

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.15-008.8-076:616.98:578.828НIV

doi: 10.17021/2021.16.3.23.33

**АНАЛИЗ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ  
ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ**

\* Александра Олеговна Овчинникова<sup>1</sup>, Светлана Васильевна Михальченко<sup>2</sup>,  
Александр Викторович Жестков<sup>3</sup>, Артем Викторович Лямин<sup>4</sup>

<sup>1, 2, 3, 4</sup>Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>1</sup>aleksaov@bk.ru

<sup>2</sup>curkan.sv@mail.ru

<sup>3</sup>a.v.zhestkov@samsmu.ru

<sup>4</sup>a.v.lyamin@samsmu.ru

**Аннотация.** **Цель исследования:** изучить состав микробиоты влагалища ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от отсутствия или наличия прегравидарной подготовки с партнером и без него. **Материалы и методы.** В когортное исследование было включено 90 женщин репродуктивного возраста с 3 и 4А стадией ВИЧ-инфекции без жалоб и симптомов воспаления. Обследуемые были разделены на три группы по 30 человек: 1 группа – женщины без прегравидарной подготовки, 2 группа – женщины с прегравидарной подготовкой без партнера, 3 группа – женщины с прегравидарной подготовкой, включавшей в себя антиретровирусную терапию, совместно с партнером. Выполнен посев влагалищной жидкости на искусственные питательные среды, произведена идентификация всех выделенных микроорганизмов с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе «Microflex LT» («Bruker Corporation», США), осуществлена статистическая обработка результатов. Для сравнения групп были применены критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни и индекс Симпсона. **Результаты.** Установлено, что у женщин без прегравидарной подготовки общая бактериальная масса лактобацилл достоверно ниже, чем у женщин с подобной подготовкой с партнером ( $p = 0,004$ ) и без него ( $p = 0,007$ ), достоверно ниже суммарное количество лактобацилл ( $p = 0,005$ ); достоверно больше бактериальная масса стафилококков и стрептококков ( $p = 0,009$ ); достоверно выше суммарное количество высеянных микроорганизмов ( $p = 0,004$ ) на фоне увеличенной вирусной нагрузки ( $p = 0,001$ ). У женщин с прегравидарной подготовкой имеются тенденции к преобладанию в микробиоте *Lactobacillus gasseri* ( $p = 0,058$ ), *Lactobacillus salivarius* ( $p = 0,076$ ), в группе без прегравидарной подготовки – *Lactobacillus jensenii* ( $p = 0,059$ ). Индекс биоразнообразия выше в группах без прегравидарной подготовки и с прегравидарной подготовкой совместно с партнером. **Заключение.** Отсутствие прегравидарной подготовки у ВИЧ-инфицированных женщин обуславливает наличие высокого микробного разнообразия, низкую общую бактериальную массу, небольшую суммарную численность видов лактобацилл, а также возникновение тенденции к преобладанию *Lactobacillus jensenii* и увеличению анаэробной флоры микробиоты влагалища.

**Ключевые слова:** микробиота влагалища, ВИЧ-инфекция, прегравидарная подготовка, лактобактерии, бактериальный вагиноз, вирусная нагрузка, иммунный статус, антиретровирусная терапия.

**Для цитирования:** Овчинникова А. О., Михальченко С. В., Жестков А. В., Лямин А. В., Анализ микробиоты влагалища вич-инфицированных женщин в зависимости от наличия или отсутствия прегравидарной подготовки // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 23–33.

\* © Овчинникова А.О., Михальченко С.В.,  
Жестков А.В., Лямин А.В., 2021

Original article

## ANALYSIS OF VAGINAL MICROBIOTA OF HIV-INFECTED WOMEN ACCORDING TO THE PRESENCE OR ABSENCE OF PREGRAVID PREPARATION

Aleksandra O. Ovchinnikova<sup>1</sup>, Svetlana V. Mikhal'chenko<sup>2</sup>, Aleksandr V. Zhestkov<sup>3</sup>, Artem V. Lyamin<sup>4</sup><sup>1, 2, 3, 4</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia<sup>1</sup>aleksaov@bk.ru<sup>2</sup>curkan.sv@mail.ru<sup>3</sup>a.v.zhestkov@samsmu.ru<sup>4</sup>a.v.lyamin@samsmu.ru

**Abstract.** The aim of the study was to assess the vaginal microbiota of HIV women depending on the absence or presence of pregravid preparation with and without a partner. **Materials and methods.** This cohort study involved 90 women reproductive of new age with stage 3 and 4A HIV infection without complaints and symptoms of inflammation. Women were divided into 3 groups of 30 people in the group: the first group – women, without pregravid preparation, the second group – women, with pregravid preparation without a partner, the third group – women, pregravid preparation together with a partner, training also included antiretroviral therapy. Vaginal fluid was seeded on artificial nutrient media, all isolated microorganisms were identified using MALDI-ToF mass spectrometry on a “Microflex LT” (“Bruker Corporation”, USA), and the results were statistically processed. For comparisons of groups used the Kruskal-Wallis, Mann-Whitney criteria and the Simpson index. **Results.** When analyzing 90 vaginal separable samples, it was found that in women without pregravid preparation, the total bacterial weight of lactobacilli is significantly lower than in women with preparation with and without men ( $p = 0,004$ ) ( $p = 0,007$ ), the total number of lactobacilli is significantly lower ( $p = 0,005$ ); significantly greater bacterial mass of staphylococci and streptococci ( $p = 0,009$ ); significantly higher total number of seeded microorganisms ( $p = 0,004$ ) against the background of increased viral load ( $p = 0,001$ ); in women with pregravid preparation, there are trends towards predominance in the microbiota *Lactobacillus gasseri* ( $p = 0,058$ ), *Lactobacillus salivarius* ( $p = 0,076$ ), in the group without pregravid preparation – *Lactobacillus jensenii* ( $p = 0,059$ ); the biodiversity index is higher in groups without pregravid preparation and with pregravid preparation together with a man. **Conclusion.** Thus, the lack of pregravid preparation in HIV-infected women is associated with high microbial diversity, low total bacterial mass and low total number of lactobacilli species and a tendency to dominate *Lactobacillus jensenii*, an increase in anaerobic flora.

