

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633897>



Биоплёнки бактериального вагиноза — мишень для терапевтического новаторства

К.А. Россоловская, Н.С. Трифонова, И.В. Гадаева, Л.Г. Спивак

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Бактериальный вагиноз — один из наиболее распространённых вариантов нарушения вагинального микробиома во всём мире. Он является фактором риска развития различных осложнений в акушерской и гинекологической практике.

Несмотря на многолетнее изучение этого синдрома, существующие и динамично совершенствующиеся клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики, прогрессивное развитие науки в целом, этиология и патогенез БВ до сих пор недостаточно изучены. Об этом свидетельствует высокая частота хронического и/или рецидивирующего течения. Существуют стандартные терапевтические подходы, направленные на эрадикацию этиологического агента, однако уровень эффективности остаётся сомнительным из-за повторяющихся эпизодов, что требует дальнейшего изучения данной проблемы. В настоящее время достоверно установлено, что *G. vaginalis* формирует на слизистой урогенитального тракта полимикробные биоплёнки.

Биоплёнка представляет собой кооперацию микроорганизмов, которые прикреплены к поверхности эпителия и связаны между собой полимерным матриксом. Биоплёнка оказывает влияние на свойства микроорганизмов, входящих в её структуру, обеспечивает условия для их взаимодействия. Это приводит не только к усилению уже имеющихся патогенных свойств бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, но и к формированию новых характеристик, благодаря которым микроорганизмы становятся в меньшей степени восприимчивы к ранее эффективным антибактериальным препаратам и агрессивным средам, что способствует рецидивированию.

В большинстве случаев лечение бактериального вагиноза осуществляется по прямому механизму воздействия на микроорганизмы, однако у пациенток с верифицированным биоплёночным бактериальным вагинозом такая стратегия нерезультативна, что приводит к рецидивам. Таким образом, на сегодняшний день остаются актуальными диагностика причин рецидивирующего бактериального вагиноза, разработка и внедрение в клиническую практику антибиоплёночных агентов, нацеленных на разрушение матрикса биоплёнки и освобождение из его структуры бактерий, что позволит повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; этиология; биоплёнки; лечение.

Как цитировать:

Россоловская К.А., Трифонова Н.С., Гадаева И.В., Спивак Л.Г. Биоплёнки бактериального вагиноза — мишень для терапевтического новаторства // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2024. Т. 11, № 4. С. 406–415. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633897>

Рукопись получена: 27.06.2024

Рукопись одобрена: 29.07.2024

Опубликована online: 12.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633897>

Bacterial vaginosis biofilms: a target for therapeutic innovation

Kseniya A. Rossolovskaya, Natalia S. Trifonova, Irina V. Gadaeva, Leonid G. Spivak

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Bacterial vaginosis (BV) is one of the most common vaginal microbiome abnormalities worldwide and a risk factor for various obstetric and gynecological complications.

Despite years of exploration, existing and quickly emerging clinical, laboratory and instrumental diagnostic methods, and progressive development of science in general, the etiology and pathogenesis of BV remain poorly understood. This is evidenced by the high incidence of chronic and/or recurrent course. There are standard therapeutic approaches aimed to eradicating the causative agent, but the level of efficacy remains questionable due to recurrent episodes. Therefore, further studies of this problem are warranted. Actually, it is evident that *G. vaginalis* forms polymicrobial biofilms on urogenital tract mucosa.

Biofilms represent associations of microorganisms that are adhered to the surface of the epithelium and connected together in the polymer matrix. Biofilms change the properties of the microorganisms involved into their structural frame and provide beneficial conditions for their interactions. This results in the increase of the existing pathogenic properties of bacteria associated with BV, as well as in the appearance of new features. Thus, the microorganisms become less susceptible to previously effective antibiotics and to aggressive media. Finally, this contributes to the recurrent course of the disease.

In most cases, treatment of BV is based on the immediate effect on the microorganisms, but in patients with confirmed biofilm-associated BV this strategy is not effective and is associated with BV recurrences. Thus, currently relevant issues include exploration of the causes of recurrent BV, development of anti-biofilm agents able to disrupt their matrix and release bacteria from their carcass, and introduction of these agents into clinical practice. This will increase the effectiveness of treatment.

Keywords: bacterial vaginosis; etiology; biofilms; treatment.

