



Роль молочной кислоты в микробном пейзаже влагалища: современный взгляд на проблему

П.Н. Веропотвелян¹, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека; Е.В. Кошечкина², заведующая клиничко-диагностическим центром; Н.П. Веропотвелян¹, к.мед.н., главный врач; С.А. Журавлева¹, лаборатория молекулярной генетики

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²КУ «Криворожский городской клинический родильный дом № 1» ДОО

В статье представлены современные литературные данные, касающиеся патогенетических аспектов дисбиоза влагалищной микрофлоры.

Молочная кислота является важнейшим биологическим субстратом, который считается мощным микро-бицидом влагалищной среды.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, молочная кислота, влагалищная жидкость.

Различные инфекционные заболевания вульвы, влагалища, шейки матки в настоящее время имеют неоспоримое социально-экономическое значение, что обусловлено их высокой частотой и негативным влиянием на репродуктивный потенциал.

В мире ежегодно регистрируется более 90 млн случаев урогенитального хламидиоза у женщин [1, 2]. Необходимо отметить, что это связано с инфекционным невоспалительным синдромом полимикробной этиологии, характеризующимся замещением лактобацилл вагинальной микрофлоры условно-патогенными микроорганизмами, что имеет место при бактериальном вагинозе (БВ).

По данным М. Rakhmatullina [13], микроаэрофильные микроорганизмы (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*), грамотрицательные бактерии (*Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*), а также внутриклеточный возбудитель *Ureaplasma urealyticum* выявляются у 53,8% женщин.

Е. De Backer et al. и G. Donders et al. [2, 4] с применением молекулярно-биологических методов исследования установили, что одним из этиологических факторов БВ является *Atopobium vaginae*.

Значительная роль в развитии инфекционных поражений влагалища и вульвы принадлежит грибам рода *Candida*. Исследователи В. Lamont et al. [14] показали, что нормобиота влагалища здоровой женщины характеризуется, как правило, доминированием одного или двух из 20 ранее идентифицированных видов вагинальных лактобацилл, что объясняют реализацией стратегии выживания микроорганизмов — «бактериальной интерференцией». Суть последней заключается в вытеснении одного вида лактобацилл другим в процессе конкурентной борьбы за пищевые ресурсы в вагинальном микробиоценозе. По мнению С. Kenyon et al. [15], редкое существование нескольких видов вагинальных лактобацилл при нормобиоценозе связано либо с влиянием различных факторов женского организма, определяющих оптимальные условия для колонизации влагалища каким-либо конкретным видом лактобацилл, либо с банальным опережением в скорости заселения вагинального биотопа определенным видом лактобацилл, который в последствии становится доминирующим.

До определенного времени любой воспалительный процесс во влагалище, не связанный с гонореей, трихомониазом или кандидозом,



относился к неспецифическим вагинитам. В 1955 г. Н. L. Gardner и С. D. Dukes описали синдром нарушения микрофлоры влагалища у пациенток с так называемым неспецифическим бактериальным вагинитом. Нарушения микроэкологии влагалища проявлялись в уменьшении количества молочнокислых бактерий и колонизации влагалища новыми, неизвестными ранее микроорганизмами, которые получили название *Haemophilus vaginalis*. В 1963 г. эти микроорганизмы переименовали в *Corynebacterium vaginitis*, а в 1980 г. им присвоили имя *Gardnerella vaginalis* в честь Н. L. Gardner, который впервые выделил и описал этот вид бактерий. Неспецифические вагиниты стали относить к гарднереллезам — заболеваниям, вызванным *G. vaginalis*. Однако позднее было установлено, что *G. vaginalis* присутствует не только у пациенток с неспецифическими вагинитами, но и у 40% здоровых женщин и что вышеуказанные бактерии являются не единственными возбудителями данного заболевания [34–37].

В 1984 г. на 1-м Международном симпозиуме по вагинитам (Стокгольм, Швеция) после анализа всех клинических и микробиологических данных, накопленных за последнее десятилетие, было предложено современное название заболевания — БВ, что определило дальнейшее интенсивное изучение различных аспектов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики этой патологии.