**Keywords:** vaginal microbiota; HIV infection; pregravid preparation; lactobacteria; bacterial vaginosis; viral load; immune status; antiretroviral therapy.

**For citation:** Ovchinnikova A. O., Mikhal'chenko S. V., Zhestkov A. V., Lyamin A. V. Analysis of vaginal microbiota of HIV-infected women according to the presence or absence of pregravid preparation. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (3): 23–33. (In Russ.).

**Введение.** Успешный исход беременности предполагает ее запланированность и реализацию акушером-гинекологом специальных диагностических и лечебных мероприятий. Для ВИЧ-инфицированных пар цель подобной подготовки состоит в минимизации рисков, связанных с беременностью и рождением ребенка, а также с опасностью передачи ВИЧ-инфекции плоду. Одним из немаловажных этапов подготовки к беременности является оценка состояния микробиоты влагалища с последующим возможным выявлением дисбиозов и вагинитов и их лечением. Бактериальный вагиноз (БВ) увеличивает риск неблагоприятных исходов родов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. ВИЧ-инфекция связана со сдвигами во влагалищной микробиоте в сторону доминирования анаэробов, что может привести к возникновению БВ и в последующем спровоцировать неблагоприятный исход беременности [9, 10, 11, 12, 13]. БВ способствует персистенции ВИЧ во влагалищной жидкости, что замыкает порочный патологический круг. Видовой состав лактобацилл и их способность к продукции перекиси водорода также обуславливают возникновение дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища [11, 14, 15, 16]. Существуют данные о том, что БВ снижает постэкспозиционную профилактику тенофовиром [15, 16]. Антиретровирусная терапия (АРТ), снижая вирусную нагрузку в крови,

уменьшает ее и во влагалищной жидкости, тем самым благоприятно влияя на микробиоту влагалища, способствуя доминированию лактобациллярной флоры [11, 13].

**Цель исследования:** изучить состав микробиоты влагалища ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от отсутствия или наличия прегравидарной подготовки с партнером и без него.

**Материалы и методы исследования.** *Общий дизайн.* В когортное исследование, осуществленное с сентября 2019 г. по февраль 2020 г., было включено 90 женщин репродуктивного возраста с 3 и 4А стадией ВИЧ-инфекции без жалоб и симптомов воспаления. Обследуемые были разделены на три группы по 30 человек: 1 группа – женщины без прегравидарной подготовки, 2 группа – женщины с прегравидарной подготовкой без партнера, 3 группа – женщины с прегравидарной подготовкой, включавшей в себя антиретровирусную терапию, совместно с партнером.

*Критерии включения в исследование:* ВИЧ-инфицированные женщины репродуктивного возраста, имеющие 3 и 4А стадию заболевания, планирующие беременность, соблюдающие и несоблюдающие правила прегравидарной подготовки; для 3 группы – наличие ВИЧ-инфицированного партнера, участвующего в прегравидарной подготовке, состоящего на учете по основному заболеванию и получающего АРТ; желание пациентки участвовать в исследовании и наличие информированного письменного согласия.

*Критерии невключения в исследование:* ВИЧ-инфицированные женщины позднего репродуктивного возраста, непланирующие беременность, имеющие стадию заболевания 4Б и более; нежелание участвовать в исследовании.

*Критерии исключения из исследования:* нежелание пациентки продолжать участие в исследовании и/или нежелание выполнять требования для его участника; выявленные в этот период заболевания, требующие назначения специального лечения; повышение стадии ВИЧ-инфекции; иные факторы, которые могли бы повлиять на результаты работы.

Объем обследования пациенток соответствовал приказу министерства здравоохранения Самарской области от 23.04.2015 г. № 640 «Об организации оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях в Самарской области». В дополнение к регламентированному обследованию была проведена консультация по прегравидарной подготовке согласно клиническим рекомендациям. Посев влагалищной жидкости выполнен на искусственные питательные среды: 5 % кровяной агар, универсальная хромогенная среда, агар для выделения лактобактерий, среда Сабуро. Чашки с посевами инкубировали в аэробных и облигатно анаэробных условиях в течение 48 ч. Анаэробные условия создавали с использованием газогенерирующих пакетов. Идентификацию всех выделенных микроорганизмов проводили с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе «Microflex LT» («Bruker Corporation», США).

Лечение основного заболевания осуществляли с учетом клинических рекомендаций, порядка и стандартов медицинской помощи совместно с врачом-инфекционистом.

*Этические правила и нормы.* Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», действующим порядком и стандартами оказания медицинской помощи, другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации.

*Статистический анализ.* Статистическую обработку результатов посевов влагалищного отделяемого пациенток осуществляли с помощью статистического пакета «SPSS 25» («IBM», США) и Microsoft Excel («Microsoft», США). Для сравнения групп применяли критерий Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни и индекс Симпсона.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При анализе 90 мазков ВИЧ-инфицированных женщин во всех группах выявлено 40 видов микроорганизмов. В 1 группе высеяно 33 вида микроорганизмов, во 2 группе – 32 вида, в 3 группе – 25 видов. С помощью критерия Краскела-Уоллиса (Н-критерий) произведен сравнительный анализ высеянных микроорганизмов, иммунного статуса и вирусной нагрузки между группами (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительный анализ результатов образцов мазков, иммунного статуса и вирусной нагрузки между тремя группами ВИЧ-инфицированных женщин с помощью критерия Краскела-Уоллиса**

