

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-8

Биомаркеры бактериального вагиноза: аналитический обзор

А.А. Хрянин^{1,2}¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия²РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

В микробиоме здоровых женских половых путей преобладают бактерии, продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода, которые обеспечивают защиту от инфекционных агентов за счет поддержания низкого уровня pH. Качественные и количественные изменения в бактериальном составе вагинального микробиома могут привести к возникновению патологического состояния — бактериального вагиноза (БВ). БВ увеличивает риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, такими как ВИЧ-инфекция, гонококковая, хламидийная, папилломавирусная инфекции, и негативно влияет на репродуктивное здоровье женщины. У беременных женщин БВ может привести к хориоамниониту и неблагоприятным исходам беременности, включая преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды. Традиционно для диагностики БВ использовались клинические и микроскопические методы. Однако эти методы требуют квалифицированного персонала, затрат времени и отличаются низкой чувствительностью и специфичностью. Современные диагностические возможности, включая высокочувствительные и специфические методы на основе идентификации новых биомаркеров в вагинальном микробиоме и вагинальном метаболоме, могут значительно улучшить диагностику БВ. В аналитическом обзоре обсуждаются перспективные направления лабораторной диагностики БВ. Кроме того, компьютерные алгоритмы (искусственный интеллект) могут быть использованы для автоматизации диагностики БВ на основе результатов микроскопии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бактериальный вагиноз, лабораторная диагностика, вагинальный микробиом, искусственный интеллект.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хрянин А.А. Биомаркеры бактериального вагиноза: аналитический обзор. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(4):374–379. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-8.

Bacterial vaginosis biomarkers: analytical review

A. A. Khryanin^{1,2}¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation²Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenerologists, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The microbiome of healthy female reproductive tract is dominated by bacteria producing lactic acid and hydrogen peroxide, which provide infection control by maintaining a low pH level. Qualitative and quantitative changes in the bacterial composition of the vaginal microbiome can lead to the pathology occurrence — bacterial vaginosis (BV). BV increases the risk of contracting sexually transmitted infections, such as HIV, gonococcal, chlamydial, papillomavirus infections, as well as negatively affects a woman's reproductive health. In pregnant women, BV can lead to chorioamnionitis and adverse pregnancy outcomes, including premature rupture of membranes and premature birth. Conventionally, clinical and microscopic methods have been used to diagnose BV. However, these methods require qualified personnel, time expenditure and are characterized by low sensitivity and specificity. Modern diagnostic capabilities, including highly sensitive and specific methods based on the identification of new biomarkers in the vaginal microbiome and vaginal metabolome, can significantly improve the BV diagnosis. The analytical review discusses promising areas of BV laboratory diagnostics. Besides, computer algorithms (AI) can be used to automate the BV diagnosis based on microscopy results.

KEYWORDS: bacterial vaginosis, laboratory diagnostics, vaginal microbiome, artificial intelligence.

FOR CITATION: Khryanin A.A. Bacterial vaginosis biomarkers: analytical review. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(4):374–379 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-8.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) — широко распространенное заболевание, связанное с неблагоприятными последствиями для репродуктивного здоровья женщины [1–3]. Вероятность развития инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), у пациенток с БВ значительно выше (в 2–3 раза), чем у здоровых женщин. При этом у пациенток с БВ повышены риски возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза в 1,5 раза, бесплодия в 3 раза. Во время беременности БВ повышает риск преждевремен-

ных родов в 2 раза, поздних аборт в 6 раз. Ранее было высказано предположение, что роль БВ как патологического состояния опосредована воспалением, вызванным бактериями [1]. Однако сложное взаимодействие между вагинальным микробиомом и иммунными факторами хозяина еще требует дальнейших исследований.

Как известно, БВ связан с характерными изменениями вагинального микробиома, однако большинством авторов ключевым микроорганизмом признается *Gardnerella vaginalis*, факультативно-анаэробная грамположительная

(вариабельная) палочка, определяющая как основные патогенетические механизмы, так и симптоматику заболевания [1-7]. К основным факторам вирулентности *G. vaginalis* относятся: сиалидаза (разрушение муцинового слоя), факторы адгезии, вагинолизины (цитотоксичность), механизмы образования биопленки и устойчивость к антибактериальным препаратам. Перечисленные факторы присутствуют и у других микроорганизмов, но их одновременное наличие характерно только для *G. vaginalis* [1].

