

А.М. САВИЧЕВА, д.м.н., профессор, Е.В. ШИПИЦЫНА, д.б.н., НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ.

АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Бактериальный вагиноз – это полимикробный клинический синдром, для которого характерно замещение физиологической лактобациллярной микрофлоры влагалища спектром других микроорганизмов, главным образом анаэробных. Многочисленные исследования показали, что ключевыми компонентами микробиоты влагалища при БВ являются *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. *A. vaginae* – труднокультивируемые бактерии, и их ассоциация с БВ была описана относительно недавно с использованием молекулярных методов. Показано, что эти бактерии наряду с *G. vaginalis* вовлечены в формирование биопленок на эпителии влагалища. Для БВ характерна высокая частота рецидивирования, основными причинами которой, как полагают, являются резистентность ассоциированных с БВ бактерий к антимикробным препаратам, а также низкая восприимчивость биопленок к воздействию антибиотиков.

Ключевые слова: микробиота влагалища, бактериальный вагиноз, Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, биопленки, диагностика, терапия

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) является самым распространенным нарушением экосистемы влагалища у женщин репродуктивного возраста. Основным клиническим проявлением БВ являются специфические выделения, образующиеся в результате разложения нормального мужского геля влагалища. БВ значительно ассоциирован с нарушениями в репродуктивном здоровье женщины, такими как цервицит [1], повышенный риск инфекций, вызываемых *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida*, HSV-2 и HIV [2–5], воспалительные заболевания органов малого таза [6]. БВ также ассоциирован с целым рядом осложнений беременности, включая ранние [7] и поздние [8] выкидыши, преждевременные роды [9], преждевременный разрыв плодных оболочек, низкая масса плода, амнионит [10], хориоамнионит [11], послеродовый эндометрит [12]. Для БВ характерны высокие показатели рецидивирования (около 30% в течение 3 мес. после лечения) [13, 14]. Таким образом, тяжесть осложнений БВ диктует необходимость своевременной и точной диагностики и эффективного лечения.

Трудности диагностики и лечения БВ в значительной степени определяются тем, что это полимикробное состояние, ассоциированное с огромным спектром микроорганизмов, которые различаются как по биохимическим, морфологическим, тинкториальным характеристикам, так и по чувствительности к антибактериальным препаратам. Использование молекулярных методов позволило выявить целый ряд некультивируемых или труднокультивируемых микроорганизмов, вовлеченных в развитие БВ. Кроме того, появляется все боль-

ше данных о роли биопленок – сообществ бактерий, плотно прикрепленных к поверхности эпителия, – в патогенезе БВ. В данной статье представлены результаты исследований, освещающих аспекты диагностики и терапии, которые обусловлены свойствами ключевых компонентов микробиоты влагалища при БВ.

МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ

Микробиология БВ очень сложна. БВ ассоциирован с существенными изменениями микробиоты влагалища, а именно значительным снижением количества лактобацилл и массивной колонизацией разными бактериями, в основном облигатными анаэробами [15]. С использованием культуральных методов было показано, что в развитие БВ может быть вовлечено множество микроорганизмов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp, *Bacteroides* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Mobiluncus* spp, *Mycoplasma hominis* [16]. Однако истинное разнообразие микрофлоры при БВ открылось только с внедрением молекулярно-биологических подходов, с помощью которых было описано много новых (часто некультивируемых) микроорганизмов, таких как *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp, *Eggerthella*, *Leptotrichia* spp, *Dialister* spp, бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом (bacterial vaginosis associated bacteria) BVAB1, BVAB2, BVAB3 [17]. В *таблице 1* представлены бактериальные таксоны, доминирующие во влагалище женщин с БВ.

Несмотря на то что с БВ ассоциирован целый спектр бактерий, результаты многих работ показали, что важнейшими маркерами БВ являются такие бактерии, как *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* [18, 19]. Роль *G. vaginalis* в развитии БВ изучается много лет, в то время как ассоциация *A. vaginae* с БВ была описана относительно недавно [20]. При окраске по Граму *A. vaginae* выглядят как мелкие кокки, круглые или

овальные, или палочки, локализирующиеся как единичные клетки, в парах или коротких цепочках [21]. *A. vaginae* – это факультативно-аэробные грамположительные бактерии, которые достаточно трудно выделить традиционными микробиологическими методами [22]. Хотя точная роль *A. vaginae* в развитии БВ до сих пор не установлена, ассоциация микроорганизма с данным заболеванием достаточно хорошо определена [18–20, 23], так же как его участие вместе с *G. vaginalis* в формировании биопленок на вагинальном эпителии, которые, как полагают, играют ключевую роль в патогенезе БВ [24].