Показатель	1 группа Me[IQR]	2 группа Me[IQR]	3 группа Me[IQR]	Н-критерий	Значимость, p
<i>E. coli</i>	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,7]	5,7 [4,7; 6,0]	0,314	0,854
<i>Prevotella bivia</i>	4,0 [4,0; 4,0]	-	5,0 [5,0; 5,0]	0	1
<i>Candida albicans</i>	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	4,7 [4,0; 5,0]	1,14	0,562
<i>Candida glabrata</i>	3,0 [2,7; 4,7]	3,0 [3,0; 3,0]	2,0 [2,0; 2,0]	1,6	0,448
<i>Candida lusitanae</i>	-	5,0 [5,0; 5,0]	-	0	1
<i>Candida dubliniensis</i>	-	-	6,0 [6,0; 6,0]	0	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	4,0 [3,0; 4,0]	4,7 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	1,56	0,456
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4,7 [3,0; 5,0]	3,0 [3,0; 5,0]	4,7 [3,0; 5,7]	0,41	0,813
<i>Staphylococcus simulans</i>	-	3,0 [3,0; 3,0]	-	0	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,0 [3,0; 5,0]	4,7 [3,0; 5,0]	3,7 [3,0; 5,0]	0,3	0,859
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4,0 [4,0; 4,0]	5,7 [3,0; 6,0]	5,7 [3,0; 6,0]	0,068	0,966
<i>Streptococcus salivarius</i>	-	-	4,0 [4,0; 4,0]	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	4,0 [1,0; 5,0]	-	3,0 [3,0; 3,0]	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [4,0; 4,0]	5,0 [5,0; 5,0]	1,25	0,533
<i>Morganella morganii</i>	5,0 [5,0; 5,0]	-	-	0	1
<i>Brevibacterium casei</i>	4,0 [4,0; 4,0]	3,0 [3,0; 3,0]	-	0	1
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	4,0 [4,0; 4,0]	-	-	0	1
<i>Kocuria rhizophila</i>	3,0 [3,0; 3,0]	-	-	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,0 [3,7; 5,7]	3,7 [3,0; 4,0]	-	0	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,34	0,84
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3,0 [2,0; 6,0]	5,0 [5,0; 5,0]	4,0 [4,7; 5,7]	0,59	0,741
<i>Staphylococcus pasteurii</i>	4,0 [4,0; 4,0]	2,0 [2,0; 2,0]	-	0	1
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	5,7 [4,0; 6,0]	3,0 [3,0; 3,0]	5,0 [5,0; 5,0]	3,15	0,206
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-	-	5,0 [5,0; 5,0]	0	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	4,0 [3,0; 6,0]	4,0 [4,0; 4,0]	-	0	1
<i>Streptococcus oralis</i>	5,0 [5,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	-	0	1
<i>Streptococcus vestibularis</i>	5,0 [5,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	-	0	1
<i>Pantoea calida</i>	3,0 [3,0; 3,0]	3,7 [3,0; 4,0]	-	0	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3,7 [3,0; 4,0]	6,0 [6,0; 6,0]	-	0	1
<i>Fingoldia magna</i>	2,0 [2,0; 2,0]	5,0 [5,0; 5,0]	-	0	1
<i>Lactobacillus crispatus</i>	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,0]	5,0 [4,7; 5,7]	2,45	0,29
<i>Lactobacillus fermentum</i>	-	4,0 [3,7; 5,7]	5,0 [5,0; 5,0]	0	1
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	3,0 [3,0; 3,0]	4,0 [4,0; 5,0]	4,7 [3,7; 5,7]	0,63	0,729
<i>Lactobacillus gasseri</i>	3,0 [2,7; 4,7]	4,0 [3,7; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	5,82	0,054
<i>Lactobacillus jensenii</i>	5,0 [4,7; 5,7]	3,7 [3,0; 4,0]	4,7 [4,0; 5,0]	5,21	0,073
<i>Lactobacillus salivarius</i>	4,0 [4,0; 4,0]	3,0 [2,0; 3,0]	4,0 [3,0; 5,0]	4,62	0,099
<i>Lactobacillus reuteri</i>	2,0 [2,0; 2,0]	4,7 [2,7; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	1,45	0,48
<i>Lactobacillus mucosae</i>	3,7 [2,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	3,7 [3,0; 4,0]	0,75	0,697
<i>Lactobacillus iners</i>	-	5,0 [5,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0	1
<i>Lactobacillus antri</i>	5,0 [5,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	-	0	1
Бактериальная масса лактобацилл	2,0 [0; 4,3]	5,0 [3,0; 5,3]	5,0 [0; 5,3]	10,18	0,006
Бактериальная масса анаэробов	4,2 [0; 5,3]	3,0 [0; 5,0]	5,3	3,36	0,186
Общая бактериальная масса	5,1 [5,0; 6,0]	5,3 [5,0; 6,0]	5,3 [5,0; 6,0]	0,91	0,634
Бактериальная масса стафилококков и стрептококков	4,0 [0; 5,0]	3,0 [0; 4,0]	5,1	7,47	0,02
Количество CD4-лимфоцитов, клеток/мл	421 [230; 620]	563,5 [256; 751]	604 [439; 749]	3,75	0,153
Вирусная нагрузка, копий/мл	923 [0; 4127]	0 [0; 50]	0 [0; 50]	16,69	0,0002
Суммарное количество абсолютных патогенов	0,4 ± 0,674	0,16 ± 0,379	0,2 ± 0,55	3,77	0,153
Суммарное количество грибов	0,36 ± 0,718	0,23 ± 0,504	0,13 ± 0,434	2,1	0,349
Суммарное количество лактобацилл	0,7 ± 0,702	1,56 ± 1,250	1,46 ± 1,407	7,69	0,02
Суммарное количество микробов	2,66 ± 1,470	1,63 ± 1,188	1,33 ± 1,470	13,67	0,001

Данные таблицы говорят о достоверных различиях между группами в образцах мазков по содержанию в них *Lactobacillus gasseri*, по общей бактериальной массе лактобацилл и их суммарному

количеству, общей бактериальной массе стафилококков и стрептококков, по суммарному количеству микробов и вирусной нагрузке. Кроме того, очевидны тенденции в различии количества *Lactobacillus jensenii* и *Lactobacillus salivarius*. По этим показателям было проведено сравнение групп между собой с помощью критерия Манна-Уитни (U) (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительный анализ результатов образцов мазков и вирусной нагрузки между тремя группами ВИЧ-инфицированных женщин с помощью критерия Манна-Уитни**

Показатель	1 и 2 группы		2 и 3 группы		1 и 3 группы	
	Значение U-критерия	Значимость, p	Значение U-критерия	Значимость, p	Значение U-критерия	Значимость, p
<i>Lactobacillus gasseri</i>	-1,28	0,197	-1,71	0,088	-1,89	0,058
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1,88	0,059	-1,505	0,132	1,11	0,266
<i>Lactobacillus salivarius</i>	1,52	0,128	-1,76	0,076	-0,18	0,857
Бактериальная масса лактобацилл	-2,86	0,004	-0,01	0,988	-2,67	0,007
Суммарное количество лактобацилл	-2,76	0,005	0,43	0,664	-1,94	0,052
Бактериальная масса стафилококков и стрептококков	1,7	0,088	1,25	0,209	2,57	0,009
Суммарное количество микробов	2,86	0,004	1,13	0,255	3,31	0
Вирусная нагрузка	3,27	0,001	0,25	0,801	3,51	0

