

УДК618.146-002-078-055.2-07:579.864

МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА И ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЛАКТОБАКТЕРИЙ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Логина О.П.

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. В статье приводятся результаты изучения резидентной микробиоты влагалища у женщин с дисплазией шейки матки (ШМ). Данные показывают, что количество лактобактерий снижено в группе с дисплазией значительно чаще, чем в группе сравнения. При дисплазии ШМ чаще встречался дисбиоз влагалища, он выявлен в 47 (87 %) образцах ($p < 0,05$). Установлено, что и видовой состав лактобактерий в исследуемых группах различался. В группе с нормоцитограммой выявлено преобладание трех видов лактобацилл: *L. crispatus* (33,3 %), *L. gasseri* (27 %), *L. paracasei* (16,7 %). В группе с дисплазией ШМ чаще встречались *L. gasseri* (38,8 %), *L. plantarum* (16,7 %) и *L. acidophilus* (16,7 %), при этом *L. crispatus* выделен только из одного клинического образца. Таким образом, при дисплазии ШМ различной степени у женщин репродуктивного возраста Гомельской области выявлены значимые изменения микробиоценоза влагалища, установлено снижение количества лактобактерий и изменен видовой состав резидентной микробиоты.

Ключевые слова: вагинальные лактобактерии; цервикальная дисплазия; женщины репродуктивного возраста.

Введение. Рак шейки матки (РШМ) входит в тройку основных видов рака, поражающих женщин репродуктивного возраста в различных странах. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является основным возбудителем цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН), которая может прогрессировать до РШМ [1]. Вагинальная микробиота – сложная и динамичная микрэкосистема, она играет ключевую роль в защите женщины от различных патогенов [2]. В нормальных условиях резидентная микробиота поддерживает тонкий баланс между составом микроорганизмов и их взаимодействием с организмом женщины, играя жизненно важную роль в поддержании здоровья влагалища [3].

В микробиоте шейки матки и влагалища доминирует род *Lactobacillus* (10^7 – 10^9 лактобацилл/грамм вагинальной жидкости), что связано со здоровым эубиотическим состоянием [4]. В норме цервикальная микробиота представлена различными видами *Lactobacillus spp.*, которые поддерживают состояние эубиоза. Среди своих многочисленных функций вагинальные лактобациллы способствуют поддержанию кислого pH, вырабатывают антимикробные соединения и модулируют иммунный ответ хозяина для защиты от вагинальных бактериальных и грибковых инфекций. Все больше данных свидетельствуют о том, что резидентная микробиота влагалища может обеспечивать защиту от инфекций, пе-

редающихся половым путем (ИППП), а также вызываемых такими вирусами, как ВПЧ, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирус простого герпеса (ВПГ) [3]. У женщин репродуктивного возраста повышенный уровень эстрогена, гликогена и толстый эпителий влагалища обеспечивают оптимальные условия для колонизации *Lactobacillus spp.*, которые способствуют поддержанию кислого pH (3,7–4,5) цервикальной области, вырабатывая перекись водорода, молочную кислоту и некоторые другие органические кислоты [5]. Бактериоцины и бактериоцин-подобные молекулы, полученные из вагинальных штаммов, принадлежащих к *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, могут подавлять рост и/или образование биопленки множества условно-патогенных микроорганизмов [3]. Следовательно, в норме лактобактерии выполняют защитную функцию, т.е. создают колонизационную резистентность на слизистых влагалища. Вклад лактобацилл в поддержание колонизационной резистентности влагалища и репродуктивного здоровья признается всеми исследователями и практикующими врачами.

В литературе имеются данные о составе микробиоты влагалищного биотопа у женщин с предопухоловой патологией шейки матки. Так, в исследовании М. А. Molina и соавт. обнаружено, что женщины со сниженным количеством *Lactobacillus spp.* в микробном сообществе имели более высокий риск развития ЦИН [6].

В мета-анализе, проведенном J Norenhaag с соавт. описаны исследования, которые предположили связь между составом вагинальной микробиоты, ВПЧ-инфекцией и прогрессированием дисплазии шейки матки и рака [7].