To cite this article:

Rossolovskaya KA, Trifonova NS, Gadaeva IV, Spivak LG. Bacterial vaginosis biofilms: a target for therapeutic innovation. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):406–415. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633897>

Received: 27.06.2024

Accepted: 29.07.2024

Published online: 12.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633897>

细菌性阴道病生物膜：治疗创新的靶点

Kseniya A. Rossolovskaya, Natalia S. Trifonova, Irina V. Gadaeva, Leonid G. Spivak

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

摘要

细菌性阴道病（Bacterial Vaginosis, BV）是全球范围内最常见的阴道微生物群失调类型之一，同时是产科和妇科实践中各种并发症的重要风险因素。

尽管这一综合征已被研究多年，并且现有的临床实验室和仪器诊断方法不断完善，但BV的病因和发病机制仍未完全阐明。这可以从其高慢性化和高复发率的特点中看出。目前的标准治疗方法主要旨在根除病原体，但由于复发率高，治疗效果仍然有限，这需要进一步深入研究。研究表明，*G. vaginalis* 在尿生殖道黏膜上形成多菌种生物膜。

生物膜是微生物的集合体，其附着在上皮表面，并通过聚合物基质相互连接。生物膜改变了其内部微生物的特性，为其提供相互作用的条件。这不仅增强了与BV相关的细菌既有的致病特性，还赋予了它们新的特性，包括降低对以往有效抗菌药物和不利环境的敏感性，从而导致复发。

在大多数情况下，BV的治疗直接针对微生物，但对于被诊断为生物膜型BV的患者，这种治疗策略效果有限，往往导致复发。因此，目前的研究重点是明确复发性BV的原因，并开发针对生物膜基质破坏的抗生物膜药物。这些药物能够释放基质内的细菌，从而显著提高治疗效果。

关键词：细菌性阴道病；病因学；生物膜；治疗。

引用本文：

Rossolovskaya KA, Trifonova NS, Gadaeva IV, Spivak LG. 细菌性阴道病生物膜：治疗创新的靶点. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):406–415. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633897>

收到: 27.06.2024

接受: 29.07.2024

发布日期: 12.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) в настоящее время занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости, не представляя непосредственной угрозы для здоровья женщины, однако значительно влияя на качество жизни [1]. Среди осложнений, которые могут возникнуть на фоне БВ, можно выделить как гинекологические (воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие различного генеза и др.), так и акушерские (частота выкидышей и преждевременных родов у женщин с БВ выше в 3–5 и 2–7 раз соответственно в зависимости от срока гестации) [2–4]. Эти осложнения могут иметь серьёзные последствия для репродуктивного здоровья женщин, поэтому требуют внимания со стороны медицинского сообщества.

По данным мировой литературы, распространённость БВ среди женского населения составляет около 29%, иначе говоря, более чем у 21 миллиона пациенток устанавливается данный диагноз [5]. Распространённость БВ действительно варьирует в зависимости от географического региона и этнической принадлежности. Так, например, по данным систематического обзора С. Кенуон и соавт. [6], наиболее высокая частота выявления БВ зафиксирована в некоторых частях Африки (Ботсвана, Центральноафриканская Республика, Гамбия, Гана и др.), в то время как в большинстве стран Азии и Европы отмечался низкий уровень указанного выше синдрома. Систематический обзор и метаанализ распространённости БВ в мире, проведённый К. Peebles и соавт., выявил не только региональные, но и расовые различия: выявление БВ у афроамериканских и латиноамериканских женщин (33% и 31% соответственно) значительно выше, чем у европейских (23%) и азиатских (11%) женщин [7]. Немаловажным является тот факт, что БВ является значимой проблемой для женщин репродуктивного возраста (23–29%), это, в свою очередь, может иметь последствия для демографической ситуации в целом, поскольку здоровье данной группы населения напрямую связано с рождаемостью и здоровьем будущих поколений [8]. Кроме того, нельзя не упомянуть о росте хронических и/или рецидивирующих форм течения БВ, затраты на диагностику и лечение которых ложатся тяжёлым бременем на мировую экономику [4]. Так, например, по данным метаанализа, проведённого К. Peebles и соавт. [9], лечение БВ обходится государству в 4,8 млрд долларов в год.

БВ может проявляться различными клиническими формами: у каждой 4-й пациентки не наблюдается жалоб, а симптоматический БВ часто сопровождается гомогенными серыми или серо-белыми вагинальными выделениями с неприятным запахом (запах тухлой рыбы), зудом, жжением и другими дискомфортными ощущениями во влагалище [5, 10]. Диагностика БВ включает в себя традиционные методы: измерение pH влагалища, который обычно повышен при БВ; аминотест, при котором

к влагалищным выделениям добавляют 10% раствор гидроксида калия, что приводит к появлению характерного запаха; микроскопическое исследование, позволяющее обнаружить значимые для БВ ключевые клетки; бактериологическое исследование, которое может позволить определить состав микрофлоры. Также используются и более новые методы: полимеразная цепная реакция, которая позволяет качественно и количественно оценить состав микроорганизмов во влагалище; биохимическое или молекулярное биотипирование и высокопроизводительное секвенирование, которые дают более полное представление о составе микробиома [11].