G. vaginalis обнаруживается у 30–40% женщин без признаков БВ. Клинический БВ в первую очередь диагностируется с использованием критериев Amsel, которые требуют наличия трех признаков из четырех: (1) однородные, жидкие, белые выделения, которые покрывают стенки влагалища; (2) «ключевые клетки»; (3) pH влагалища >4,5; и (4) рыбный запах влагалищных выделений до или после добавления 10% КОН (тест на запах) [4]. Несмотря на то, что этот подход широко используется, он подвергся широкой критике за значительный процент ошибочных диагнозов [5, 6]. Альтернативой критериям Amsel является оценка по шкале Nugent, которая основана на определении количества ключевых бактерий, морфологически идентифицированных при окрашивании по Граму (например, *Lactobacillus*, *G. vaginalis*) [7].

Термин «молекулярный БВ» обсуждается сравнительно недавно и имеет различные значения в зависимости от тест-системы, используемой для молекулярной детекции, и от корреляции с клиническим, бактериологическим и/или микроскопическим БВ [1]. Быстрые и точные молекулярные методы, основанные на определении нуклеиновых кислот, изменили диагностику БВ, а также позволили по-новому взглянуть на этиопатогенез БВ.

Современная концептуальная модель патогенеза БВ включает несколько этапов: во-первых, передачу при сексуальных контактах вирулентных видов *Gardnerella* spp. и начало формирования биопленки; во-вторых, протеолиз *Gardnerella* аминокислот, секрецию аминов, присоединение других анаэробов, БВ-ассоциированных микроорганизмов (*Fannyhessea vaginae* (*Atopobium*), *Prevotella*, *M. hominis* и др.), секре-

тирование аммиака и усиление роста *Gardnerella* spp.; в-третьих, активную продукцию БВ-ассоциированных бактерий, протеаз, разрушение муцинового слоя, секреторных IgA; в-четвертых, продукцию *G. vaginalis* вагинолизина, потерю протективных свойств муцинового слоя, активную адгезию *G. vaginalis* на клетках эпителия и завершение формирования биопленки [8].

Характерные биопленки у пациенток с БВ обнаруживаются не только во влагалище, но и в образцах эндометрия, биоптатах маточных труб и abortивном материале [8].

В развитии БВ участвуют одновременно несколько генотипов *G. vaginalis* с разным профилем маркеров вирулентности. Если до недавнего времени *G. vaginalis* считалась единственным видом рода *Gardnerella*, то в настоящее время внутри этого вида обнаружены генетические различия, которые позволяют выделить 13 геномных видов *Gardnerella*. Современная таксономия *Gardnerella* spp. представлена на рисунке [8].

В настоящее время род *Gardnerella* включает как минимум 13 геномных видов, среди которых наиболее распространенными являются: *G. vaginalis*, *G. piottii*, *G. swidsinskii*, *G. leopoldii*. При этом каждый из видов имеет свой набор генов, в том числе факторов вирулентности, что не позволяет выделить наиболее патогенный вид. Между разными видами происходит обмен генами, что обеспечивает еще большее генетическое разнообразие. При БВ достоверно чаще определяются несколько видов *Gardnerella*. Современная гипотеза допускает, что наличие нескольких видов *Gardnerella* позволяет преодолеть защитный потенциал нормальной микрофлоры и местного иммунитета и привести к развитию БВ [8].

Таким образом, в настоящее время *G. vaginalis* имеет несколько геномных видов, и только использование передовых технологий будущего позволит расширить понимание этого заболевания [8]. Технологии следующего поколения в геномике, метаболомике, протеомике и иммуномике предоставят возможность более глубокого понимания функциональных и иммунных процессов при здоровом состоянии, при промежуточных состояниях и при БВ, что в конечном итоге будет способствовать раз-