Номенклатура БВ по годам:

- 1892 — неспецифический вагинит;
- 1955 — вагинит, вызванный *Haemophilus*;
- 1963 — вагинит, вызванный *Corynebacterium*;
- 1980 — гарднереллез;
- 1982 — анаэробный вагиноз;
- 1983 — неспецифический вагиноз;
- 1984 — бактериальный вагиноз.

Согласно ряду исследований, влагалищный микробиоценоз здоровых женщин колонизирован *Lactobacillus crispatus*, а далее с различной частотой встречаются *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus iners* и некоторые другие виды лактобацилл [1, 14].

В физиологических условиях во влагалищной жидкости (ВЖ) превалирует гомоферментный тип молочнокислого брожения при участии *Lactobacillus acidophilus*, конечным продуктом которого является молочная кислота (МК) и в меньшей степени другие кислоты (уксусная, пировиноградная).

В итоге каскада ферментативных реакций из 1 моля глюкозы образуется 2 моля АТФ. Энергии 1 моля АТФ достаточно для синтеза 11 г биомассы микроорганизмов. Значит, в результате молочнокислого брожения из 1 моля глюкозы образуется энергия, необходимая для синтеза 22 г ацидофильной флоры [16]. Вследствие чего аци-

дофильные микроорганизмы можно рассматривать как своеобразную ферментативную фабрику, способствующую образованию МК в качестве продукта энергообеспечения их генеративной функции.

Как указывают Е. Kira et al. [9], МК — это нормальное промежуточное звено в брожении (окисление, метаболизм) сахара. В природе она образуется в результате молочнокислого брожения и является одним из важнейших метаболитов организма человека — субстратом анаэробного энергетического обеспечения практически всех биореакций.

G. Gorodeski et al. [17] указывают, что соли и эфиры МК называются лактатами. В организме человека обнаружены D- и L-изомеры МК, которые присутствуют во многих биологических жидкостях и тканях влагалища. Она образуется при взаимодействии между слизистой оболочкой влагалища и молочнокислыми бактериями, главным образом лактобактериями. Существует два способа образования МК во ВЖ: эпителиальное и/или бактериальное.

По первому механизму в слое промежуточных вагинальных эпителиальных клеток под влиянием эстрогенов глюкоза метаболизирует в анаэробных условиях до пировиноградной кислоты и L-МК. Последняя диффузно проникает наружу и скапливается в просвете влагалища.

Второй механизм образования МК заключается в том, что лактобактерии во влагалище метаболизируют экстрацеллюлярный гликоген в МК посредством анаэробного гликолиза. Как отмечают Е. Boskey et al. [18], при этом бактерии ферментируют оба изомера: L- и D-МК.

Вышеуказанные авторы в своем исследовании представили доказательства продукции МК вагинальной флорой, изучив *in vitro* кислотообразующую активность различных штаммов бактерий. При культивировании лактобацилл *L. gasseri*, *L. vaginalis*, *L. crispatus* и *L. jensenii* pH среды окислился до 3,2–4,8; при таковом БВ-ассоциированных микроорганизмов — *G. vaginalis*, *Prevotella bivia* и *Peptostreptococcus anaerobius* — среда окислилась только до 4,7–6,0. Этот факт является убедительным доказательством роли уровня кислотности влагалища в патогенезе БВ или анаэробного вагинита.

Преобладание лактобактерий является одним из основных факторов, формирующих колонизационную резистентность — совокупность механизмов, предотвращающих как заселение влагалища патогенными микроорганизмами, так и чрезмерное размножение условно-патогенной флоры и нераспространение ее за пределы микропейзажных ниш. Основными факторами колонизационной резистентности влагалища являются:

- нормобиоценоз с доминированием *Lactobacillus spp.*;



- адекватно насыщенный эстрогенами гормональный фон, необходимый для образования гликогена в эпителии влагалища, который при участии лактобактерий расщепляется до α -пропионовой МК;
- местные факторы иммунной защиты (продукция перекисей, лизоцима, бактериоцинов, короткоцепочечных жирных кислот и т.д.);
- сомкнутость половой щели (пролапсы тазовых органов, невосстановленные разрывы промежности делают невозможным поддержание кислой среды влагалища);
- уровень pH влагалища не выше 4,5;
- общее количество микроорганизмов во влагалищном содержимом не более 10^9 в 1 мл при умеренном преобладании анаэробов (5:1);
- нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта (необходима для адекватной колонизации области промежности).