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

На практике БВ принято характеризовать как полимикробное невоспалительное состояние, обусловленное уменьшением доли лактобактерий или их полным отсутствием во влагалищном микробиоме и увеличением количества облигатных и факультативно анаэробных условно-патогенных микроорганизмов [12]. Вагинальный микробиом представляет собой сложную и динамичную экосистему, подвергающуюся колебаниям в течение менструального цикла и всей жизни женщины. Количество микроорганизмов, по данным некоторых авторов, во влагалище девушек репродуктивного возраста составляет 10^{10} – 10^{11} КОЕ/мл [13]. Микробиом влагалища здоровой женщины поддерживается в состоянии гомеостаза между микроорганизмами, заселяющими его. Тем не менее этот баланс может быть нарушен под влиянием внешних или внутренних факторов. К внутренним причинам можно отнести изменение гормонального фона, возраст женщины, вес, беременность, состояние иммунитета и другие. Внешние воздействия включают в себя приём антибактериальных препаратов, генитальные/экстрагенитальные инфекционные и воспалительные процессы [14]. Поддержание стабильного и здорового состояния микробиоценоза влагалища обеспечивается в первую очередь лактобактериями. Первым, кто обнаружил палочкообразные бациллы во влагалище и смог культивировать их в питательном бульоне, был А. Döderlein [15]. Кроме того, он установил, что данные микроорганизмы способны продуцировать молочную кислоту во влагалищной среде, закисляя её, и, таким образом, ввёл понятие «кислотность влагалищной среды».

Стоит отметить, что история изучения влагалищного микробиома уходит корнями в середину XIX в., когда врачи столкнулись с ростом числа акушерских и гинекологических осложнений, а первопричины возникающих состояний связывали с несоблюдением правил асептики и антисептики. С внедрением в клиническую практику метода световой микроскопии открылась возможность более глубокого изучения состава микрофлоры влагалища и поиска объяснений возникающим у женщин инфекционным

осложнениям. Выявление этиологического агента, а также вопросы таксономической классификации искомого микроорганизма, ассоциированного с БВ, продолжались многие годы, что объясняется прихотливостью *Gardnerella vaginalis* к средам для роста, её особенной физико-химической структурой и молекулярной архитектурой клеточной стенки, разнообразием генома и неоднозначностью факторов патогенности. Так, например, в 1953 г. S. Leopold опубликовал исследование, в котором изучал материал отделяемого из шейки матки у женщин с цервицитом и у мужчин с простатитом. Он выявил палочковидную бактерию, характеристики которой описал следующим образом: небольшая, грамотрицательная, неподвижная, неинкапсулированная. Идентифицировать и определить видовую принадлежность бактерии S. Leopold не удалось, однако за счёт своих морфологических свойств она была предположительно отнесена к роду *Haemophilus*. [16]. Немного позднее, в 1955 г., H.L. Gardner и C.D. Dukes [17] обнаружили описанный ранее S. Leopold микроорганизм у женщин с неспецифическим вагинитом. За счёт своей тропности к питательным средам с добавлением крови палочковидная бактерия была отнесена исследователями также к роду *Haemophilus*, а в соответствии со своей локализацией названа *Haemophilus vaginalis*. С этого момента связанное с данным инфекционным агентом состояние классифицировалось как «*Haemophilus vaginalis* вагинит».

Вопрос видовой принадлежности микроорганизма, описанного в публикациях S. Leopold, H.L. Gardner и C.D. Dukes, вызвал с 1960-х гг. массовый интерес учёных, так как результаты полученных позднее исследований показали противоречивые результаты. В 1963 г. K. Zinnemann и C. Turnerg предложили отнести *Haemophilus vaginalis* к роду *Corynebacterium* и назвать *Corynebacterium vaginale* [18]. Принадлежность изучаемого микроорганизма к кориниобактериям также не укрепила в таксономической классификации. *Gardnerella vaginalis*, ранее известный как *Corynebacterium vaginale* и *Haemophilus vaginalis*, был назван в честь первооткрывателя L. Garden и отнесён к роду *Gardnerella*, став единственным его представителем [19, 20]. Со временем удалось установить ряд характерных для *Gardnerella vaginalis* особенностей — это грамвариабельная плеоморфная, неподвижная, неспорообразующая, бескапсульная, безжгутиковая бактерия размером от 0,4–1,5 до 2–3 мкм [21]. При этом размеры и морфология клеток во многом зависят от условий их роста и физиологического состояния [22]. *Gardnerella vaginalis* обладает столь уникальным строением, что стала объектом интереса не только клиницистов, но и специалистов фундаментальных дисциплин, а её изучением продолжают заниматься и в настоящее время. Электронная микроскопия помогла обнаружить фимбрии на поверхности *Gardnerella vaginalis*, за счёт которых происходит адгезия к вагинальному эпителию *in vivo* и к слущенному эпителию, — ключевые клетки [23]. Интересен тот факт, что при микроскопическом исследовании

и выращивании *Gardnerella vaginalis* на средах её клетки часто определялись сцепленными между собой, что объяснялось продукцией клетками экзополисахарида, нити которого «склеивали» бактерии между собой [24]. Сегодня уже известно, что это ни что иное как биоплёнка — кооперация микроорганизмов, объединённых полимерным матриксом [25].