Изучение количественного состава и видового разнообразия лактобактерий во влагалище при цервикальной дисплазии является важным направлением понимания канцерогенеза РШМ и еще недостаточно изученно.

Цель исследования. Изучить микробиоценоз влагалища, качественный и количественный состав лактобактерий влагалища у женщин репродуктивного возраста Гомельской области при дисплазии шейки матки.

Материалы и методы. Объектом исследования явились женщины репродуктивного возраста ($n = 102$) Гомельской области. 1-я группа ($n = 54$) – женщины с цервикальной дисплазией различной степени тяжести, 2-я группа сравнения ($n = 48$) – женщины с нормоцитогаммой. Все женщины не были вакцинированы против ВПЧ. У всех участниц исследования получено добровольное письменное информированное согласие на обследование. Материалом для исследования послужили мазки из заднего свода влагалища. Выполнено микробиологическое исследование отделяемого влагалища (жидкостный полуколичественный посев). Производился посев на среду MRS-агар для лактобактерий и использовался набор дифференциально-диагностических сред для других условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Лактобактерии растили в анаэробных условиях, время инкубации составляло 48–72 часа. После инкубации проводили качественную и количественную оценку выросших микроорганизмов. Идентификация до вида проводилась с использованием автоматического микробиологического анализатора Vitek2Compact и полуавтоматического микробиологического анализатора miniApi. Для идентификации лактобактерий использовали карты ANA и стрипы ari50CH. Контроль качества идентификации проводился с применением контрольного штамма ATCC *Lactobacillus acidophilus* 4356. При получении роста лактобактерий 10^7 – 10^8 КОЕ/мл результат расценивался как нормоценоз, а количество УПМ не более 10^5 КОЕ/мл, лактобактерии 10^5 – 10^6 КОЕ/мл и количество УПМ более 10^5 КОЕ/мл – умеренный дисбиоз, лактобактерии $<10^5$ КОЕ/мл – вы-

раженный дисбиоз. Измерение pH влагалища проводили с помощью бумажных тестовых полосок с определением уровня pH на основании изменения цвета; pH-метрию выполняли в области заднего свода влагалища.

Все исследования выполнялись в лаборатории клеточных технологий ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в рамках финансируемого проекта БРФФИ «Изучить функциональные особенности резидентной микробиоты влагалища при различной степени тяжести предопухолевых поражений шейки матки у ВПЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста Гомельской области» (№ гос. регистрации: 20221047 от 04.07.2022).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с применением программного обеспечения «Statistica» 6.1 (StatSoft Inc., США, регистрационный номер GS-35F-5899H), а также в офисном пакете EXCEL 10. Распределение значений pH соответствовало нормальному распределению. Величина pH в исследовании представлена средним и среднеквадратичным отклонением в виде $M \pm SE$. Использованы методы описательной статистики. Частоты приведены в абсолютных числах и процентах. Качественные признаки анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По результатам микробиологического исследования рост лактобактерий получен у всех женщин группы сравнения ($n = 48$ штаммов) и только у 18 (33,3 %) женщин с дисплазией шейки матки. Количество выросших лактобактерий в группах различалось и значительно чаще снижено в группе с дисплазией. Нами установлено, что при дисплазии шейки матки чаще встречался дисбиоз влагалища, выявлен в 47 (87 %) образцах ($p < 0,05$). Выраженный дисбиоз в группе с дисплазией установлен в 40 (74 %) случаях, умеренный в 7 (13 %) образцах. У женщин с нормоцитогаммой количество лактобактерий находилось в пределах нормы у 37 (77,1 %) женщин, в 11 (22,9 %) случаях отмечен умеренный дисбиоз (рис. 1). В исследовании S. Lin с соавт. [8] получены схожие результаты. Авторы отмечают повышенное

микробное разнообразие и уменьшение количества *Lactobacillus spp.* у пациентов с дисплазией шейки матки.