Целесообразно отметить, что помимо лактобацилл и другие бактерии, в частности *Atopobium*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, молочнокислые стрептококки, бифидобактерии и даже *Escherichia coli*, также могут продуцировать МК во влагалище. Так, например, К. McCabe et al. еще в 1998 г. продемонстрировали, что изоляты *E. coli* различных адгезивных фенотипов синтезируют различное количество D-лактата. Изменение условий культивирования не влияло на уровень произведенного D-лактата.

Литературные сообщения [19] показывают, что при доминировании в микропейзаже влагалища лактобактерий МК представлена L- и D-изомерами в одинаковой концентрации – 0,58 mM. При наличии БВ уровень L-МК выше (0,9 mM) по сравнению с таковым D-изомера (0,03 mM; $p=0,0024$).

В исследовании авторы [17] в качестве изучаемых субстратов выбрали цервико-эпителиальные и эндоцервикальные клеточные культуры пациенток и пришли к заключению, что цервиковагинальные клетки окисляют просвет влагалища с помощью механизма секреции активных протонов, который частично обусловлен V-типом H^+ -АТФ-азы, расположенной в апикальной плазматической мембране. Кроме того, было установлено, что секреция активных чистых базовых

протонов происходит на протяжении всей жизни и это окисление регулируется эстрогенами.

В 2012 г. G. Gorodeski [20] показал, что системная и топическая гормональная терапия уменьшает плотность иннервации влагалища у пациенток в постменопаузе, что приводит к относительному снижению кислотности.

Как указывалось ранее, у здоровых женщин наиболее часто во влагалище обнаруживают лактобациллы, непатогенные коринибактерии и коагулазонегативные стафилококки (табл.). Среди облигатно-анаэробных бактерий преобладают *Bacteroides* и *Prevotella*.

Касательно изменений состава микрофлоры в зависимости от фазы менструального цикла можно отметить следующее. В первые дни цикла снижается редокс-потенциал тканей и повышается pH содержимого влагалища до 5,0-6,0. Это связано с появлением большого числа дегенерированных клеток эндометрия и элементов крови. На этом фоне уменьшается общее количество лактобацилл и относительно увеличивается численность факультативно- и облигатно-анаэробных бактерий. После окончания менструального кровотечения популяция лактобацилл быстро восстанавливается и достигает максимального уровня в середине секреторной фазы, когда содержание гликогена в эпителии влагалища наиболее высокое. Этот процесс сопровождается повышением концентрации МК и снижением pH до 3,8-4,5.

Во второй фазе менструального цикла абсолютно доминируют лактобациллы, при этом количество облигатных анаэробов и колиформных бактерий уменьшается.

Приведенные данные дают основание полагать, что в первой (пролиферативной) фазе менструального цикла восприимчивость организма женщины к инфекции может возрастать.

Этот вывод подтверждается клиническими наблюдениями. Частота воспалительных осложнений после гистерэктомии у женщин, оперированных в первой фазе менструального цикла, превышает 30%, во второй фазе – 18%.

Таким образом, в первой фазе менструального цикла восприимчивость организма женщины

Таблица. Микробиологическая характеристика пейзажа влагалища [38]

В норме	При БВ
1. Доминирование лактобактерий	1. Незначительное количество или отсутствие лактобактерий
2. Отсутствие грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия и др.	2. Обильная полиморфная грамотрицательная, грамположительная палочковая и кокковая микрофлора
3. Отсутствие лейкоцитоза в мазке	3. Количество лейкоцитов варьиabelно
4. Соотношение анаэробы/аэробы – от 2:1 до 5:1	4. Соотношение анаэробы/аэробы – от 100:1 до 1000:1
5. Единичные «чистые» эпителиальные клетки	5. Наличие ключевых клеток, полимикробная картина мазка

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Pharmasco®

CITOLAB®



ДЛЯ ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я

CITOLAB® ВАГІНАЛЬНИЙ pH ТЕСТ

Діагностичні тест-смужки для визначення
pH вагінального середовища

ДІАГНОСТИКА БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ*

- патологічні вагінальні виділення
- pH піхви $> 4,5$
- амінний тест
- виявлення «ключових клітин»

* R. Amsel та ін. (1983р.)