БИОПЛЁНКИ — ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

На сегодняшний день установлено, что 90% пациенток сталкиваются с биоплёночным БВ [8]. Стоит отметить, что официально данный термин, как и термин «биоплёночный гарднереллёз», не существует, однако предлагается отдельными авторами для уточнения понимания этиопатогенеза. Биоплёнки представляют собой структурированное сообщество микроорганизмов одного или нескольких видов, внедрённых в полимерную матрицу, состоящую из белков, углеводов и нуклеиновых кислот [26, 27]. Концентрация некоторых микроорганизмов в биоплёнке может достигать 10^{11} КОЕ/мл [28]. Описал этот феномен и ввёл в терминологию понятие «биоплёнка» американский исследователь J.W. Costerton [29]. Формирование биоплёнок — сложный, многоэтапный и динамичный процесс, а также эффективная стратегия микроорганизмов, обеспечивающая их выживание в неблагоприятных условиях [30]. Микроорганизмы, входящие в состав биоплёнки, способны регулировать продукцию факторов вирулентности за счёт идентифицированной формы коммуникации — «чувство кворума». Цикл биоплёнок состоит из трёх фаз: адгезия к поверхности влажного эпителия, секреция полимерного матрикса и агрегация микробов на поверхности зрелой биоплёнки [27]. Биоплёнки в сравнении с микроорганизмами, расположенными в вагинальном тракте свободно, обладают более высокой толерантностью к воздействию агрессивных факторов. Это возможно благодаря особой поликомпонентной структуре биоплёнки и слоистой организации микроорганизмов внутри неё [31]. За счёт такого строения наблюдаются нарушенная диффузия антибактериальных препаратов через биоплёнку, сниженная метаболическая активность клеток, а также появление резистентных к антибиотикам бактерий [32, 33].

Длительно оставался неизученным вопрос роли гарднереллы в процессе биоплёнокообразования: является ли *Gardnerella vaginalis* иницирующим микроорганизмом в этом процессе или поддерживает матрикс биоплёнки, образованной ассоциацией бактерий. Однако имеющиеся на сегодняшний день публикации позволяют сделать вывод, что *G. vaginalis* является основным колонизатором, который может создать основу для прикрепления других микроорганизмов, связанных с БВ, тем самым обеспечивая развитие полимикробных биоплёнок [27]. Некоторые исследователи, например, F. Bonnardel и соавт.

[34], приписывают механизм формирования биоплёнки бактериальным лектинам гарднереллы, которые тропны к гликозилированным компонентам слизистой оболочки и образуют таким образом комплекс «вагинальная клетка–гарднерелла». В другом исследовании, проведённом E. Martin, говорится о роли коллаген-связывающего белка, продуцируемого гарднереллой, который также может играть роль в формировании биоплёнок и, возможно, в уклонении от иммунитета за счёт взаимодействия с белками комплемента [35]. Кроме того, возвращаясь к микробиологическим особенностям гарднереллы, стоит подчеркнуть, что её выраженная адгезия к вагинальным клеткам и способность образовывать биоплёнки лишней раз убеждают в иницирующей роли гарднереллы в колонизации вагинального эпителия, к которому впоследствии, как к каркасу, могут прикрепляться другие виды. Благодаря современным молекулярным методам диагностики удалось определить, что 60–90% состава биоплёнки составляет *G. vaginalis*. Другими частыми представителями биоплёнки являются *Sneathiasanguinegens*, *Porphyromonas assaccharolytica*, *Megasphaera* spp. и труднокультивируемый микроорганизм *Atopobium vaginae*, доля которого в биоплёнке может достигать до 40% [5]. Их роль в образовании биоплёнок во влагалищной среде и связь данных микроорганизмов с патогенностью *G. vaginalis* также изучена недостаточно [36]. В ряде исследований говорится о способности некоторых, но не всех видов влагалищной микрофлоры участвовать в формировании биоплёнки и повышать вирулентность *G. vaginalis* [37]. Другие исследования обнаружили потенциал отличных от *G. vaginalis* микроорганизмов увеличивать общую биомассу биоплёнок [38]. Таким образом, формирование и развитие биоплёнки зависят не только от иницирующего воздействия гарднереллы, но и от других микроорганизмов влагалищной среды, которые формируют своего рода социальные сети, тем самым регулируя патогенетический процесс биоплёночного БВ. В результате при БВ происходит сложное взаимодействие между условно-патогенными видами, эндогенной вагинальной микробиотой и эпителием влагалища [39].

Основным компонентом биоплёнки является внеклеточный полисахаридный матрикс (экзополисахарид), составляющий 85% её объёма [25]. Матрикс продуцируется входящими в его состав бактериями, ассоциированными с БВ, и обеспечивает структурную организацию биоплёнки, защиту от физических, химических и иммунных факторов [40–42]. По современным представлениям, как уже сказано выше, биоплёнки играют роль в развитии рецидива БВ, при этом понятие «рецидивирующий БВ» на сегодняшний день не имеет общепризнанного определения [41]. Классификация БВ в соответствующих клинических рекомендациях от 2022 г. отсутствует. В литературе рецидив БВ описывается несколькими вариантами. Например, по мнению Marshall и соавт. [43], данный диагноз соответствует критерию «один или несколько раз после завершения