Таким образом, в результате сравнения образцов мазков 1 и 2 групп обследуемых выявлено, что общая бактериальная масса лактобацилл у женщин 1 группы достоверно ниже ( $p = 0,004$ ), чем у пациенток 2 группы, и достоверно меньше ( $p = 0,007$ ), чем у женщин 3 группы,  $10^2$  КОЕ ( $10-10^{4,3}$ ) по сравнению с  $10^5$  КОЕ ( $10^3-10^{5,3}$ ) и  $10^5$  КОЕ ( $10-10^{5,3}$ ), соответственно. Суммарное количество лактобацилл в мазках женщин 2 группы достоверно выше ( $p = 0,005$ ), чем у женщин 1 группы, такая же ситуация сложилась у 3 группы ( $p = 0,0052$ ). Бактериальная масса стафилококков и стрептококков в 1 группе достоверно ниже ( $p = 0,009$ ), чем у женщин 3 группы,  $10^4$  КОЕ ( $10-10^5$ ) по сравнению с  $10^{5,1}$  КОЕ (10), соответственно. Обратная тенденция наблюдается по сравнению со 2 группой ( $p = 0,088$ ). Суммарное количество микроорганизмов, высеянных из образцов влагалищных мазков женщин 1 группы, достоверно выше ( $p = 0,004$ ), чем у женщин 2 группы. Вирусная нагрузка у пациенток 1 группы достоверно выше ( $p = 0,001$ ), чем у женщин 2 группы, 923 копий/мл [0; 4127] по сравнению со 2 группой, где вирусная нагрузка составила ниже порога обнаружения [0; 50].

Отмечены тенденции к преобладанию *Lactobacillus gasseri* в 3 группе по сравнению со 2 ( $p = 0,088$ ) и 1 ( $p = 0,058$ ) группами,  $10^5$  КОЕ ( $10^4-10^5$ ) по сравнению с  $10^4$  КОЕ ( $10^4-10^5$ ) и  $10^3$  КОЕ ( $10^{2,7}-10^{4,7}$ ), соответственно. Зафиксировано преобладание *Lactobacillus jensenii* в 1 группе по сравнению со 2 группой ( $p = 0,059$ ),  $10^4$  КОЕ ( $10^{4,7}-10^{5,7}$ ) по сравнению с  $10^{3,7}$  КОЕ ( $10^3-10^4$ ), соответственно. Кроме того, наблюдается превалирование *Lactobacillus salivarius* в 3 группе по сравнению со 2 группой ( $p = 0,076$ ),  $10^4$  КОЕ ( $10^3-10^5$ ) по сравнению с  $10^3$  КОЕ ( $10^2-10^3$ ), соответственно.

Далее был рассмотрен индекс бактериального видового разнообразия Симпсона в исследуемых группах, который используется для измерения разнообразия сообщества и учитывает как благосостояние, так и справедливость (табл. 3). Индекс Симпсона применяют для количественной оценки биоразнообразия среды обитания, при этом учитывая количество видов, присутствующих в среде обитания, а также численность каждого вида. Чем ближе значение индекса к 1, тем ниже разнообразие среды обитания, и чем ближе это значение приближается к 0, тем больше разнообразие среды обитания. Это касается и обратного индекса Симпсона: чем ближе обратный индекс к 1, тем больше разнообразие микробов.

Таким образом, в 1 и 3 группах индекс Симпсона и его обратный индекс по значению близки, а по сравнению со 2 группой пациенток разнообразие микробов в этих группах выше (табл. 3).

Индекс разнообразия Симпсона в исследуемых группах

Индекс	1 группа	2 группа	3 группа
Индекс Симпсона	0,103862006	0,304645000	0,113469000
Обратный индекс Симпсона	0,896137994	0,695355000	0,886531000

Таким образом, установлено, что у ВИЧ-инфицированных женщин без прегравидарной подготовки снижено количество лактобациллярной флоры во влагалище и увеличена бактериальная масса стафилококков и стрептококков. Кроме того, отмечается высокое биоразнообразие на фоне высокой вирусной нагрузки. Видимо, причиной указанных дисбиотических нарушений является отсутствие приверженности к АРТ у женщин без прегравидарной подготовки по сравнению с пациентками с прегравидарной подготовкой, которые предпочитают быть готовыми к предстоящей беременности и родам.

По данным когортного исследования С.С. Short [12] и J.T. Price [11], у беременных женщин в Замбии среднее относительное количество *Gardnerella vaginalis* было выше среди ВИЧ-инфицированных (медиана  $0,46 \pm 0,29$ ) по сравнению с неинфицированными участниками (медиана  $0,35 \pm 0,33$ ; сумма рангов  $p = 0,01$ ). ВИЧ-инфицированные женщины без АРТ имели более высокое относительное количество *Gardnerella vaginalis* по сравнению с неинфицированными женщинами (коэффициент 0,16, 95 % ДИ 0,06, 0,27, скорректированный  $p = 0,01$ ). ВИЧ-инфицированные женщины на АРТ до беременности (коэффициент 0,06, 95 % ДИ 0,02, 0,10, скорректированный  $p = 0,02$ ) и без АРТ (коэффициент 0,06, 95 % ДИ 0,01, 0,11, скорректированный  $p = 0,04$ ) имели более высокую относительную численность *Atopobium vaginae* по сравнению с ВИЧ-неинфицированными женщинами. Напротив, относительное изобилие ключевых видов *Lactobacillus* были ниже среди ВИЧ-инфицированных по сравнению с неинфицированными участниками. Относительное количество *Lactobacillus crispatus* было ниже среди обеих групп ВИЧ-инфицированных участников с АРТ (коэффициент -0,20, 95 % ДИ -0,29, -0,11, скорректированный  $p < 0,001$ ) и без АРТ (коэффициент -0,17, 95 % ДИ -0,27, -0,07, скорректированный  $p = 0,008$ ). ВИЧ-инфицированные женщины без АРТ имели более низкое относительное количество *Lactobacillus iners* (коэффициент -0,15, 95 % ДИ -0,25, -0,06, скорректированный  $p = 0,008$ ) по сравнению с неинфицированными женщинами. Относительное изобилие других бактериальных таксонов было схоже между группами воздействия.