Свідоцтво про державну реєстрацію № 11916/2012 від 11.10.2012.



www.pharmasco.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для
визначення
кардіомаркерів

тести
для
визначення
онкомаркерів

тести
для
визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі

аналітична система
Turbox plus
для визначення
білків

портативні
аналітичні
системи
HemoCue



ТОВ «ФАРМАСКО»
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ
Тел./факс: +38(044) 537-08-04
contact@pharmasco.com



к инфекционным агентам повышается в результате уменьшения количества лактобацилл во влагалище и увеличения численности факультативных и облигатных анаэробов.

Есть смысл упомянуть исследование В. Langrem, в ходе которого в течение двух менструальных циклов обследовали семь здоровых фертильных пар, имеющих половые отношения. У женщин проводили анализ отделяемого влагалища, у мужчин – уретры. Четкой идентичности микрофлоры у половых партнеров установлено не было, что свидетельствует против полового пути передачи нормальной микрофлоры.

Во время беременности под влиянием гормонов желтого тела слизистая оболочка влагалища становится особенно толстой. Эластичность клеток промежуточного слоя повышается, синтез гликогена в них осуществляется с максимальной интенсивностью. Создаются благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл. По мере развития беременности уменьшается численность транзитных микроорганизмов и увеличивается количество лактобацилл. В связи с постоянно низкими показателями pH (3,8-4,2) создаются благоприятные условия для количественного увеличения некоторых микроорганизмов транзитной группы, таких как генитальные микоплазмы и дрожжеподобные грибы. Частота их выделения у беременных различных групп риска возрастает до 25-30%. По мере развития беременности и особенно к сроку родов уменьшается по численности аэробная популяция, хотя количество видов, представляющих ее, невелико в отличие от видового разнообразия транзитных микроорганизмов. Общая численность последних в норме не превышает 3-5% от всего пула, составляющего микроценоз.

Состояние колонизационной резистентности влагалища связывают именно с резидентной микрофлорой, которая у женщин репродуктивного возраста представлена обширной группой лактобацилл. Благодаря специфической адгезии на эпителиальных клетках образуется биопленка, состоящая из микроколоний лактобацилл, окруженных продуктами их метаболизма – гликокаликсом.

Старые представления о микрофлоре влагалища, бытующие со времен Дедерлейна, как однородной и постоянной в настоящее время кардинально пересматриваются, что связано с современными методическими возможностями культивирования микроорганизмов. Результаты последних исследований позволяют характеризовать вагинальную микроэкосистему как весьма динамичную и многокомпонентную по видовому составу. Строгая эстрогензависимость является ее отличительной особенностью и объясняет динамическую изменчивость в разные периоды жизни женщины (детский возраст, половое созревание, репродуктивный период, постменопауза)

и на протяжении менструального цикла в репродуктивном возрасте.

Расшифровка и понимание механизмов, обеспечивающих физиологическую роль индигенной микрофлоры влагалища, открывают пути к профилактике различных патологических состояний.

На данный период времени уже доказано, что защитная роль МК реализуется, прежде всего, ее антимикробным действием и иммунологическими свойствами.

При $pH < 4,5$ L-МК подавляет БВ-ассоциированные бактерии, однако не влияет на лактобациллы. В случае когда $pH = 7,0$, бактерицидный эффект МК отсутствует, что, по-видимому, объясняется ее низкой концентрацией.

Имеются публикации о том, что МК обладает специфическим антисептическим механизмом действия (разрушение бактериальной мембраны), который отсутствует у аскорбиновой и уксусной кислот. Исследователи [21] установили, что вагинальные молочнокислые бактерии производят анти-ВИЧ-факторы, такие как органические кислоты и перекись водорода (H_2O_2), которые могут связывать и инактивировать патогенные частицы. Вероятно, поэтому J. Schellenberg et al. (2012) [21] относят МК к классу легких природных антисептиков.