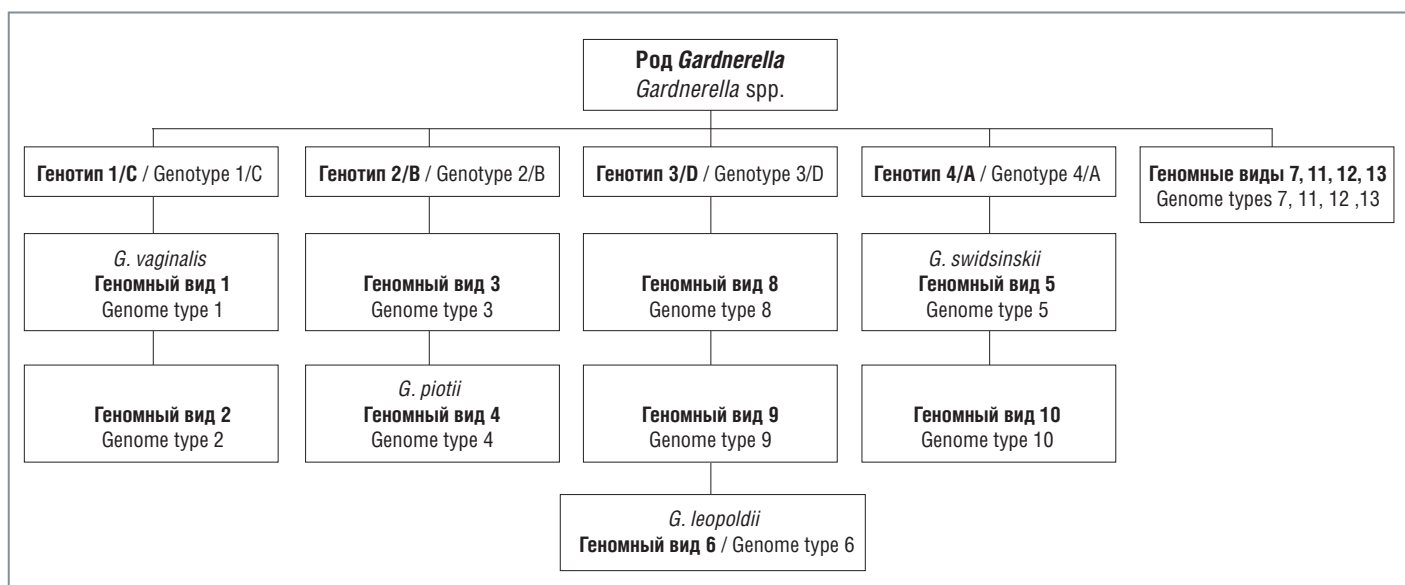


Рисунок. Современная таксономия *Gardnerella* spp. [8]

Figure. Modern taxonomy of *Gardnerella* spp. [8]

работке новых диагностических тестов, стратегий лечения и профилактики. С внедрением искусственного интеллекта появилась возможность диагностировать сложные синдромы (например, БВ) с помощью алгоритмов машинного обучения [9].

МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ограничения клинических критериев Amsel и микроскопии будут преодолены с разработкой новых молекулярных методов для диагностики БВ благодаря способности идентифицировать и количественно определять большое разнообразие БВ-ассоциированных микроорганизмов [10]. Примером современного молекулярного метода диагностики БВ служит прямое спектральное зондирование [11]. Данная технология позволяет быстро и точно обнаружить большое количество индикаторных организмов в одном образце, но для получения надежного результата могут потребоваться высокие концентрации целевых бактерий. Однако обнаружение только *G. vaginalis* при прямом спектральном зондировании не является специфическим маркером БВ и не может быть использовано для диагностики БВ, поскольку *G. vaginalis* часто присутствует и у здоровых женщин [8].

Другие клинические показатели, такие как критерии Amsel, могут быть использованы в сочетании с зондовыми методами для повышения точности диагностики и обеспечения надежного диагноза БВ [12, 13]. Прямые зондовые методы, предназначенные для выявления *G. vaginalis*, более специфичны для диагностики БВ при наличии симптомов, чем у бессимптомных пациенток. Сообщалось о чувствительности и специфичности 90 и 97% соответственно при сравнении с микроскопией и оценкой по шкале Nugent (94 и 81% соответственно) [14].

Тесты на амплификацию нуклеиновых кислот — это еще один молекулярный подход, который, как доказано, обладает более высокой диагностической точностью по сравнению с прямым спектральным зондированием, особенно в женской популяции с различной распространенностью инфекционного вагинита [15].