Были определены 5 основных кластерных состояний микробного вагинального сообщества, в которых доминировали: *Lactobacillus crispatus* (цервикотип 1 (тип вагинальных микробных сообществ);  $n = 34/256$ , взвешено 17 %), *Lactobacillus iners* (цервикотип 3;  $n = 77/256$ , взвешено 32 %), *Gardnerella vaginalis* (цервикотип 4-I;  $n = 97/256$ , 37 %), *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* (цервикотип 4-II,  $n = 18/256$ , 5 %) и смешанные анаэробы (цервикотип 4-III,  $n = 25/256$ , 9 %). Наблюдалась существенная распространенность *Gardnerella vaginalis* в образцах в пределах *Lactobacillus iners*-доминантного цервикотипа 3: среднее относительное количество *Lactobacillus iners* по образцам, кластеризованным в цервикотипе 3, составляло  $0,81$  (SD  $\pm 0,19$ ); вторым по распространенности видом стал *Gardnerella vaginalis* ( $0,11 \pm 0,14$ ). Индексы разнообразия Шеннона значительно варьировали в зависимости от цервикотипа. Микробиота в цервикотипе 1, в которой преобладает *Lactobacillus crispatus*, имел самое низкое разнообразие, а в цервикотипах 3, 4-I, 4-II и 4-III каждый продемонстрировал более высокое разнообразие. Микробное разнообразие также варьировало в зависимости от серостатуса ВИЧ и воздействия АРТ: разнообразие отмечалось ниже у ВИЧ-неинфицированных участников ( $0,66 \pm 0,47$ ) по сравнению с инфицированными участниками с АРТ ( $0,78 \pm 0,47$ ,  $p = 0,04$ ) и без АРТ ( $1,07 \pm 0,49$ ,  $p < 0,001$ ). Строгие анаэробно-доминирующие цервикотипы (то есть 4-I, 4-II и 4-III) были более распространены среди ВИЧ-инфицированных участников, в том числе оба с предконцептивным воздействием АРТ (в среднем 63 %, AOR 3,11;  $p = 0,003$ ) и без АРТ (в среднем 85 %, AOR 7,59;  $p < 0,001$ ), по сравнению с ВИЧ-неинфицированными участниками (в среднем 45 %). Частота цервикотипа 3 была одинаковой у ВИЧ-неинфицированных (в среднем 63 %) и ВИЧ-инфицированных участников без предварительного воздействия АРТ (в среднем 67 %), но значительно выше с предварительным воздействием АРТ (в среднем 89 %, AOR 6,44;  $p = 0,04$ ). Воздействие АРТ на микробиоту влагалища в исследованиях С.С. Short [12] и J.T. Price [11] изучено не до конца. Результаты были ограничены относительно небольшим количеством участников, не было проведено прямое сравнение по воздействию АРТ, отсутствовала возможность сравнения подгрупп женщин, начавших АРТ не так давно или в период беременности, с теми пациентками, которые не имели дородового воздействия АРТ.

По данным M.G. Torcia [16], распространенность цервикотипа 4 в микробиоте влагалища африканских женщин влияет на восприимчивость к ВИЧ-инфекции. Так, имевшие цервикотип 4 пациентки в 4 раза чаще заражались ВИЧ по сравнению с женщинами с цервикотипом 1, где преобладает *Lactobacillus crispatus*. Были предложены следующие молекулярные механизмы: снижение концентраций D-лактата и уменьшение захвата вирионов. Фактически D-лактат, основной метаболический продукт многочисленных видов *Lactobacillus*, включая *Lactobacillus crispatus*, создает ловушку для вирионов путем создания водородных мостиков между поверхностными белками ВИЧ и карбоксильными группами муцинов. Микробы цервикотипа 4 продуцируют ферменты, разрушающие слизь, включая сиалидазу,  $\alpha$ -фукозидазу,  $\alpha$ - и  $\beta$ -галактозидазы, N-ацетилглюкозаминидазы, глицин и аргинин аминоксипептидазы.

По данным E. Shipitsyna [15], высокая общая нагрузка *Gardnerella vaginalis* предсказывает аномальную микробиоту влагалища, характерную для БВ, лучше, чем высокое количество гена сиалидазы-альфа. У штаммов *Gardnerella vaginalis clade 4*, по данным исследования, отсутствует ген сиалидазы-альфы, однако он сильно связан с микробиотой при БВ.

Антигенпрезентирующие клетки, активированные бактериальными продуктами, в частности липополисахаридами, продуцируют цитокины и хемокины, которые увеличивают вербовку активированных CD4+ лимфоцитов. Механизмы, лежащие в основе повышенной восприимчивости к ВИЧ, вероятно, заключаются в способности бактериальных таксонов вызывать сильное воспаление в шейке матки с повышением концентрации IL-17, IL-23 и IL-1 $\beta$  и высокой вербовкой клеток CCR5 + CD4 T-лимфоцитов, первичных мишеней ВИЧ-инфекции. Эти клетки также проявляют активированный фенотип (HLA-DR + CD38 +), таким образом, обладая высокой разрешающей способностью для репликации вирусов. Большое количество активированных гамма-дельта CD4 T-лимфоцитов было также обнаружено у женщин с вагинальной микробиотой, в которой не было преобладания видов *Lactobacillus*. Таким образом, отдельные микробные сообщества тесно связаны с активацией иммунитета и ВИЧ-инфекцией.

Кроме того, представленная ситуация свидетельствует о том, что стратегии предотвращения ВИЧ-инфекции, помимо вакцинации, может включать в себя стабильную колонизацию микробиоты влагалища неопасными бактериальными таксонами для ограничения воспаления и рекрутирования T-лимфоцитов. Поскольку вагинальный дисбиоз может подорвать эффективность местно вводимых противовирусных препаратов, необходимы изменения в микробиоте влагалища для повышения эффективности этих лекарств. В исследованиях Е.Ф. Кира доказана эффективность лечения БВ молочной кислотой в монотерапии, в литературе существуют данные и об эффективности лечения пробиотиками [17, 18].