Во многих публикациях существует мнение, что МК при достаточно кислом pH является мощным микробицидом. В связи с этим D. O'Hanlon et al. (2013) [22] отмечают, что в предыдущих исследованиях авторы, возможно, недооценивали вагинальную кислотность и концентрацию всего лактата среди здоровых женщин. Многие ученые не исключали из своих исследований пациенток со сниженной концентрацией лактобацилл, которые не доминировали во влагалищном микробном пейзаже, кроме того, не принимали во внимание высокие концентрации двуокиси углерода и низкое содержание кислорода во влагалищном содержимом.

В ходе вышеуказанного исследования были изучены при минимальном аэробном воздействии 64 образца цервикального материала, полученных от здоровых женщин (0-3 балла по Нугенту, что указывает на доминирование лактобацилл во влагалищном микробиопейзаже).

Уровень pH образцов измерялся микроэлектродом сразу же после их забора при физиологической концентрации CO_2 во влагалище. При этом средний pH (средняя величина $\pm$ стандартное отклонение) образцов цервикального материала составил $3,5 \pm 0,3$ (диапазон 2,8-4,2). Среднее значение общего лактата было равно $1,0 \pm 0,2\%$ w/v. Этот показатель в 5 раз выше средней концентрации ионов водорода (низкий pH) и в 5 раз выше содержания всего лактата по сравнению с данными предыдущих публикаций.



Бактерицидные формы МК (протонированная МК) были одиннадцатикратно более концентрированными и заметно более мощным микробицидом, чем указано в предыдущих исследованиях.

Авторы [22] указывают, что полученные результаты демонстрируют, что когда лактобактерии доминируют во влагалищном микробном пейзаже, женщины имеют значительно больше МК, защищающей от инфекций, чем считают на данном этапе времени. Эти данные предполагают изучение в дальнейшем эффективности профилактического и терапевтического действия МК, вырабатываемой индигенными лактобациллами, при применении экзогенных пробиотических лактобацилл или других средств, способных повысить концентрацию МК во влагалищном микробном пейзаже (фемилекс). Также, как сообщают R. Martin, J. Suares [23], лактобациллы окисляют влагалищную среду МК, некоторые из них, кроме того, могут производить перекись водорода (H_2O_2) в естественных и искусственных лабораторных условиях.

Ряд исследователей [24-27] отмечает, что эти «пероксид-производители» ассоциированы с сокращением заболеваемости БВ и некоторых инфекций репродуктивного тракта по сравнению с «непроизводящими H_2O_2 » лактобациллами. При оптимальных условиях *in vitro* H_2O_2 -производящие лактобациллы наряду с этим подавляют некоторые патогены репродуктивного тракта. Сообщая эти наблюдения привели к общему убеждению, что продукция H_2O_2 вагинальными лактобациллами обеспечивает существенную защиту от БВ-ассоциированных бактерий и других патогенов полового тракта.

В то же время O'Hanlon [5] показал, что продукция H_2O_2 вагинальными лактобациллами с низкой вероятностью будет оказывать защитное влияние в естественных условиях (*in vivo*), так как:

- гипоксическое состояние во влагалище препятствует бактериальной продукции H_2O_2 ;
- высокая антиоксидантная способность цервикальной жидкости блокирует бактерицидную активность H_2O_2 ;
- H_2O_2 является более токсичной для вагинальных лактобацилл, чем для 17 протестированных видов БВ-ассоциированных бактерий.

Авторы [5] присваивают более широкий спектр бактерицидной защиты не H_2O_2 , а именно МК, что связано с доминированием в микробном пейзаже влагалища лактобацилл, способных к ее синтезу.

Также исследователями [6] в 2011 г. было доказано, что во время эпизодов БВ количество лактобацилл и вагинальной МК заметно уменьшается.

О. Molchanov [16] отмечает, что в ранее проведенных исследованиях было показано, что в норме концентрация МК во влагалище здоровых небере-

менных женщин составляет $4,88 \pm 0,005$ мкмоль/л, а при БВ снижается до $3,32 \pm 0,16$ мкмоль/л.

E. Boskey et al. [18] указывают, что в отличие от H_2O_2 :

- МК производится в гипоксических условиях во влагалище;
- цервикальная жидкость не блокирует бактерицидную активность МК [7];
- *in vitro* МК в физиологических концентрациях (0,55-1,11 ммоль) не влияет на вагинальные лактобациллы и при этом полностью инактивирует все БВ-ассоциированные бактерии, которые авторы протестировали [5].