Для клиницистов важен количественный мультиплексный ПЦР-тест, позволяющий оценить концентрацию ДНК *Lactobacillus* spp. с концентрацией ДНК *Gardnerella* spp. и *Fannyhessea vaginae* (*Atopobium*) и общей бактериальной массой. Коммерчески доступные панели молекулярной диагностики способны обнаружить бактерии рода *Lactobacillus*, но не позволяют проводить обширную дифференциацию видов. Современные диагностические панели позволяют дифференцировать только *L. crispatus* и *L. jensenii*, но в некоторых исследованиях [16] установлено, что *L. vaginalis* и *L. iners* также могут быть обнаружены, например, в популяции африканских женщин с низким показателем критериев Nugent. В другом исследовании [17] *L. vaginalis* была обнаружена у 8,0% бельгийских женщин с БВ. Различные виды рода *Lactobacillus* по-разному взаимодействуют с вагинальной средой, и каждый вид может способствовать развитию БВ посредством своего собственного механизма [16].

Подобная концепция может быть применена к *G. vaginalis* как биомаркеру БВ, представленному четырьмя различными видами, каждый из которых обладает уникальными генетическими характеристиками и факторами вирулентности [18]. В исследовании [19] виды 1 и 3 чаще

обнаруживались у женщин с БВ в отличие от вида 2, который был связан с промежуточной микрофлорой влагалища [14, 19]. Множественные виды также были связаны с БВ, что позволяет предположить, что поликлональный *G. vaginalis* представляет риск развития БВ. Генотипические различия между видами *G. vaginalis* могли бы объяснить различные клинические фенотипы, такие как бессимптомный БВ или случаи обнаружения *G. vaginalis* у здоровых женщин [18].

Исследование [20] с использованием ПЦР 16S рРНК выявило большее бактериальное разнообразие у женщин с БВ по сравнению с женщинами без БВ. Этот молекулярный метод позволил идентифицировать 35 уникальных видов бактерий у женщин с БВ при использовании специфичного для бактерии гена 16S рРНК. Остается открытым вопрос о клиническом значении идентифицированных видов, поскольку, например, *Fannyhessea vaginae* (*Atopobium*) и *G. vaginalis* обнаруживались у женщин с БВ чаще, в то время как другие бактерии, например *Peptostreptococcus* spp., — существенно реже [20].

Молекулярными методами, использующими ген 16S рРНК для таксономического распознавания, были идентифицированы некультивируемые микроорганизмы, такие как БВ-ассоциированная бактерия 1 (BVAB1), BVAB2 и BVAB3, которые, как было установлено, являются специфическими индикаторами БВ [20]. Эти молекулярные методы позволили лучше понять морфотипы бактерий, идентифицированные с помощью окраски по Граму [21].

Секвенирование генов 16S рРНК следующего поколения пока не использовалось в клинической микробиологической практике в лабораториях с ограниченными ресурсами из-за высокой стоимости, технологических трудностей при подготовке библиотек секвенирования и сложности выполнения самого лабораторного метода [22]. Различные лаборатории оценили секвенирование генов 16S рРНК в диагностических целях и разработали конвейеры анализа для характеристики множества гипервариабельных областей гена 16S рРНК [23, 24]. Однако доступные алгоритмы, специально предназначенные для диагностики БВ, пока отсутствуют в реальной практике. Аналогично количественным методам также следует определять предельный процент численности бактерий, связанный с клинической значимостью.

МЕТАБОЛОМИКА И ПРОТЕОМИКА

Протеомика — это изучение совокупности белков, продуцируемых хозяином и микробиомом [25]. Метаболомика — это изучение соединений с низкой молекулярной массой (<1500 Да), которые образуются в качестве субстратов или побочных продуктов ферментативных реакций в ответ на стимулы в биологической системе [25]. Тем не менее как протеомика, так и метаболомика полезны при изучении взаимодействий между хозяином и микробиомом на функциональном уровне и могут быть использованы для выяснения патогенеза заболевания [25]. Новые высокопроизводительные технологии создали возможность проводить скрининг и изучение метаболитов и белков в больших масштабах. Методы высокопроизводительной масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса использовались для исследования влагалищной среды при БВ и идентификации белков или метаболитов в качестве биомаркеров этой патологии [26, 27].