эпизодического лечения», О.И. Летяева [1] описывает рецидивирующий БВ, если он диагностируется более четырёх раз за год, а Т.Ю. Пестрикова и соавт. относят к этому диагнозу пациенток с 3–4 эпизодами за год [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биоплёнка как патогенетический аспект БВ становится объектом пристального изучения. Большинство методов лечения, как правило, ориентированы на этиологический агент той или иной патологии, то есть прямой механизм воздействия, однако способность микроорганизмов приспосабливаться к воздействию агрессивных агентов делает многие схемы лечения неэффективными, что проявляется повышением частоты рецидивов. С учётом данных о строении биоплёнки актуальным является процесс разработки и внедрения в клиническую практику препаратов, способных деструктурировать полисахаридный каркас биоплёнки и высвобождать включённые в него бактерии (диспергирующие агенты), чему посвящено проводимое нами исследование. Это позволит не только улучшить результаты терапии, но и применять на практике ранее эффективные и проверенные временем средства лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. К.А. Россоловская — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи, редактирование статьи; Н.С. Трифонова — курация, редактирование статьи; И.В. Гадаева — курация, редактирование статьи; Л.Г. Спивак — курация, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Authors' contributions. K.A. Rossolovskaya performed literature review, collected and analyzed literature sources, prepared, wrote and edited the manuscript; N.S. Trifonova reviewed and edited the manuscript; I.V. Gadaeva reviewed and edited the manuscript; L.G. Spivak reviewed and edited the manuscript. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Летяева О.И. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19, № 2. С. 100–104. EDN: FHTCEF doi: 10.17116/rosakush201919021100
2. Tabatabaei N., Eren A.M., Barreiro L.B., et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study // BJOG. 2019. Vol. 126, N 3. P. 349–358. doi: 10.1111/1471-0528.15299
3. Johnston W., Ware A., Kuiters W.F., et al. *In vitro* bacterial vaginosis biofilm community manipulation using endolysin therapy // Biofilm. 2022. Vol. 5. P. 100101. doi: 10.1016/j.bioflm.2022.100101
4. Bretelle F., Loubière S., Desbriere R., et al. Effectiveness and costs of molecular screening and treatment for bacterial vaginosis to prevent preterm birth: The AuTop randomized clinical trial // JAMA Pediatr. 2023. Vol. 177, N 9. P. 894–902. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.2250
5. Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Федотова А.В. Бактериальный вагиноз как типичная биопленочная инфекция // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т. 18, № 4. С. 97–100. EDN: XWAUCT doi: 10.17116/rosakush201818497
6. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review // Am J Obstet Gynecol. 2013. Vol. 209, N 6. P. 505–523. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.006
7. Peebles K., Velloza J., Balkus J.E., et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis // Sex Transm Dis. 2019. Vol. 46, N 5. P. 304–311. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972
8. Доброхотова Ю.Э., Казанцева В.Д., Бондаренко К.Р. Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии // РМЖ. 2022. № 8. С. 61–65. EDN: GVQLAZ
9. Javed A., Parvaiz F., Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns // Microb Pathog. 2019. Vol. 127. P. 21–30. doi: 10.1016/j.micpath.2018.11.046
10. Reiter S., Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians // Postgrad Med. 2019. Vol. 131, N 1. P. 8–18. doi: 10.1080/00325481.2019.1546534
11. Muzny C.A., Cerca N., Elnaggar J.H., et al. State of the art for diagnosis of bacterial vaginosis // J Clin Microbiol. 2023. Vol. 61, N 8. P. e0083722. doi: 10.1128/jcm.00837-22
12. Бактериальный вагиноз: Клинические рекомендации. Москва, 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/206_2 Дата обращения: 02.06.2024.
13. Chen C., Song X., Wei W., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases // Nat Commun. 2017. Vol. 8, N 1. P. 875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0
14. Pekmezovic M., Mogavero S., Naglik J.R., Hube B. Host-pathogen interactions during female genital tract infections // Trends Microbiol. 2019. Vol. 27, N 12. P. 982–996. doi: 10.1016/j.tim.2019.07.006
15. Döderlein A. Das scheidensekret und seine bedeutung für das puerperalfieber. Leipzig: Verlag von Eduard Besold, 1892.
16. Leopold S. Heretofore undescribed organism isolated from the genitourinary system // US Armed Forces Med. 1953. Vol. 4, N 2. P. 263–266.
17. Gardner H.L., Dukes C.D. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis // Am J Obstet Gynecol. 1955. Vol. 69, N 5. P. 962–976.
18. Zinnemann K., Turnerg C. The taxonomic position of 'Haemophilus vaginalis' (*Corynebacterium vaginale*) // J Pathol Bacteriol. 1963. Vol. 85, N 1. P. 213–219. doi: 10.1002/PATH.1700850120
19. Greenwood J.R., Pickett M.J. Transfer of *Haemophilus vaginalis* Gardner and Dukes to a new genus, *Gardnerella: G. vaginalis* (Gardner and Dukes) // Int J Syst Bacteriol. 1980. Vol. 30, N 1. P. 170–178. doi: 10.1099/00207713-30-1-170
20. Piot P., van Dyck E., Goodfellow M., Falkow S. A taxonomic study of *Gardnerella vaginalis* (*Haemophilus vaginalis*) Gardner and Dukes 1955 // J Gen Microbiol. 1980. Vol. 119, N 2. P. 373–396. doi: 10.1099/00221287-119-2-373
21. Piot P. *Gardnerella*, *streptobacillus*, *spirillum*, and *calymmatobacterium*. In: Balows A., Hausler W.J. Jr, Herrmann K.L., Isenberg H.D., Shadomy H.J., editors. Manual of Clinical Microbiology. 5th ed. Washington, D.C: American Society for Microbiology; 1991:483–487.
22. Sadhu K., Domingue P.A., Chow A.W., et al. *Gardnerella vaginalis* has a Gram-positive cell-wall ultrastructure and lacks classical cell-wall lipopolysaccharide // J Med Microbiol. 1989. Vol. 29, N 3. P. 229–235. doi: 10.1099/00222615-29-3-229
23. Scott T.G., Curran B., Smyth C.J. Electron microscopy of adhesive interactions between *Gardnerella vaginalis* and vaginal epithelial cells, McCoy cells and human red blood cells // J Gen Microbiol. 1989. Vol. 135, N 3. P. 475–480. doi: 10.1099/00221287-135-3-475
24. Taylor-Robinson D. The bacteriology of *Gardnerella vaginalis* // Scand J Urol Nephrol Suppl. 1984. Vol. 86. P. 41–55.
25. Ильина Т.С., Романова Ю.М. Бактериальные биоплёнки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021. Т. 39, № 2. С. 14–24. EDN: RHLJAM doi: 10.17116/molgen20213902114
26. Хрянин А.А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Vol. 65, N 5–6. P. 70–77. EDN: NQITOE doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77
27. Jung H.S., Ehlers M.M., Lombaard H., et al. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation // Crit Rev Microbiol. 2017. Vol. 43, N 6. P. 651–667. doi: 10.1080/1040841X.2017.1291579
28. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., и др. Современный подход к лечению рецидивирующего бактериального вагиноза у женщин репродуктивного периода // Гинекология. 2018. Т. 20, № 2. С. 55–58. EDN: XTGRVB doi: 10.26442/2079-5696_2018.2.55-58
29. Nickel J.C., Ruseska I., Wright J.B., Costerton J.W. Tobramycin resistance of cells of *Pseudomonas aeruginosa* growing as a biofilm on urinary catheter material // Antimicrob Agents Chemother. 1985. Vol. 27, N 4. P. 619–624. doi: 10.1128/AAC.27.4.619

30. Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А., и др. Биоплёнки при бактериальном вагинозе // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. Т. 7, № 2. С. 34–36. EDN: RRPOER
31. Simões M., Simões L.C., Vieira M.J. Species association increases biofilm resistance to chemical and mechanical treatments // Water Res. 2009. Vol. 43, N 1. P. 229–237. doi: 10.1016/j.watres.2008.10.010
32. Khan J., Tarar S.M., Gul I., et al. Challenges of antibiotic resistance biofilms and potential combating strategies: a review // 3 Biotech. 2021. Vol. 11, N 4. P. 169. doi: 10.1007/s13205-021-02707-w
33. Michaelis C., Grohmann E. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in biofilms // Antibiotics (Basel). 2023. Vol. 12, N 2. P. 328. doi: 10.3390/antibiotics12020328
34. Bonnardel F., Haslam S.M., Dell A., et al. Proteome-wide prediction of bacterial carbohydrate-binding proteins as a tool for understanding commensal and pathogen colonisation of the vaginal microbiome // NPJ Biofilms Microbiomes. 2021. Vol. 7, N 1. P. 49. doi: 10.1038/s41522-021-00220-9
35. Marín E., Haesaert A., Padilla L., et al. Unraveling *Gardnerella vaginalis* surface proteins using cell shaving proteomics // Front Microbiol. 2018. Vol. 9. P. 975. doi: 10.3389/fmicb.2018.00975
36. Hardy L., Jaspers V., Abdellati S., De Baetselier I. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm // Sex Transm Infect. 2016. Vol. 92, N 7. P. 487–491. doi: 10.1136/sextrans-2015-052475
37. Castro J., Machado D., Cerca N. Unveiling the role of *Gardnerella vaginalis* in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors // ISME J. 2019. Vol. 13, N 5. P. 1306–1317. doi: 10.1038/s41396-018-0337-0
38. Castro J., Cerca N. BV and non-BV associated *Gardnerella vaginalis* establish similar synergistic interactions with other BV-associated microorganisms in dual-species biofilms // Anaerobe. 2015. Vol. 36. P. 56–59. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.10.008
39. Schwebke J.R., Muzny C.A., Josey W.E. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model // J Infect Dis. 2014. Vol. 210, N 3. P. 338–343. doi: 10.1093/infdis/jiu089
40. Shvartsman E., Hill J.E., Sandstrom P., MacDonald K.S. *Gardnerella* revisited: species heterogeneity, virulence factors, mucosal immune responses, and contributions to bacterial vaginosis // Infect Immun. 2023. Vol. 91, N 5. P. e0039022. doi: 10.1128/iai.00390-22
41. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis — A brief synopsis of the literature // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020. Vol. 245. P. 143–148. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035
42. Абатуров А.Е. Полисахаридазрушающие ферменты как агенты, диспергирующие бактериальные биоплёнки // Здоровье ребёнка. 2020. Т. 15, № 4. С. 271–278. EDN: WKPGMH doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208478
43. Marshall A.O. Managing recurrent bacterial vaginosis: insights for busy providers // Sex Med Rev. 2015. Vol. 3, N 2. P. 88–92. doi: 10.1002/smrj.45