Полученные результаты позволяют предположить, что у женщин без прегравидарной подготовки микробиота влагалища представляет собой мезоценоз. Это и снижение уровня лактобацилл, и суммарное уменьшение количества лактобацилл, и преобладание *Lactobacillus jensenii*, и превалирование кокковой флоры – стафилококков и стрептококков.

В нескольких исследованиях подчеркивались расовые и этнические различия в микробиоте влагалища у здоровых женщин. В целом женщины европейского и азиатского происхождения чаще имеют микробиоту, в которой доминируют *Lactobacillus*, в отличие от женщин африканского или испанского происхождения [10]. В обзоре L. Vayigga [10], посвященном разнообразию микробиоты влагалища в странах Африки и его влиянию на передачу и профилактику ВИЧ, отражены исследования по последовательностям 4 переменных областей 16S рРНК в бактериальном гене. Были изучены четыре типа микробного вагинального сообщества (цервикотипа). Цервикотип 1 был *Lactobacillus crispatus*-доминирующим с низким разнообразием и обнаружен у 10 % женщин. Цервикотип 2 был *Lactobacillus iners*-доминирующим и был обнаружен у 32 % женщин. В совокупности цервикотип 3 (n = 68) и цервикотип 4 (n = 70) составляли остальную часть бактериальной микробиоты шейки матки, причем цервикотип 3 являлся *Gardnerella vaginalis*-доминирующим, а цервикотип 4, состоял из полимикробных сообществ с преобладанием строго анаэробных видов порядка *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Dialister*, *Bacteroides* и т.д. Результаты исследования показали, что женщины с цервикотипом 4 имели в 4 раза более высокий риск инфицирования ВИЧ, чем женщины с преобладанием в микробиоте *Lactobacillus crispatus*, цервикотип 1. Кроме того, женщины с разнообразной анаэробо-доминируемой микробиотой имели в 17 раз увеличенное число активированных CD4+ T-лимфоцитов в эндоцервиксе, которые являются основными целевыми клетками для ВИЧ-инфекции, и повышенную секрецию хемокинов макрофагов и воспалительного белка-1бета (MIP-1b) и MIP-1a, которые притягивают С-С хемокиновый рецептор

5 (CCR5) –экспрессируемый клетками. ВИЧ-инфекция устанавливается посредством репликации вирусов в клетки CCR5+ CD4+ Т-лимфоцитов в слизистой оболочке. Эти данные подразумевают, что анаэробо-доминируемая микробиота повышает риск инфицирования ВИЧ за счет повышенной активности и внедрения ВИЧ в клетки-мишени. Таким образом, влагалищная микробиота с преобладанием *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus iners* связана с более низкими уровнями воспаления, в отличие от микробиоты с преобладанием анаэробов, которая, кроме того, связана с инфицированием ВИЧ и с последующим повышенным риском передачи ВИЧ от матери к ребенку.

В исследовании R. Doyle [19] отражена проблема состояния микробиоты влагалища после родов. Преобладающие виды – полимикробные сообщества с преобладанием строгих анаэробов (цервикотип 4) и *Lactobacillus iners*-доминирующий цервикотип ассоциированы с повышенной частотой воспалительных состояний и неблагоприятных исходов родов. Однако в исследовании R.S. McClelland [20], напротив, более высокая относительная численность *Lactobacillus iners* (OR 0,54, 95 % ДИ 0,36–0,80) была связана со значительно более низкими шансами приобретения ВИЧ-инфекции. Также с помощью количественной ПЦР выявлены микроорганизмы, которые ассоциированы с риском заражения ВИЧ-инфекции: *Mycoplasma hominis* (AOR 2,71 95 % CI 1,13–6,49), *Eggerthella species Type 1* (AOR 2,50, 95 % CI 1,07–5,85), *Leptotrichia / Sneathia* (AOR 2,47, 95 % CI 0,98–6,22), *Gemella asaccharolytica* (AOR 2,45, 95 % CI 1,04–5,78), и *Parvimonas species Type 2* (AOR 2,43, 95 % CI 1,03–5,70). По сравнению с женщинами с нормальной микробиотой влагалища пациентки с промежуточной микробиотой (AOR 2,50, 95 % ДИ 1,15–5,40) и БВ (AOR 2,10, 95 % ДИ 1,14–3,88) имели повышенный риск приобретения ВИЧ (совместный тест  $p = 0,018$ ).

В представленном исследовании индекс биоразнообразия Симпсона был выше и близок по значению в 1 и 3 группе ВИЧ-инфицированных женщин в отличие от 2 группы пациенток, в которой биоразнообразие было невысоким. Сложившаяся ситуация обусловлена тем фактом, что в 3 группу вошли лишь конкордантные пары, практикующие секс без презерватива, в отличие от 2 группы, где чаще имелись дискордантные пары. Кроме того, критерием включения мужчин в исследование не являлось посещение врача-уролога и обследование урогенитального тракта у мужчин. Поэтому подтверждений благоприятного влияния прегравидарной подготовки мужчины на микробиоценоз влагалища женщины не найдено.

**Заключение.** Данное исследование характеризует микробиоту влагалища когорты ВИЧ-инфицированных женщин перед беременностью, демонстрируя связь между микробиомом влагалища, материнской ВИЧ-инфекцией и наличием или отсутствием прегравидарной подготовки. Отсутствие прегравидарной подготовки у ВИЧ-инфицированных женщин обуславливает высокое микробное разнообразие, низкую общую бактериальную массу, низкое суммарное количество численности видов лактобацилл, тенденцию к преобладанию *Lactobacillus jensenii* и увеличению анаэробной флоры микробиоты влагалища. Прегравидарная подготовка совместно с партнером не оказывает благоприятного воздействия на микробиоценоз влагалища женщины, в то же время это положение требует дальнейшей проработки. Следует выяснить, могут ли наблюдаемые различия объяснить механизм неблагоприятных исходов родов у ВИЧ-инфицированных женщин и прегравидарной антиретровирусной терапии на микробиоту влагалища.