В группе с дисплазией шейки матки помимо снижения количества лактобактерий выделены различные УПМ в количестве, превышающем 10^5 КОЕ/мл (*S. agalactiae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. haemolyticus*, *C. albicans* и другие). С наибольшей частотой выделялись *E. faecalis* – 35,2 % ($n = 19$), *E. coli* – 29,6 % ($n = 19$), *S. haemolyticus* – 12,9 % ($n = 7$), *S. aureus* – 5,6 % ($n = 3$), *S. agalactiae* – 1,9 % ($n = 1$), *K. pneumoniae* – 1,9 % ($n = 1$), *S. hominis* – 1,9 % ($n = 1$). В шести образцах получен рост *Candida spp.*: *C. albicans* – 9,3 % ($n = 5$), *C. glabrata* выявлена в одном случае. Наличие УПМ в отделяемом влагалища в количестве, превышающем 10^5 КОЕ/мл, приводит к развитию воспаления, которое усугубляется еще и дисбиозом влагалища. При переходе воспаления в хроническую форму нарушаются процессы репаративной регенерации, что влечет процесс малигнизации. При дисбиотических изменениях цервикального микробиотического, воспалительных процессах слизистой влагалища и шейки матки вирус папилломы человека не элиминируется и переходит в интегративную форму, что способствует развитию предопухолевой патологии шейки матки.

В группе с нормоцитотомией по результатам микробиологического исследования микробиотического влагалища рост УПМ отмечен в 16 (33,3 %) клинических образцах, но количество их не превышало 10^5 КОЕ/мл, т.е. соот-

ветствовало критериям нормоценоза. *C. albicans* выделены в 4 (8,3 %) случаях в количестве 10^3 КОЕ/мл. *C. albicans* в норме могут присутствовать в отделяемом влагалища в количестве до 10^4 КОЕ/мл. Поэтому в группе женщин с нормоцитотомией состояние микробиотического влагалища соответствовало критериям нормоценоза у всех женщин.

Важно отметить, что при снижении количества лактобактерий в отделяемом влагалища происходило изменение pH среды влагалищного секрета (рис. 2). В группе с дисплазией шейки матки уровень pH составил $5,31 \pm 1,97$ и повышен по отношению к нормальным значениям (3,7–4,5). В группе сравнения величина pH находилась на уровне $4,17 \pm 0,43$, что соответствовало нормальным значениям. Различия pH в группах были значимыми ($p = 0,0001$). Следовательно, на фоне дисбиоза влагалища в группе с дисплазией шейки матки происходило снижение количества лактобактерий, что приводило к изменению кислотности влагалищного отделяемого.

Видовое разнообразие лактобактерий в группах представлено в табл. 1. В группе с нормоцитотомией выявлено преобладание трех видов лактобацилл: *L. crispatus* (33,3 %), *L. gasseri* (18,8 %), *L. paracasei* (16,7 %). По данным Т.Ю. Пестриковой с соавт. [9] у клинически и лабораторно здоровых женщин микробиотический влагалища представлен преимущественно *L. crispatus*. Этот вид лактобактерий в наибольшей степени участвует в поддержании постоянства микробиотического влагалища.

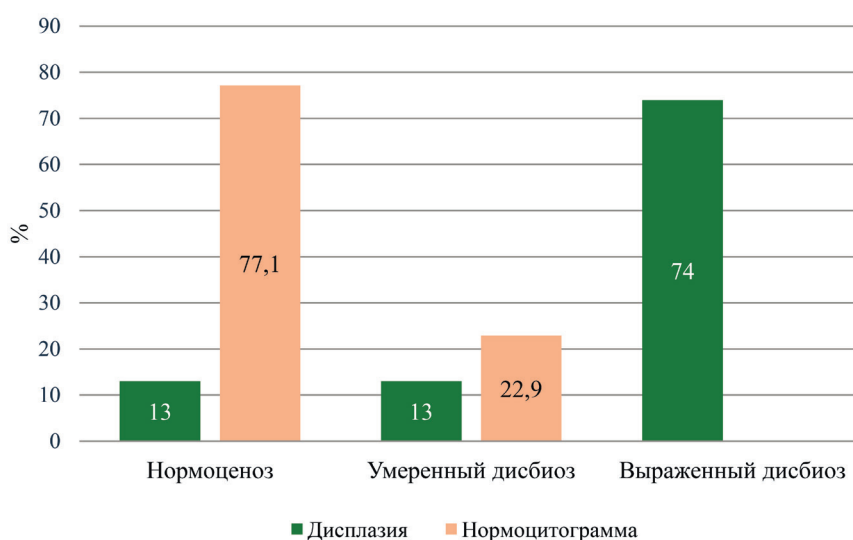


Рис. 1. Частота встречаемости состояния микробиотического влагалища в группах с дисплазией и нормоцитотомией