Рядом исследователей [3, 28, 29] было показано, что МК инактивирует широкий спектр других возбудителей половых инфекций, включая вирус простого герпеса 2-го типа, *Neisseria gonorrhoeae*, а также уropathогенную *E. coli*. Кроме того, S. Lai et al., S. Shukair et al. [8, 30] указывают, что помимо прямой инактивации патогенных микроорганизмов, вагинальная кислотность потенцирует замедление и захват вирионов ВИЧ-1 в цервикальной слизи. Авторы отмечают, что, как и ожидалось, степень защитного эффекта, наблюдаемого в этих исследованиях, зависит от концентрации присутствующей МК.

Рядом известных авторитетных ученых H. Mossop et al., S. Witkin et al., F. Vegran et al. [31-33] было доказано, что МК увеличивает образование селективных медиаторов вагинальных эпителиальных клеток и стимулирует противовирусные иммунные реакции.

Еще одним свойством МК является аккумуляция интерлейкинов 23, 17, т.е. влияние на Т-лимфоцитарное звено, активация лимфоцитов. Результаты данных исследований демонстрируют значимую роль МК в обеспечении противомикробной защиты не только в качестве природного антисептика, но и селективного иммуномодулятора.

Целесообразно подчеркнуть, что в ранее выполненных исследованиях было показано, что поддержание нормальных параметров ВЖ также обеспечивают и метаболически активные слои эпителия влагалища. Авторы [16, 31, 32] в своей работе показали, что во влагалищном эпителии (а также в эпителии почечных канальцев) выявлена высокая активность карбоангидразы — фермента, ответственного за регуляцию кислотно-основного равновесия и осмолярности биологической жидкости.

Данный факт иллюстрирует, что влагалищный и почечный эпителий имеют похожие характеристики метаболической и функциональной активности. Принимая во внимание утверждение E. Kira, O. Molchanov [10, 11, 16] о том, что мочеполовая система в процессе эмбрионального развития имеет один источник — первичную почку,



возникает предположение, что эпителий влагалища может выполнять некоторые функции, аналогичные функциям эпителия почечных канальцев, а именно регулировать водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние ВЖ.

По мнению исследователей, доказательством этому является тот факт, что при пероральном приеме аскорбиновой кислоты она одновременно дозозависимо определяется как в моче, так и во ВЖ (предварительные результаты). Но тем не менее, как известно, во ВЖ аскорбиновая кислота не влияет на кислотность.

Метаболическая активность эпителия влагалища обеспечивает не только энергетические и пластические потребности ацидофильных микроорганизмов, но и является основой для поддержания кислотности ВЖ в физиологически детерминированных пределах 3,5-4,5.

Необходимо указать, что подобные значения pH биофизически обеспечивают оптимальные условия для адгезивной активности и установления нормального ацидофильного микробного пейзажа влагалища.

В этом плане этиотропными агентами инфекционных заболеваний нижних отделов репродуктивной системы становятся факторы, характерные для БВ – повышение pH ВЖ и, уже как следствие, определенное нарушение микробного пейзажа.

Оптимум активности протеолитических ферментов сиалазы, муциназы, пролинаминопептидазы (маркеры БВ) находятся в свойственном для БВ нейтральном диапазоне pH. Активация данных протеиназ приводит к деградации белков соединительнотканной основы, нарушению целостности клеточных слоев эпителия влагалища, что в свою очередь ведет к цитолизу и негативно влияет на функциональную и метаболическую активность эпителия влагалища. В результате этих процессов в клетках вагинального эпителия происходит дисбиоз и накопление гликогена.

Ферментируемый ацидофильной микрофлорой лактат превращается под влиянием лактатдегидрогеназы в пирувиноградную кислоту, которая в свою очередь используется ассоциированными с БВ анаэробными микроорганизмами в энергообеспечивающей реакции образования ацетил-СоА, а не поступает в клетки эпителия влагалища для ресинтеза глюкозы. Вследствие этого в клетках вагинального эпителия истощаются запасы гликогена.

Основываясь на вышеизложенном и учитывая низкую эффективность монотерапии БВ антибактериальными средствами (метронидазол, клиндамицин), целесообразно определить место и роль препаратов МК при ведении пациенток данной категории, так как они действуют на ключевые биохимические звенья патогенеза этого заболевания и влияют на метаболизм всего микробного пейзажа влагалища в целом [9].