#### Список источников

1. Будиловская О. В., Крысанова А. А., Шипицына Е. В., Переверзева Н. А., Воробьева Н. Е., Герасимова Е. Н., Григорьев А. Н., Савичева А. М. Диагностика вагинальных инфекций с учетом профилей лактобациллярной микрофлоры и локального иммунного ответа слизистой влагалища // Молекулярная медицина. 2020. № 3. С. 56–64. doi: 10.29296/24999490-2020-03-07.
2. Будиловская О. В., Крысанова А. А., Спасибова Е. В., Переверзева Н. А., Воробьева Н. Е., Цыпурдеева Н. Д., Григорьев А. Н., Савичева А. М. Дифференциальная экспрессия генов местного иммунного ответа во влагалище: значение для диагностики вагинальных инфекций // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 11. С. 588–592.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / под ред. Прилепской В. Н., Кира Е. Ф.. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 56 с.
4. Савичева А. М., Шалепо К. В., Спасибова Е. В., Будиловская О. В., Крысанова А. А., Хуснутдинова Т. А., Шипицына Е. В. Микробиота урогенитального тракта женщин: значение в репродукции // Проблемы медицинской микологии. 2020. Т. 22, № 3. С. 123.
5. Синякова А. А., Шипицына Е. В., Будиловская 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. doi: 10.17816/JOWD68259-70.



6. Ходжаева З. С., Гусейнова Г. Э., Муравьева В. В., Донников А. Е., Мишина Н. Д., Припутневич Т. В. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек // *Акушерство и гинекология*. 2019. no. 12. С. 66–74. doi: 10.18565/aig.2019.12.66-74.
7. Mls J., Stránik J., Kacerovský M. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota in pregnancy // *Ceska Gynekol*. 2019. Vol. 84, no. 6. P. 463–467.
8. Veščičík P., Kacerovská I. Musilová, Stránik J., Štěpán M., Kacerovský M. Lactobacillus crispatus dominant vaginal microbiota in pregnancy // *Ceska Gynekol*. 2020. Vol. 85, no. 1. P. 67–70.
9. Abdool Karim S. S., Passmore J. S., Baxter C. The Microbiome and HIV Prevention Strategies in Women // *Journal of the International AIDS Society*. 2019. Vol. 13, no. 1. P. 81–87. doi: org/10.1002/jia2.25300.
10. Bayigga L., Kateete D. P., Anderson D. J., Sekikubo M., Nakanjako D. Diversity of vaginal microbiota in sub-Saharan Africa and its effects on HIV transmission and prevention // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2019. Vol. 220, no. 2. P. 155–166. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.014.
11. Price J. T., Vwalika B., Hobbs M., Nelson J. A. E., Stringer E. M., Zou F., Rittenhouse K. J., Azcarate-Peril A., Kasaro M. P., Stringer J. S. A. Highly diverse anaerobe-predominant vaginal microbiota among HIV-infected pregnant women in Zambia // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, no. 10. e0223128. doi:10.1371/journal.pone.0223128.
12. Short C. S., Brown R., Quinlan R. A., Shattock R. J., Bennett P. R., Taylor G., MacIntyre D. A. The vaginal microbiome in pregnancy differs by HIV status, ART exposure, and class // *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (4–7 March 2018)*. Boston, MA. no. 269 (P-B7).
13. Srinivasan S., Richardson B. A., Wallis J., Fiedler T. L., Dezzutiet C. S., Chirenje Z. M., Livant E. W., Fredricks D. N., Hillier S. L., Marrazzo J. Vaginal microbiota and HIV acquisition risk among African women // *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (4–7 March 2018)*. Boston, MA. no. 268 (P-B7).
14. Shipitsyna E., Khusnutdinova T., Budilovskaya O., Krysanova A., Shalepo K., Savicheva A., Unemo M. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2020. Vol. 39, no. 7. P. 1221–1230. doi: 10.1007/s10096-020-03831-w.
15. Shipitsyna E., Krysanova A., Shalepo K., Savicheva A., Guschin A., Unemo M. Quantitation of all four Gardnerella vaginalis clades detects abnormal vaginal microbiota characteristic of bacterial vaginosis more accurately than putative G. vaginalis sialidase a gene count // *Molecular Diagnosis and Therapy*. 2019. Vol. 23, no. 1. P. 139–147. doi: 10.1007/s40291-019-00382-5.
16. Torcia, M. G. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, no. 2. P. 266. doi: 10.3390/ijms20020266.
17. Кира Е. Ф., Коршакова Н. Ю. Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности монотерапии бактериального вагиноза вагинальным применением молочной кислоты // *Акушерство и гинекология*. 2018. № 5. С. 96–101. doi: 10.18565/aig.2018.5.96-101.
18. Кира Е. Ф., Коршакова Н. Ю., Семенова К. Е. Эффективность вагинальных суппозиторий с молочной кислотой в монотерапии бактериального вагиноза // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа: международный научно-практический журнал*. 2018. Т. 8, № 6. С. 771–778.
19. Doyle R., Gondwe A., Fan Y. M., Maleta K., Ashorn P., Klein N., Harris K. A. Lactobacillus-deficient vaginal microbiota dominate postpartum women in rural Malawi // *Appl. Environ. Microbiol*. 2018. Vol. 84, no. 6. e02150-17. doi: 10.1128/AEM.02150-17.
20. McClelland R. S., Lingappa J. R., Srinivasan S., Kinuthia J., John-Stewart G. C., Jaoko W., Richardson B. A., Yuhas K., Fiedler T. L., Mandaliya K. N., Munch M. M., Mugo N. R., Cohen C. R., Baeten J. M., Celum C., Overbaugh J., Fredricks D. N. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study // *Lancet Infect. Dis*. 2018. Vol. 18, no. 5. P. 554–564.