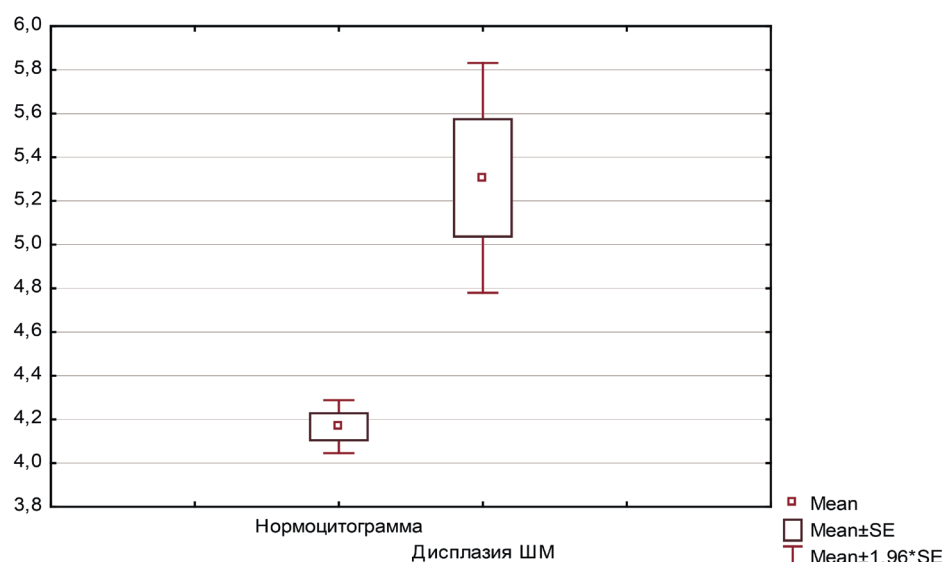


Рис. 2. Результаты определения pH в исследуемых группах

В группе с дисплазией шейки матки чаще встречались *L. gasseri* (38,8 %), *L. plantarum* (16,7 %) и *L. acidophilus* (16,7 %), *L. crispatus* выделен из одного клинического образца. Преобладающие в группе с дисплазией *L. gasseri* относятся к лактобациллам с более слабыми функциональными особенностями, *L. plantarum* – не продуцируют перекись водорода. Выделение таких видов лактобактерий с наибольшей частотой и объясняет изменение pH влагалищного отделяемого в группе с дисплазией шейки матки.

Таблица 1 – Видовая структура лактобактерий в исследуемых группах женщин

Вид лактобактерий	Нормоцитограмма	Дисплазия
	n, %	
<i>L. crispatus</i>	16 (33,3)	1 (5,6)
<i>L. gasseri</i>	9 (18,8)	7 (38,8)
<i>L. paracasei</i>	8 (16,7)	2 (11)
<i>L. plantarum</i>	4 (8,3)	3 (16,7)
<i>L. acidophilus</i>	7 (14,5)	3 (16,7)
<i>L. ramosus</i>	2 (4,2)	0
<i>L. fermentum</i>	1 (2,1)	1 (5,6)
<i>L. hilgardii</i>	1 (2,1)	0
<i>L. delbrückii</i>	0	1 (5,6)
Всего	48	18

Оценив наличие роста лактобактерий при различной степени дисплазии ШМ, установлено, что при дисплазии высокой степени рост лактобактерий отсутствовал в 100 % образцов, при LSIL лактобациллы получены в 30,3 % случаев, а при ASC-US – в 40 % (табл. 2). Следо-

вательно, при диспластических поражениях ШМ состав микробиоценоза влагалища претерпевает изменения. Выявлена тенденция снижения количества лактобактерий с увеличением степени тяжести цервикальной дисплазии, т.е. чем тяжелее степень поражения шейки матки, тем более выражены изменения резидентной микробиоты влагалищного биотопа.

