагинальной микробиоты. Недавний анализ цервиковагинальной микробиоты 2000 беременных женщин выявил значительную связь со спонтанными родами, особенно у афроамериканцев. Самым поразительным последствием исследования была обратная связь  $\beta$ -дефензина 2 со спонтанными преждевременными родами, но она определялась этнической принадлежностью. Риск самопроизвольных родов увеличивается у афроамериканцев с низким уровнем  $\beta$ -дефензина 2, тогда как для неафроамериканцев верно обратное. Помимо расового разнообразия, вагинальный микробиом также варьируется в зависимости от способа родов, сексуального партнера, здоровья, диабетического статуса матери, а также между монозиготными и дизиготными близнецами. Было показано, что вагинальные роды благоприятны для микробиома младенца, как это установлено теорией крещения [6,7].

#### Вагинальная микробиота во время беременности

Беременность - это состояние разнообразных физиологических изменений, направленных на адаптацию плода к человеческому организму и наоборот. Это разнообразное состояние регулируется гормональными изменениями, приводящими к иммунной модуляции, поведенческим изменениям, физико-химическим изменениям в слизистой оболочке и изменениям в половых путях. Все эти факторы дополнительно влияют на модуляцию структуры и функций микробиома, что делает его уникальным по сравнению с небеременными женщинами. Лишь несколько исследований было проведено для изучения

микробиома беременных женщин, поскольку большинство более ранних исследований были сосредоточены на влагалище небеременных женщин. Недавно исследование, проведенное Freitas et al. с использованием секвенирования *srn60*, универсальной мишени и разрешения 16S рРНК, показали значительные различия в микробиоме беременных и небеременных женщин. Микробиота влагалища беременных менее богата и менее разнообразна по сравнению с влагалищем небеременных, с преобладанием видов *Lactobacillus*. Этот микробиом был охарактеризован у 182 беременных женщин на сроке беременности 11-16 недель и у 310 небеременных женщин с помощью пиросеквенирования области *srn60* и выявил шесть различных профилей типов состояний сообщества. Агаард и др. выявили наличие микробиоты в трех различных зонах во влагалище у 24 здоровых беременных женщин и отметили отсутствие какой-либо сайт-специфичности. Авторы показали, что влагалище беременной менее богато и менее разнообразно, чем влагалище небеременной [5]. Антонио и др. [9] также сообщили о меньшем разнообразии и более богатой флоре лактобактерий во влагалище 12 беременных женщин. Кроме того, выявлена разница между стабильностью вида и гестационным возрастом. Авторы обнаружили значительно более высокую стабильность вагинальной микробиоты на ранних стадиях беременности, которая увеличивается с гестационным сроком. Этиология этих различий до сих пор не выяснена, но она связана с уровнем половых гормонов: эстроген увеличивает толщину слизистой оболочки влагалища, тем самым увеличивая отложение гликогена. Это отложение гликогена действует как хемотаксический агент для микробов, поскольку это основной субстрат, используемый этими микробами, который расщепляется до глюкозы, а затем ферментируется до молочной кислоты, тем самым играя значительную роль в снижении pH влагалища. Уровень эстрогена низкий в раннем детстве, когда преобладают дифтероиды и кишечные микроорганизмы, и снова значительно падает после менопаузы, увеличивая колонизацию кишечными патогенами из-за отсутствия гликогена и глюкозы во влагалище.

#### Роль микробиоты в неблагоприятном исходе беременности

Доступная информация о вагинальном микробиоме вызвала необходимость найти какую-либо связь этого разнообразного микробиома во время беременности с неблагоприятными исходами беременности. Было показано, что вагинальный микробиом во время беременности играет значительную роль в РТЛ и самопроизвольных родах. ПТЛ определяется как рождение ребенка до 37 недель беременности, что осложняет примерно 15-30% беременностей во всем мире и является основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности. Оно остается одной из значимых и нерешенных

проблем для акушеров в связи с его многофакторной этиологией. Хотя смертность от ПТЛ в недавнем прошлом снизилась, заболеваемость все еще остается неизменной. Основные факторы, способствующие этому, включают преждевременное излитие околоплодных вод, внутриамниотические инфекции, восходящие инфекции, истмико-цервикальную недостаточность, стресс, сосудистые нарушения и т. д. Восходящие генитальные инфекции изменяют хрупкий иммунный баланс матери и плода путем выделения токсинов и ряда ферментов, нарушающих работу плодной оболочки. покрывают и впоследствии разрушают мембраны. Эта генитальная микробная флора может быть как эндогенной, так и приобретенной в ходе инфекционного процесса. Большинство этих инфекций являются скрытыми и составляют ~25% PTL, источник которых был установлен после появления секвенирования 16SrRNA. Эндогенная микрофлора полости рта, влагалища и кишечника была возбудителем в 15-50% случаев. Крупным прорывом в изучении влияния эндогенной резидентной вагинальной флоры стало исследовательская группа «Исследование мультиомного микробиома: Инициатива по беременности» (MOMS-PI) в рамках HMP-2. В исследование были включены 1527 беременных женщин с 206437 образцами, включавшими вагинальные, ректальные, буккальные, кожные и носовые мазки, мочу, кровь, продукты зачатия; пуповина младенца, пуповинная кровь, меконий, ректальные, кожные и буккальные мазки. Все эти образцы были проанализированы с использованием 16S рРНК, цитокинов, липидомного профилирования, метагеномики и метатранскриптомики. Было отмечено, что независимо от того, с каким сложным или простым микробиомом началась беременность, ко второму триместру она в конечном итоге сходилась к устойчивому микробиому с преобладанием лактобактерий, как ранее отмечал Белло [5].