REFERENCES

1. Letyaeva OI. Bacterial vaginosis: current opportunities and prospects for long-term control. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(2):100–104. EDN: FHTCEF doi: 10.17116/rosakush201919021100
2. Tabatabaei N, Eren AM, Barreiro LB, et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study. *BJOG*. 2019;126(3):349–358. doi: 10.1111/1471-0528.15299
3. Johnston W, Ware A, Kuiters WF, et al. *In vitro* bacterial vaginosis biofilm community manipulation using endolysin therapy. *Biofilm*. 2022;5:100101. doi: 10.1016/j.biofilm.2022.100101
4. Bretelle F, Loubière S, Desbrière R, et al. Effectiveness and costs of molecular screening and treatment for bacterial vaginosis to prevent preterm birth: The AuTop randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2023;177(9):894–902. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.2250
5. Novikova SV, Tsvitsivadze EB, Fedotova AV. Bacterial vaginosis as a typical biofilm infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(4):97–100. EDN: XWAUCT doi: 10.17116/rosakush201818497
6. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505–523. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.006
7. Peebles K, Vellozo J, Balkus JE, et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2019;46(5):304–311. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972
8. Dobrokhotova YuE, Kazantseva VD, Bondarenko KR. Bacterial vaginosis: modern anti-relapse treatment tactics. *RMJ*. 2022;(8):61–65. EDN: GVQLAZ
9. Javed A, Parvaiz F, Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns. *Microb Pathog*. 2019;127:21–30. doi: 10.1016/j.micpath.2018.11.046
10. Reiter S, Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. *Postgrad Med*. 2019;131(1):8–18. doi: 10.1080/00325481.2019.1546534
11. Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, et al. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2023;61(8):e0083722. doi: 10.1128/jcm.00837-22
12. Bacterial vaginosis: Clinical recommendations under. Moscow, 2022 [cited 2024 Jun 02]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/206_2 (In Russ.)
13. Chen C, Song X, Wei W, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0
14. Pekmezovic M, Mogavero S, Naglik JR, Hube B. Host-pathogen interactions during female genital tract infections. *Trends Microbiol*. 2019;27(12):982–996. doi: 10.1016/j.tim.2019.07.006
15. Döderlein A. Das scheidensekret und seine bedeutung für das puerperalfieber. Leipzig: Verlag von Eduard Besold; 1892.
16. Leopold S. Heretofore undescribed organism isolated from the genitourinary system. *US Armed Forces Med*. 1953;4(2):263–266.

17. Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1955;69(5):962–976.
18. Zinnemann K, Turnerg C. The taxonomic position of 'Haemophilus vaginalis' (Corynebacterium vaginale). *J Pathol Bacteriol.* 1963;85(1):213–219. doi: 10.1002/PATH.1700850120
19. Greenwood JR, Pickett MJ. Transfer of *Haemophilus vaginalis* Gardner and Dukes to a new genus, *Gardnerella*: *G. vaginalis* (Gardner and Dukes). *Int J Syst Bacteriol.* 1980;30(1):170–178. doi: 10.1099/00207713-30-1-170
20. Piot P, van Dyck E, Goodfellow M, Falkow S. A taxonomic study of *Gardnerella vaginalis* (*Haemophilus vaginalis*) Gardner and Dukes 1955. *J Gen Microbiol.* 1980;119(2):373–396. doi: 10.1099/00221287-119-2-373
21. Piot P. *Gardnerella*, *streptobacillus*, *spirillum*, and *calymmatobacterium*. In: Balows A, Hausler WJ Jr, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington, D.C: American Society for Microbiology; 1991:483–487.
22. Sadhu K, Domingue PA, Chow AW, et al. *Gardnerella vaginalis* has a Gram-positive cell-wall ultrastructure and lacks classical cell-wall lipopolysaccharide. *J. Med. Microbiol.* 1989;29(3):229–235. doi: 10.1099/00222615-29-3-229
23. Scott TG, Curran B, Smyth CJ. Electron microscopy of adhesive interactions between *Gardnerella vaginalis* and vaginal epithelial cells, McCoy cells and human red blood cells. *J Gen Microbiol.* 1989;135(3):475–480. doi: 10.1099/00221287-135-3-475
24. Taylor-Robinson D. The bacteriology of *Gardnerella vaginalis*. *Scand J Urol. Nephrol Suppl.* 1984;86:41–55.
25. Ilyina TS, Romanova YuM. The role of bacterial biofilms in chronic infectious processes and the search for methods to combat them. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2021;39(2):14–24. EDN: RHLJAM doi: 10.17116/molgen20213902114
26. Khryanin AA. Microbial biofilms: modern concepts. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2020;65(5–6):70–77. EDN: NQITOE doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77
27. Jung HS, Ehlers MM, Lombaard H, et al. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(6):651–667. doi: 10.1080/1040841X.2017.1291579
28. Pestrikova TYu, Yurasova EA, Kotelnikova AV, et al. Modern approach to treatment of a recurrent bacterial vaginosis at women of the reproductive period. *Gynecology.* 2018;20(2):55–58. EDN: XTGRVB doi: 10.26442/2079-5696_2018.2.55-58
29. Nickel JC, Ruseska I, Wright JB, Costerton JW. Tobramycin resistance of cells of *Pseudomonas aeruginosa* growing as a biofilm on urinary catheter material. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;27(4):619–624. doi: 10.1128/AAC.27.4.619
30. Berezovskaya ES, Makarov IO, Gomberg MA, et al. Biofilm formation at the bacterial vaginosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2013;7(2):34–36. EDN: RRP0ER
31. Simões M, Simões LC, Vieira MJ. Species association increases biofilm resistance to chemical and mechanical treatments. *Water Res.* 2009;43(1):229–237. doi: 10.1016/j.watres.2008.10.010
32. Khan J, Tarar SM, Gul I, et al. Challenges of antibiotic resistance biofilms and potential combating strategies: a review. *3 Biotech.* 2021;11(4):169. doi: 10.1007/s13205-021-02707-w
33. Michaelis C, Grohmann E. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in biofilms. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(2):328. doi: 10.3390/antibiotics12020328
34. Bonnardel F, Haslam SM, Dell A, et al. Proteome-wide prediction of bacterial carbohydrate-binding proteins as a tool for understanding commensal and pathogen colonisation of the vaginal microbiome. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2021;7(1):49. doi: 10.1038/s41522-021-00220-9
35. Marín E, Haesaert A, Padilla L, et al. Unraveling *Gardnerella vaginalis* surface proteins using cell shaving proteomics. *Front Microbiol.* 2018;9:975. doi: 10.3389/fmicb.2018.00975
36. Hardy L, Jespers V, Abdellati S, et al. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487–491. doi: 10.1136/sextrans-2015-052475
37. Castro J, Machado D, Cerca N. Unveiling the role of *Gardnerella vaginalis* in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. *ISME J.* 2019;13(5):1306–1317. doi: 10.1038/s41396-018-0337-0
38. Castro J, Cerca N. BV and non-BV associated *Gardnerella vaginalis* establish similar synergistic interactions with other BV-associated microorganisms in dual-species biofilms. *Anaerobe.* 2015;36:56–59. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.10.008
39. Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis.* 2014;210(3):338–343. doi: 10.1093/infdis/jiu089
40. Shvartsman E, Hill JE, Sandstrom P, MacDonald KS. *Gardnerella* revisited: species heterogeneity, virulence factors, mucosal immune responses, and contributions to bacterial vaginosis. *Infect Immun.* 2023;91(5):e0039022. doi: 10.1128/iai.00390-22
41. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis — A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;245:143–148. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035
42. Abaturov AE. Polysaccharide-degrading enzymes as agents dispersing bacterial biofilms. *Zdorov'e Rebenka.* 2020;15(4):271–278. EDN: WKPGMH doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208478
43. Marshall AO. Managing recurrent bacterial vaginosis: insights for busy providers. *Sex Med Rev.* 2015;3(2):88–92. doi: 10.1002/smrj.45

ОБ АВТОРАХ

***Россоловская Ксения Антоновна**, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-7026-1607;
eLibrary SPIN: 4432-5748;
e-mail: dr.rossolovskaya@yandex.ru

Трифоновна Наталья Сяитовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-2891-3421;
eLibrary SPIN: 4753-5430;
e-mail: trifonova.nataly@mail.ru

Гадаева Ирина Викторовна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0144-4984;
eLibrary SPIN: 9593-1990;
e-mail: gadaeva-gin@gmail.com

Спивак Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1575-6268;
eLibrary SPIN: 5230-8811;
e-mail: leonid.spivak@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Kseniya A. Rossolovskaya**, Graduate Student;
address: 8 build. 2, Trubetskaya Str., 119991 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-7026-1607;
eLibrary SPIN: 4432-5748;
e-mail: dr.rossolovskaya@yandex.ru

Natalia S. Trifonova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-2891-3421;
eLibrary SPIN: 4753-5430;
e-mail: trifonova.nataly@mail.ru

Irina V. Gadaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0144-4984;
eLibrary SPIN: 9593-1990;
e-mail: gadaeva-gin@gmail.com

Leonid G. Spivak, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1575-6268;
eLibrary SPIN: 5230-8811;
e-mail: leonid.spivak@gmail.com