Таблица 2 – Частота выявления роста лактобактерий в исследуемых группах женщин

Наличие роста	HSIL (n = 6)	LSIL (n = 33)	ASC-US (n = 15)	NILM (n = 48)
	n, %			
<i>Lactobacillus</i> «+»	0	10 (30,3)	6 (40)	48 (100)
<i>Lactobacillus</i> «-»	6 (100)	23 (69,7)	9 (60)	0

Примечание. *Lactobacillus* «+»: получен рост лактобактерий, *Lactobacillus* «-»: роста лактобактерий не получено; HSIL – интраэпителиальные изменения высокой степени, LSIL – интраэпителиальные изменения низкой степени, ASC-US – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, NILM – интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют.

Известно, что основным этиологическим фактором развития дисплазии ШМ является вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). В публикациях последних лет рассматриваются вопросы изменения микробиоценоза влагалища при ВПЧ-ассоциированных дисплазиях шейки матки. Результаты нашего исследования показали, что цервикальная дисплазия ассоциирована со снижением количества влагалищных лак-

тобактерий. Так, при оценке наличия лактобактерий в группах ВПЧ «+»/дисплазия и ВПЧ «+»/NILM, установлено, что при ВПЧ-ассоциированной дисплазии значительно чаще отсутствуют лактобактерии в исследуемых образцах – в 76,7 % (табл. 3). В группе ВПЧ «–»/дисплазия в 65,8 % случаев отсутствовал рост лактобактерий.

Таблица 3 – Частота выделения лактобактерий в группах у ВПЧ-положительных/ВПЧ-отрицательных женщин

Группа	<i>Lactobacillus</i> «+»	<i>Lactobacillus</i> «-»	Всего	p
	n, %			
ВПЧ «+»/ Дисплазия	5 (33,3)	10 (76,7)	15	0,001
ВПЧ «+»/ NILM	9 (100)	0	9	
ВПЧ «-»/ Дисплазия	13 (34,2)	25 (65,8)	38	<0,05
ВПЧ «-»/ NILM	39 (100)	0	39	

Примечание. ВПЧ «+»: обнаружена ДНК вируса папилломы человека, ВПЧ «–»: не обнаружена ДНК вируса папилломы человека; *Lactobacillus* «+»: получен рост лактобактерий, *Lactobacillus* «–»: роста лактобактерий не получено, NILM – отсутствие изменений в цитологическом мазке из цервикального канала (нормоцитограмма).

В итоге выявлено значимое снижение числа лактобактерий в группах женщин как при ВПЧ-ассоциированной, так и ВПЧ-отрицательной дисплазии шейки матки, т.е. можно предположить, что изменения резидентной микробиоты влагалища являются предрасполагающим фактором развития дисплазии шейки матки. Нарушение баланса *Lactobacillus spp.* в микробиоте снижает обмен аминокислот и гликогена, ускоряет метаболизм гликохенодезоксихолата и карнитина, увеличивает продукцию липидов, что приводит к изменению pH влагалища и стимуляции цитокин-индуцированного воспаления в слизистой оболочке, его хронизации, что способствует повреждению эпителия ШМ [10]. Поврежденный эпи-

телий ШМ становится уязвим для различных бактериальных и вирусных патогенов, в том числе и для ВПЧ ВКР. Хроническое воспаление способствует длительной персистенции ВПЧ и может приводить к развитию предопухолевой патологии и рака шейки матки.

Заключение. Таким образом, по результатам исследований установлены значимые различия в качественном и количественном составе резидентной микробиоты влагалищного биотопа при дисплазии ШМ у женщин репродуктивного возраста. Выявлено повышение количества УПМ, снижение числа лактобактерий, изменение их видового состава при цервикальной дисплазии. Результаты исследования вагинального микробиоценоза обследованных пациенток свидетельствуют, что в группе с дисплазией ШМ преобладали *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, а в группе с нормоцитограммой – *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. paracasei*. Отмечена высокая частота дисбиоза влагалища (87 %) и повышение pH влагалищного отделяемого в группе женщин с дисплазией ШМ.