В настоящее время на фармакологическом рынке имеется множество эффективных этиологически и патогенетически обоснованных препаратов, обеспечивающих восстановление нормального физиологического микробного пейзажа влагалища. При этом МК является важнейшим биологическим субстратом, поддерживающим оптимум биологического гомеостаза вагинальной микроэкосистемы. Адекватная противoinфекционная терапия с включением препаратов МК и пробиотиков способствует восстановлению pH, накоплению гликогена, коррекции гипо- и ацидных нарушений в микробном пейзаже влагалища.

Список использованной литературы

1. El Aila N.A., Tency I., Claeys G., Verstraelen H., Saeens B., Santiago G.L. et al. Identification and genotyping of bacteria from paired vaginal and rectal samples from pregnant women indicates similarity between vaginal and rectal microflora. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 167.
2. De Backer E., Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G., Verschraegen G., Temmerman M., Vanechoutte M. Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae*. *BMC Infect. Dis.* 2006; 6 (1): 51.
3. Conti C., Malacrino C., Mastromarino P. Inhibition of herpes simplex virus type 2 by vaginal lactobacilli. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60 (Suppl. 6): 19-26.
4. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G., Reybrouck R., Van den Bosch T., Riphagen I., Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *Br.J. Obstet. Gynaecol.* 2009; 116 (10): 1315-24.
5. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 200. doi: 10.1186/1471-2334-11-200.
6. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S. L. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (Suppl. 1): 4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
7. O'Hanlon D.E., Lanier B.R., Moench T.R., Cone R.A. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 120. doi: 10.1186/1471-2334-10-120.
8. Lai S.K., Hida K., Shukair S., Wang Y.Y., Figueiredo A., Cone R. et al. Human immunodeficiency virus type 1 is trapped by acidic but not by neutralized human cervicovaginal mucus. *J. Virol.* 2009; 83 (21): 11196-200. doi: 10.1128/JVI.01899-08.
9. Kira E.F., Molchanov O., Semenova K.E. Immunomodulatory effect based on the stimulation isoprinosine functional activity of T-lymphocytes. *Obstet. Gynaecol.* 2014; 12:31-36.
10. Kira E.F. Bacterial vaginosis (clinic, diagnosis, treatment). *Dis. SPb*; 1995. 44 P. (in Russian).
11. Kira E.F. Bacterial vaginosis. *M.: MIA*; 2012. 472 P. (in Russian).
12. Prilepskaya V.N., Bayramova G.R. Vaginal microsystem in normal and pathological conditions. *Gynecology.* 2009; 11 (3): 9-11.
13. Rakhmatullina M.R., Shatalova A.Y. New possibilities of therapy associated urogenital diseases. In the book.: *Proceedings XI All-Russian Congress of dermatologists and cosmetologists.* Ekaterinburg; 2010: 86-7.



14. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Br.J. Obstet. Gynaecol.* 2011; 118 (5): 533-49.
15. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209 (6): 505-23.
16. Molchanov O.L. Biochemical and biological properties of vaginal fluid in healthy non-pregnant women of reproductive age: Dis. SPb.; 2000. 30 P. (in Russian).
17. Gorodeski G.I., Hopfer U., Liu C.C., Margles E. Estrogen acidifies vaginal pH by Up-regulation of proton secretion via the apical membrane of vaginal-ectocervical epithelial cells. *Endocrinology.* 2005; 146 (2): 816-24.
18. Boskey E.R., Telsch K.M., Whaley K.J., Moench T.R., Cone R.A. Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infect. Immun.* 1999; 67: 5170-5.
19. Boskey E.R., Cone R.A., Whaley K.J., Moench T.R. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum. Reprod.* 2001; 16 (9): 1809-13. doi: 10.1093/hum-rep/16.9.1809.
20. Gorodeski G.I. Effects of estrogen on vaginal innervation: denervation or remodeling? *Menopause.* 2012; 19 (6): 604-5. doi: 10.1097/gme.0b013e31824f5cbb.
21. Schellenberg J.J., Dumonceaux T.J., Hill J.E., Kimani J., Jaoko W., Wachihi C. et al. Selection, phenotyping and identification of acid and hydrogen peroxide producing bacteria from vaginal samples of Canadian and East African women. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e41217. doi: 10.1371/journal.pone.0041217.
22. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e80074. doi: 10.1371/journal.pone.0080074.
23. Martin R., Suarez J.E. Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal lactobacilli. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 76 (2): 400-5. doi: 10.1128/AEM.01631-09.
24. Chernes T.L., Hillier S.L., Meyn L.A., Busch J.L., Krohn M.A. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex. Transm. Dis.* 2008; 35 (1): 78-83.
25. Vallor A.C., Antonio M.A., Hawes S.E., Hillier S.L. Factors associated with acquisition of, or persistent colonization by, vaginal lactobacilli: role of hydrogen peroxide production. *J. Infect. Dis.* 2001; 184 (11): 1431-6.
26. Mijac V.D., Dukic S.V., Opavski N.Z., Dukic M.K., Ranin L.T. Hydrogen peroxide producing lactobacilli in women with vaginal infections. *Eur.J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 129: 69-76.
27. Hillier S.L., Krohn M.A., Klebanoff S.J., Eschenbach D.A. The relationship of hydrogen peroxide-producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79 (3): 369-73.
28. Graver M.A., Wade J.J. The role of acidification in the inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by vaginal lactobacilli during anaerobic growth. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2011; 10: 8. doi: 10.1186/1476-0711-10-8.
29. Juarez Tomas M.S., Ocana V.S., Wiese B., Nader-Macias M.E. Growth and lactic acid production by vaginal *Lactobacillus acidophilus* CRL 1259, and inhibition of uropathogenic *Escherichia coli*. *J. Med. Microbiol.* 2003; 52: 1117-24.
30. Shukair S.A., Allen S.A., Cianci G.C., Stieh D.J., Anderson M.R., Baig S.M. et al. Human cervicovaginal mucus contains an activity that hinders HIV-1 movement. *Mucosal Immunol.* 2013; 6 (2): 427-34. doi: 10.1038/mi.2012.87.
31. Mossop H., Linhares I.M., Bongiovanni A.M., Ledger W.J., Witkin S.S. Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118 (4): 840-6.
32. Witkin S.S., Alvi S., Bongiovanni A.M., Linhares I.M., Ledger W.J. Lactic acid stimulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011; 61 (2): 153-8.
33. Vegran F., Boidot R., Michiels C., Sonveaux P., Feron O. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF- κ B/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2011; 71 (7): 2550-60.
34. Bayramova G.R. Clinical features and efficiency of different therapies for bacterial vaginosis // *Cand. med. sci. diss. — M. — 1992.*
35. Korshunov V.M., Volodin N.N., Efimov B.A. et al. Vaginal microecology. Correction of vaginal microflora dysbiosis // *Training tools — M. VUNMTS MoH, 1999. — 80 p.*
36. Tyutyunnik V.L. Pathogenesis, diagnosis and treatment of bacterial vaginosis // *Farmateka. — 2005. — № 2 (98), p. 20-24.*
37. Thomason J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy // *Amer J Obstet Gynecol.* 2001, 165 (4): 1210-1217.
38. Kira E.F. Bacterial vaginosis. — SPb, 2001. — 364 p.

Роль молочной кислоты в микробном пейзажі піхви — сучасний погляд на проблему

П.М. Веропотвелян, О.В. Кошова, М.П. Веропотвелян, С.А. Журавльова

У статті представлено сучасні літературні дані, що стосуються патогенетичних аспектів дисбіозу піхвової мікробіоти.

Молочна кислота є найважливішим біологічним субстратом, який вважається потужним мікробіцидом вагінального середовища.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, молочна кислота, вагінальна рідина.

The role of lactic acid in the microbial landscape of the vagina — a modern approach to the problem

P.N. Veropotvelyan, E.V. Koshevaya, N.P. Veropotvelyan, S.A. Zhuravleva

This article presents the current literature data on the pathogenetic aspects of vaginal microflora dysbiosis.

Lactic acid is an essential biological substrate which considered to be a powerful microbicide of vaginal environment.

Keywords: bacterial vaginosis, lactic acid, vaginal fluid.