## References

1. Budilovskaya O. V., Krysanova A. A., Shipitsyna E. V., Pereverzeva N. A., Vorob'eva N. E., Gerasimova E. N., Grigor'ev A. N., Savicheva A. M. Diagnostics of vaginal infections taking into account the profiles of lactobacillus microflora and the local immune response of the vaginal mucosa. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular medicine*. 2020; (3): 56–64. doi: 10.29296/24999490-2020-03-07. (In Russ.).
2. Budilovskaya O. V., Krysanova A. A., Spasibova E. V., Pereverzeva N. A., Vorob'eva N. E., Tsyurdeeva N. D., Grigor'ev A. N., Savicheva A. M. Differential expression of local immune response genes in the vagina: significance for the diagnosis of vaginal infections. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i imeditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019; 168 (11): 588–592. (In Russ.).
3. Prilepskaya V. N., Kira E. F., eds. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the female genital tract. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 56 p. (In Russ.).
4. Savicheva A. M., Shalepo K. V., Spasibova E. V., Budilovskaya O. V., Krysanova A. A., Khusnutdinova T. A., Shipitsyna E. V. Microbiota of the urogenital tract of women: significance in reproduction. *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of medical mycology*. 2020; 22 (3): 123. (In Russ.).

5. Sinyakova A. A., Shipitsyna E. V., Budilovskaya O. V., Bolotskih V. M., Savicheva A. M. Clinical-anamnestic and microbiological predictors of pregnancy failure. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019; 68 (2): 59–70. doi: 10.17816/JOWD68259-70. (In Russ.).
6. Khodzhaeva Z. S., Guseynova G. E., Murav'eva V. V., Donnikov A. E., Mishina N. D., Pripitnevich T. V. Characterization of vaginal microbiota in pregnant women with early premature fetal rupture. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology. 2019; (12): 66–74. doi: 10.18565/aig.2019.12.66-74. (In Russ.).
7. Mls J., Stráník J., Kacerovský M. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota in pregnancy. Ceska Gynkol. 2019; 84 (6): 463–467.
8. Veščičík P., Kacerovská Musilová I., Stráník J., Štěpán M., Kacerovský M. Lactobacillus crispatus dominant vaginal microbiota in pregnancy. Ceska Gynkol. 2020; 85 (1): 67–70.
9. Abdool Karim S. S., Passmore J. S., Baxter C. The Microbiome and HIV Prevention Strategies in Women. Journal of the International AIDS Society. 2019; 13 (1): 81–87. doi: org/10.1002/jia2.25300.
10. Bayigga L., Kateete D. P., Anderson D. J., Sekikubo M., Nakanjako D. Diversity of vaginal microbiota in sub-Saharan Africa and its effects on HIV transmission and prevention. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 220 (2): 155–166. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.014.
11. Price J. T., Vwalika B., Hobbs M., Nelson J. A. E., Stringer E. M., Zou F., Rittenhouse K. J., Azcarate-Peril A., Kasaro M. P., Stringer J. S. A. Highly diverse anaerobe-predominant vaginal microbiota among HIV-infected pregnant women in Zambia. PLoS One. 2019; 14 (10): e0223128. doi:10.1371/journal.pone.0223128.
12. Short C. S., Brown R., Quinlan R. A., Shattock R. J., Bennett P. R., Taylor G., MacIntyre D. A. The vaginal microbiome in pregnancy differs by HIV status, ART exposure, and class. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (4–7 March 2018). Boston, MA; no. 269 (P-B7).
13. Srinivasan S., Richardson B. A., Wallis J., Fiedler T. L., Dezzutiet C. S., Chirenje Z. M., Livant E. W., Fredricks D. N., Hillier S. L., Marrazzo J. Vaginal microbiota and HIV acquisition risk among African women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (4–7 March 2018). Boston, MA; no. 268 (P-B7).
14. Shipitsyna E., Khusnutdinova T., Budilovskaya O., Krysanova A., Shalepo K., Savicheva A., Unemo M. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2020; 39 (7): 1221–1230. doi: 10.1007/s10096-020-03831-w.
15. Shipitsyna E., Krysanova A., Shalepo K., Savicheva A., Guschin A., Unemo M. Quantitation of all four Gardnerella vaginalis clades detects abnormal vaginal microbiota characteristic of bacterial vaginosis more accurately than putative G. vaginalis sialidase a gene count. Molecular Diagnosis and Therapy. 2019; 23 (1): 139–147. doi: 10.1007/s40291-019-00382-5.
16. Torcia M. G. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20 (2): 266. doi: 10.3390/ijms20020266.
17. Kira E. F., Korshakova N. Yu. Open randomized placebo-controlled study of efficacy and safety of bacterial vaginosis monotherapy with vaginal use of lactic acid. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology. 2018; (5): 96–101. doi: 10.18565/aig.2018.5.96-101. (In Russ.).
18. Kira E. F., Korshakova N. Yu., Semenova K. E. Efficacy of vaginal suppositories with lactic acid in bacterial vaginosis monotherapy. Reproaktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa: mezhdunarodnyy nauchno-prakticheskiy zhurnal = Reproductive health. Eastern Europe: International Scientific and Practical Journal. 2018; 8 (6): 771–778. (In Russ.).
19. Doyle R., Gondwe A., Fan Y. M., Maleta K., Ashorn P., Klein N., Harris K. A. Lactobacillus-deficient vaginal microbiota dominate post-partum women in rural Malawi. Appl. Environ. Microbiol. 2018; 84 (6): e02150-17. doi: 10.1128/AEM.02150-17.
20. McClelland R. S., Lingappa J. R., Srinivasan S., Kinuthia J., John-Stewart G. C., Jaoko W., Richardson B. A., Yuhas K., Fiedler T. L., Mandaliya K. N., Munch M. M., Mugo N. R., Cohen C. R., Baeten J. M., Celum C., Overbaugh J., Fredricks D. N. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study. Lancet Infect. Dis. 2018; 18 (5): 554–564.

### **Информация об авторах**

**А.О. Овчинникова**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.

**С.В. Михальченко**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.

**А.В. Жестков**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.

**А.В. Лямин**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.

### **Information about the authors**

*A.O. Ovchinnikova*, Assistant, Samara State Medical University, Samara, Russia.

*S.V. Mikhal'chenko*, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia.

*A.V. Zhestkov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia.

*A.V. Lyamin*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 22.03.2021; одобрена после рецензирования 19.08.2021; принята к публикации 27.09.2021.

The article was submitted 22.03.2021; approved after reviewing 19.08.2021; accepted for publication 27.09.2021.