Резидентная микробиота влагалища является одним из основных факторов в репродуктивном здоровье женщины и оказывает влияние на развитие различных заболеваний. Преобладание *L. crispatus* во влагалище обеспечивает защиту эпителиального барьера, подавляет рост патогенных микроорганизмов и снижает риск персистенции ВПЧ. Напротив, дисбиоз влагалища, характеризующийся снижением числа лактобактерий, ассоциируется с повышенным риском развития воспалительных процессов, инфицированием и длительной персистенцией ВПЧ ВКР, что приводит к опухолевой трансформации эпителия шейки матки и запускает механизмы канцерогенеза.

Изучение состава вагинального микробиоценоза может быть рекомендовано в качестве одного из маркеров развития цервикальной дисплазии.

Список цитированных источников

1. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis / M. Arbyn [et al.] // Lancet Glob Health. – 2020. – № 8 (2). – P. 191–203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6. Epub 2019 Dec 4. Erratum in: Lancet Glob Health. 2022 Jan;10(1):e41. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00554-4.
2. Vaginal microbiome distinction in women with HPV+, cervical intraepithelial neoplasia, and cervical cancer, a retrospective study. Front Cell Infect Microbiol / Y. Li, X. Wu // 2025. – № 14. – P. 1483544. doi: 10.3389/fcimb.2024.1483544.

3. Protective Mechanisms of Vaginal Lactobacilli against Sexually Transmitted Viral Infections / E. Avitabile [et al.] // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25. – № 17. – P. 9168. doi: 10.3390/ijms25179168.
4. The Female Reproductive Tract Microbiota: Friends and Foe / L. Kumar [et al.] // Life (Basel). – 2023. – Vol. 13. – № 6. – P. 1313. doi: 10.3390/life13061313.
5. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli / I.M. Linhares [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 204. – № 2. – P. 120–125. doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.010.
6. Temporal composition of the cervicovaginal microbiome associates with hrHPV infection outcomes in a longitudinal study / M.A. Molina [et al.] // BMC Infect Dis. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 552. doi: 10.1186/s12879-024-09455-1.
7. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis / J. Norenhag [et al.] // BJOG. – 2020. – Vol. 127. – № 2. – P. 171–180. doi: 10.1111/1471-0528.15854.
8. Dysbiosis of Cervical and Vaginal Microbiota Associated with Cervical Intraepithelial Neoplasia / S. Lin [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol. 14. – № 12. – P. 767693. doi: 10.3389/fcimb.2022.767693.
9. Пестрикова, Т.Ю. Видовой состав вагинальной лактофлоры у женщин с заболеваниями влагалища и шейки матки / Т.Ю. Пестрикова, А.В. Котельникова // Женское здоровье и репродукция: сетевое издание. – 2021. – № 2 (49). URL: <http://whfordoctors.ru/statyi/vidovoj-sostav-vaginalnoj-laktoflory-u-zhenshhin-s-patologij-vlagalishha-i-shejki-matki/> (дата обращения: 18.05.2025).
10. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling / Z.E. Ilhan [et al.] // EBioMedicine. – 2019. – № 44. – P.675–90. doi:10.1016/j.ebiom.2019.04.028.

SPECIES DIVERSITY OF LACTOBACILLI IN CERVICAL DYSPLASIA

Lohinava O.P.

*State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology”,
Gomel, Republic of Belarus*

The article presents the results of studying the resident vaginal microbiota in women with cervical dysplasia. The results show that the number of lactobacilli is significantly more often reduced in the group with dysplasia than in the comparison group. In cervical dysplasia, vaginal dysbiosis was significantly more common, which was detected in 47 (87 %) samples ($p < 0.05$). It was found that the species composition of lactobacilli in the studied groups also differed. In the group with a normocytogram, three types of lactobacilli predominated: *L. crispatus* (33,3 %), *L. gasseri* (27 %), *L. paracasei* (16,7 %). In the group with cervical dysplasia, *L. gasseri* (38,8 %), *L. plantarum* (16,7 %) and *L. acidophilus* (16,7 %) were more common, while *L. crispatus* was isolated from one clinical sample. Thus, in case of cervical dysplasia of varying degrees, significant changes in the qualitative and quantitative composition of the resident vaginal microbiota were revealed in women of reproductive age in the Gomel region.

Keywords: vaginal lactobacilli; cervical dysplasia; women of reproductive age.