Несмотря на свою полимикробную природу, микробиом БВ обычно связан с выработкой специфических метаболитов, таких как кадаверин, путресцин, тирамин и сукцинат, которые сопровождаются рыбным или аминным запахом и повышенным рН влагалища, характерными для БВ [28]. Молочная кислота, например, является частью метаболома здорового микробиома состава влагалища [29].

В исследовании [30] оценивалась связь биогенных аминов с БВ и их влияние на рост культивируемых видов вагинальных лактобацилл. Увеличенное содержание кадаверина, путресцина и тирамина было связано с большой вероятностью потери вагинальной микробиотой значительного числа *Lactobacillus* spp., включая доминирующую обычно *L. crispatus*, а также с ухудшением оценки по шкале Nugent — 7–10 баллов вместо 0–3 баллов, что соответствует диагнозу БВ. Результаты этого исследования свидетельствуют о прямом воздействии распространенных биогенных аминов на вагинальные *Lactobacillus* spp.

Lactobacillus spp. обеспечивают первичную защиту от гинекологических заболеваний, включая БВ, в первую очередь за счет подкисления влагалищной среды выработываемой ими молочной кислотой [31]. Эти результаты позволяют предположить, что биогенные амины дестабилизируют вагинальные *Lactobacillus* spp. и играют важную и непосредственную роль в снижении защиты ими вагинальной микросреды.

Информация о протеоме цервикально-вагинальной жидкости ограничена, но показано, что содержание белка в ней отличается в микробиоме БВ и у здоровой женщины [26]. Белки, связанные с иммунным ответом, либо характерны исключительно для БВ, либо демонстрируют повышенные уровни экспрессии [26]. Таким образом, отличительные метаболиты и белки могут быть использованы в качестве биомаркеров здорового микробиома или же БВ, независимо от доминирующего вида бактерий. Вместе с тем на практике бывает трудно связать метаболиты с продуцирующими их видами, что снижает диагностическую ценность метаболомики и протеомики.

МАРКЕРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Хотя в некоторых развивающихся странах специалисты полагаются в лечении БВ на синдромальный подход (основанный на синдроме патологических выделений из влагалища), K. Mlisana et al. [31] установили, что такой подход имеет низкий уровень прогнозирования БВ, так как его чувствительность составляет всего 10,0% при специфичности 94,4%. При стандартной терапии БВ наблюдается низкий уровень эффективности лечения и частые рецидивы заболевания, обусловленные наличием полимикробной биопленки [31].

Важно отметить, что БВ ассоциирован с повышенными уровнями урогенитальных провоспалительных цитокинов, и у женщин с БВ может наблюдаться увеличение количества клеток-мишеней для ВИЧ в половых путях с более высокими уровнями экспрессии маркеров иммунной активации [2, 32, 33].

Различие видов микробиома может быть связано с наличием различных иммунных медиаторов и/или разными уровнями воспаления и риском заражения ВИЧ-инфекцией [34]. Например, *L. crispatus* ассоциировался

со значительно более низкими уровнями, а *G. vaginalis*, *A. vaginae* и *Prevotella bivia* — с существенно более высокими уровнями цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-12p70 [31]. Установлено, что у женщин с большим разнообразием и высоким уровнем *Prevotella* spp. отмечались более высокие уровни интерферона (ИФН) γ и ИЛ-1 β в цервикально-вагинальных образцах [35]. Кроме того, у молодых женщин преобладали анаэробы, отличные от *Gardnerella* spp., сообщалось также о повышенном количестве активированных CD4⁺ Т-клеток слизистой оболочки и повышенном более чем в 4 раза риске заражения ВИЧ-инфекцией по сравнению с женщинами, у которых доминирует *L. crispatus* [36]. Учитывая эти взаимосвязи, необходимо изучать иммунную систему для совершенствования диагностики БВ.

Следовательно, полимикробная природа БВ и его связь с различными профилями иммунных медиаторов свидетельствуют о преимуществе использования прямых маркеров воспаления, таких как иммунные медиаторы, в качестве диагностического средства. По сравнению с нормальной микрофлорой БВ часто ассоциируется с различными уровнями иммунных медиаторов: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12(p70), ИЛ-8, ИФН- γ -индуцируемого белка 10, фактора некроза опухоли β и секреторных лейкоцитов, ингибиторов протеазы [32].