#### Заключение

Все недавние исследования дали представление о вагинальном микробиоме, разграничив старое представление о «здоровом» и «больном», которое в основном было связано с инфекциями, передающимися половым путем. Эти детали могут быть использованы для расшифровки скрытого патогенеза некоторых инфекций и могут сыграть важную роль в иммунизации слизистых оболочек за счет включения этих полезных микробных сообществ, как, например, в пробиотики. Хотя мультиомика предоставила нам исчерпывающую информацию о вагинальном микробиоме, интерпретация и трансляционное влияние на здоровье женщин по-прежнему требуют дальнейшего понимания функционального взаимодействия между вирусными сообществами и клетками-хозяевами, динамики между различными микробными сообществами, взаимодействия с хозяином. исключительно и



изучить новые стратегии вмешательства для того же самого. Статистические модели могут использоваться для интеграции и анализа этих наборов данных для оценки их роли в биологических процессах, влияния окружающей среды и генетических факторов, клинического прогрессирования и результатов таких взаимодействий, а также высокопроизводительных молекулярных методов мультиомики и CRISPR/Cas. система. Этот тщательный анализ обязателен, поскольку простые ассоциации могут представлять собой неверно истолкованный результат, что еще больше запутывает сценарий при переносе на человека, поскольку простое присутствие не обнаруживает каких-либо существенных клинических последствий для здоровья человека.

Перспективы на будущее связаны с необходимостью изучения эволюции виroma и микобиома в связи с их ассоциацией с бактериальными сообществами; установить полный набор вирусных генов и полностью расшифровать вагинальный виром, включая РНК-вирусы, а также установить причинную связь микобиома с хозяином под влиянием генотипических факторов и факторов окружающей среды, используя новую биоинформационную, мультиомную, статистическую модель, и подходы CRISPR/Cas.

### **Использованная литература**

1. Yuldasheva F., Voimamatova P. MODERN METHODS FOR ASSESSING VAGINAL MICROBIOCENOSIS //International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research. - 2023. - Т. 3. - №. 1. - С. 76-83.

2. Yuldasheva F., Lapasova Z., Ismailova K. ALGORITHM OF LOCAL THERAPY OF VAGINITIS IN POSTMANOPAUSAL WOMEN //International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research. - 2023. - Т. 3. - №. 1. - С. 89-95.

3. Yuldasheva F. I. Features and algorithm of treatment of bacterial vaginitis //Science and Education. - 2023. - Т. 4. - №. 2. - С. 223-228.

4. Ismatilloevna Y. F., Utkurovna S. G., Islamovna Z. N. FEATURES OF CHANGES IN THE MICROFLORA OF THE VAGINA TO WOMEN //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. - 2022. - Т. 7. - №. 3.

5. Ismatiloevna Y. F., Utkurovna S. G., Islamovna Z. N. THE OUTCOME OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH IMPAIRED VAGINAL BIOECENOSIS //World Bulletin of Public Health. - 2022. - Т. 13. - С. 85-87.

6. Ismatiloevna Y. F., Islamovna Z. N., Utkurovna S. G. DYSBIOSIS OF THE VAGINAL MICROBIOTA IN GYNECOLOGICAL DISEASES //Thematics Journal of Education. - 2022. - Т. 7. - №. 2.

7. Самиева Г. У. Состояние респираторного тракта у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом //Вісник наукових досліджень. - 2015. - №. 1. - С. 60-62.

8. The NIH Human Microbiome Project. (2019). Available online at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2792171/> (accessed January 19, 2020).
9. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* (2016) 8:51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-
10. A Framework for Human Microbiome Research. (2019). Available online at: <https://www.nature.com/articles/nature11209> (accessed January 19, 2020).
11. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, Watson M, Katancik J, Garcia N, et al. The human microbiome project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *FASEB J.* (2013) 27:1012-22. doi: 10.1096/fj.12-220806
11. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* (2012). 486:207-14. doi: 10.1038/nature11234
12. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe.* (2014). 16:276-89. doi: 10.1016/j.chom.2014.08.014
13. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* (2019) 25:1012-21. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2
14. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature.* (2019) 569:655-62. doi:
15. Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, Zhou Y, Ahadi S, Leopold SR, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature.* (2019) 569:663-71. doi: 10.1038/s41586-019-1236-x