Таким образом, иммунные медиаторы, которые связаны с профилем БВ, могут быть включены в диагностические тесты, такие как автоматизированный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ или иммуноферментный анализ на основе бокового потока (POC diagnostic assay).

ДИАГНОСТИКА БВ НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО АЛГОРИТМА

Искусственный интеллект в последние годы становится самой обсуждаемой технологией в мире. За достижениями в области машинного обучения и его применения в разных областях медицины последовали попытки применить компьютерные алгоритмы в диагностике БВ [37–39]. Компьютерные алгоритмы потенциально могут найти широкое применение и помочь клиницистам и исследователям в поиске моделей, идентифицирующих признаки БВ, например, для оценки данных об относительной численности бактерий (qPCR), для диагностики БВ или анализа морфотипов бактерий на микроскопических изображениях, а также для получения более точных результатов оценки по шкале Nugent [39]. Компьютерные алгоритмы также могут быть инструментом молекулярной диагностики для оценки относительной численности бактерий, ассоциированных с БВ, наконец, они могут быть использованы для автоматизации диагностики БВ на основе данных микроскопии.

«СИНДРОМ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА»

A. Swidsinski et al. [40] обсуждают «синдром бактериального вагиноза», включающий, по мнению авторов, два различных нарушения микробиоты: а) полимикробную вагинальную биопленку с преобладанием *Gardnerella* spp. и формированием «ключевых клеток»; б) дисбиотическое нарушение микробиоты влагалища, не ассоциированное с образованием биопленок на эпителиальных клетках и формированием «псевдоключевых клеток».

При этом «ключевые клетки», несущие полимикробную биопленку, являются идеальным вектором для ее передачи половому партнеру со всеми необходимыми микробными компонентами [40].

Таксономическая расшифровка микроорганизмов с помощью FISH-метода (флуоресцентная гибридизация *in situ*) демонстрирует высокодифференцированную структуру бактериального покрова и указывает на существование по меньшей мере двух принципиально различных способов его формирования: это характерный адгезивный рост когезивных видов гарднерелл на поверхности эпителиальных клеток, приводящий к развитию настоящих «ключевых клеток», и неадгезивный рост бактерий, при котором индивидуально расположенные группы бактерий во влажной слизи не были связаны с эпителиальными клетками истинной адгезией, а лишь механически окружали их, образуя «псевдоключевые клетки» [40].

Таким образом, с течением времени наблюдается последовательная смена парадигмы в оценке патогенеза БВ, который вначале рассматривался как моноинфекция (1955), затем как дисбактериоз (1982), с переходом в настоящее время к теории полимикробных биопленок (2005), а также биопленок наряду с другими дисбиотическими нарушениями («синдром бактериального вагиноза») (2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полимикробная природа БВ требует использования диагностических тестов, основанных на комбинированных критериях. Одна часть проблемы заключается в поиске лабораторных комбинированных критериев с достаточной чувствительностью и специфичностью, другая — в обеспечении экономической эффективности диагностических тестов, которые можно было бы широко использовать в России.

Пока же современные лабораторные тесты для диагностики БВ либо недоступны, либо слишком дороги для рутинного диагностического использования, и практикующим врачам приходится полагаться на синдромальный подход к лечению патологических вагинальных выделений у пациентки. При стандартной терапии БВ наблюдается низкий уровень эффективности лечения и частые рецидивы заболевания, обусловленные наличием полимикробной биопленки.

В настоящее время при выборе диагностического теста следует помнить об опасности неблагоприятных последствий БВ, таких как повышенный риск заражения ИППП, ВИЧ-инфекцией, а также риск неблагоприятных исходов беременности.

Литература / References

1. Van de Wijgert J.H., Borgdorff H., Verhelst R. et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One*. 2014;9(8):e105998. DOI: 10.1371/journal.pone.0105998.
2. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю., Бочарова В.К. Нарушение вагинального микробиома и риск заражения ВИЧ-инфекцией у женщин. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023;15(1):23–31. DOI: 10.22328/2077-9828-2023-15-1-23-31.
3. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю., Бочарова В.К. Violation of the vaginal microbiome and the risk of HIV infection in women. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023;15(1):23–31 (in Russ.). DOI: 10.22328/2077-9828-2023-15-1-23-31.
4. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(1):13–18. DOI: 10.25208/vdv1224.

[Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Bacterial vaginosis: controversial issues. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(1):13–18 (in Russ.). DOI: 10.25208/vdv1224.

4. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983;74(1):14–22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
5. Klebanoff M.A., Schwebke J.R., Zhang J. et al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):267–272. DOI: 10.1097/01.AOG.0000134783.98382.b0.
6. Modak T., Arora P., Agnes C. et al. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(5):353–360. DOI: 10.3855/jidc.1153.
7. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29(2):297–301. DOI: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991.
8. Vanechoutte M., Guschin A., Van Simaey L. et al. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piotii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2019;69(3):679–687. DOI: 10.1099/ijsem.0.003200.
9. Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:354. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00354.
10. Adzitey F., Huda N., Ali G.R. Molecular techniques for detecting and typing of bacteria, advantages and application to foodborne pathogens isolated from ducks. *3 Biotech*. 2013;3(2):97–107. DOI: 10.1007/s13205-012-0074-4.
11. Coleman J.S., Gaydos C.A. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00342–e00418. DOI: 10.1128/JCM.00342-18.
12. Yeruva T., Rajkumar H., Donugama V. Vaginal lactobacilli profile in pregnant women with normal & abnormal vaginal flora. *Indian J Med Res*. 2017;146(4):534–540. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_774_16.
13. Janulaitiene M., Paliulyte V., Grinceviciene S. et al. Prevalence and distribution of *Gardnerella vaginalis* subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):394. DOI: 10.1186/s12879-017-2501-y.
14. Ahmed A., Earl J., Retchless A. et al. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis* provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. *J Bacteriol*. 2012;194(15):3922–3937. DOI:10.1128/JB.00056-12.
15. Thompson A., Timm K., Borders N. et al. Diagnostic performance of two molecular assays for the detection of vaginitis in symptomatic women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(1):39–44. DOI: 10.1007/s10096-019-03694-w.
16. Jaspers 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;15:115. DOI: 10.1186/s12879-015-0825-z.
17. Jaspers 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.
18. Tarracchini C., Lugli G.A., Mancabelli L. et al. Assessing the Genomic Variability of *Gardnerella vaginalis* through Comparative Genomic Analyses: Evolutionary and Ecological Implications. *Appl Environ Microbiol*. 2020;87(1):e0218–e0220. DOI: 10.1128/AEM.02188-20.
19. Castro J., Jefferson K.K., Cerca N. Genetic Heterogeneity and Taxonomic Diversity among *Gardnerella* Species. *Trends Microbiol*. 2020;28(3):202–211. DOI: 10.1016/j.tim.2019.10.002.
20. Doroftei B., Ilie O.D., Armeanu T. et al. A Narrative Review Discussing the Obstetric Repercussions Due to Alterations of Personalized Bacterial Sites Developed within the Vagina, Cervix, and Endometrium. *J Clin Med*. 2023;12(15):5069. DOI: 10.3390/jcm12155069.
21. Holm J.B., Carter K.A., Ravel J., Brotman R.M. *Lactobacillus iners* and genital health: molecular clues to an enigmatic vaginal species. *Curr Infect Dis Rep*. 2023;25(4):67–75. DOI: 10.1007/s11908-023-00798-5.
22. Church D.L., Cerutti L., Gürtler A. et al. Performance and Application of 16S rRNA Gene Cycle Sequencing for Routine Identification of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4):e00053–e00119. DOI: 10.1128/CMR.00053-19.

23. Watts G.S., Youens-Clark K., Slepian M.J. et al. 16S rRNA gene sequencing on a benchtop sequencer: accuracy for identification of clinically important bacteria. *J Appl Microbiol.* 2017;123(6):1584–1596. DOI: 10.1111/jam.13590.
24. Culbreath K., Melanson S., Gale J. et al. Validation and Retrospective Clinical Evaluation of a Quantitative 16S rRNA Gene Metagenomic Sequencing Assay for Bacterial Pathogen Detection in Body Fluids. *J Mol Diagn.* 2019;21(5):913–923. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.05.002.
25. Peters D.L., Wang W., Zhang X. et al. Metaproteomic and Metabolomic Approaches for Characterizing the Gut Microbiome. *Proteomics.* 2019;19(16):e1800363. DOI: 10.1002/pmic.201800363.
26. Ferreira C.S.T., da Silva M.G., de Pontes L.G. et al. Protein Content of Cervicovaginal Fluid Is Altered During Bacterial Vaginosis. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(2):147–151. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000367.
27. Parolin C., Foschi C., Laghi L. et al. Insights Into Vaginal Bacterial Communities and Metabolic Profiles of Chlamydia trachomatis Infection: Positioning Between Eubiosis and Dysbiosis. *Front Microbiol.* 2018;9:600. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00600.
28. Pruski P., MacIntyre D.A., Lewis H.V. et al. Medical Swab Analysis Using Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry: A Noninvasive Approach for Mucosal Diagnostics. *Anal Chem.* 2017;89(3):1540–1550. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03405.
29. Stafford G.P., Parker J.L., Amabebe E. et al. Spontaneous Preterm Birth Is Associated with Differential Expression of Vaginal Metabolites by Lactobacilli-Dominated Microflora. *Front Physiol.* 2017;8:615. DOI: 10.3389/fphys.2017.00615.
30. Borgogna J.C., Shardell M.D., Grace S.G. et al. Biogenic Amines Increase the Odds of Bacterial Vaginosis and Affect the Growth of and Lactic Acid Production by Vaginal Lactobacillus spp. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87(10):e03068–e03120. DOI: 10.1128/AEM.03068-20.
31. Mlisana K., Naicker N., Werner L. et al. Symptomatic vaginal discharge is a poor predictor of sexually transmitted infections and genital tract inflammation in high-risk women in South Africa. *J Infect Dis.* 2012;206(1):6–14. DOI: 10.1093/infdis/jis298.
32. Kyongo J.K., Crucitti T., Menten J. et al. Cross-Sectional Analysis of Selected Genital Tract Immunological Markers and Molecular Vaginal Microbiota in Sub-Saharan African Women, with Relevance to HIV Risk and Prevention. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(5):526–538. DOI: 10.1128/CVI.00762-14.
33. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A. et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity.* 2017;46(1):29–37. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.013.
34. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. *Гинекология.* 2021;23(1):37–42. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680.
- [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern ideas about bacterial vaginosis. *Gynecology.* 2021;23(1):37–42 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680.
35. Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E. et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;42(5):965–976. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
36. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A. et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity.* 2017;46(1):29–37. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.013.
37. Beck D., Foster J.A. Machine learning techniques accurately classify microbial communities by bacterial vaginosis characteristics. *PLoS One.* 2014;9(2):e87830. DOI: 10.1371/journal.pone.0087830.
38. Song Y., He L., Zhou F. et al. Segmentation, Splitting, and Classification of Overlapping Bacteria in Microscope Images for Automatic Bacterial Vaginosis Diagnosis. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2017;21(4):1095–1104. DOI: 10.1109/JBHI.2016.2594239.
39. Jarvis J.P., Rains D., Kradel S.J. et al. Diagnosing bacterial vaginosis with a novel, clinically-actionable molecular diagnostic tool. *J Appl Microb Res.* 2018;1(2):01–08. DOI: 10.1101/334177.
40. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Clue Cells and Pseudo Clue Cells in Different Morphotypes of Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:905739. DOI: 10.3389/fcimb.2022.905739.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Хрянин Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52; президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»; 630004, Россия, г. Новосибирск, ул. Ленина, д. 55; ORCID iD 0000-0001-9248-8303. Контактная информация: Хрянин Алексей Алексеевич, e-mail: khryanin@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.10.2023.

Поступила после рецензирования 23.10.2023.

Принята в печать 14.11.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Alexey A. Khryanin — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; President of the Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists; 55, Lenin str., Novosibirsk, 630004, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9248-8303.

Contact information: Alexey A. Khryanin, e-mail: khryanin@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 02.10.2023.

Revised 23.10.2023.

Accepted 14.11.2023.