Биопленка – это микробное сообщество, в котором клетки прикреплены к какой-либо поверхности и/или друг к другу и заключены в межбактериальный матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ; бактерии в биопленках имеют измененные физиологические свойства [25]. Микрофлора биопленки более устойчива к воздействию неблагоприятных факторов физической, химической и биологической природы по сравнению со свободно плавающими (планктонными) бактериями. В таких условиях бактерии устойчивы к воздействию ультрафиолетового излучения, дегидратации и вирусам, антибиотикам и факторам иммунной защиты. Фактором устойчивости биопленок является слизисто-полимерный слой, вырабатываемый сразу после адгезии и включающий липополисахариды, протеогликаны, гликопротеиды, эндополисахариды, аналогичные веществу клеточной стенки, гликокаликса и капсул бактерий [25].

Результаты недавних исследований показывают, что БВ существует как полимикробная биопленочная инфекция [24, 26]. Полагают, что *G. vaginalis* первыми прикрепляются к вагинальному эпителию и затем служат «каркасом» для прикрепления других бактерий. Alves P. и соавт. [27] выделили 30 видов бактерий, ассоциированных с БВ, и в модельных экспериментах охарактеризовали их вирулентность, определяемую как высокая адгезия, цитотоксичность, а также предрасположенность формировать биопленки. Было показано, что большинство ассоциированных с БВ бактерий имели тенденцию расти как биопленки, однако самую высокую вирулентность имели *G. vaginalis*.

■ Трудности диагностики и лечения БВ в значительной степени определяются тем, что это полимикробное состояние, ассоциированное с огромным спектром микроорганизмов, которые различаются как по биохимическим, морфологическим, тинкториальным характеристикам, так и по чувствительности к антибактериальным препаратам

Swidsinski A. с соавт. [24] обнаружили биопленки у 90% пациенток с БВ и только у 10% пациенток без БВ. При анализе биопленок, полученных у пациенток с БВ, методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) с использованием зондов к бактериальным рРНК было показано, что в большинстве образцов *G. vaginalis* отвечает за 60–90% массы биопленки, *A. vaginae* – за 1–40% массы биопленки. Лактобациллы обнаруживали только в 20% образцов, и их концентрация была ниже 10⁶ КОЕ/мл, что составляло 1–5% массы биопленки. Пациенты без БВ либо не имели биопленок, либо имели рыхлые биопленки, состоящие в основном из видов рода *Lactobacillus*.

Таблица 1. Бактерии, доминирующие во влагалище у женщин с бактериальным вагинозом

Тип	Порядок	Род
Firmicutes	Clostridiales	<i>Megasphaera</i>
		<i>Veillonella</i>
		<i>Peptoniphilus</i>
		<i>Dialister</i>
		<i>Lachnobacterium</i>
		BVAB1 (Bacterial vaginosis associated bacterium 1)
		BVAB2 (Bacterial vaginosis associated bacterium 2)
		BVAB3 (Bacterial vaginosis associated bacterium 3)
Actinobacteria	<i>Actinomycetales</i>	<i>Mobiluncus</i>
	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Gardnerella</i>
	<i>Coriobacteriales</i>	<i>Atopobium</i>
		<i>Eggerthella</i>
Bacteroidetes	Bacteroidales	<i>Porphyromonas</i>
		<i>Prevotella</i>
Fusobacteria	Fusobacteriales	<i>Fusobacterium</i>
		<i>Sneathia</i>
		<i>Leptotrichia</i>

■ ДИАГНОСТИКА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Диагностику БВ осуществляют с использованием ряда клинических и лабораторных методов. Основным методом клинической диагностики является метод Amsel [28], который предполагает использование 4 критериев: 1) наличие специфических вагинальных выделений (однородных, серовато-белых, жидких, с неприятным запахом); 2) pH отделяемого влагалища выше 4,5; 3) положительный аминный тест; 4) выявление «ключевых» клеток (отслоившихся клеток эпителия влагалища, поверхность которых усеяна бактериями, за счет чего они имеют «зернистый» вид) при микроскопическом исследовании нативного препарата. Если выполняются как минимум 3 критерия, устанавливается диагноз БВ. К преимуществам метода Amsel относится возможность диагностировать БВ во время приема врача и сразу назначить терапию. Недостатками являются субъек-

тивность и отсутствие возможности для микроскопического исследования нативного препарата у большинства врачей. К клиническим методам диагностики БВ можно отнести и быстрые тесты (экспресс-тесты), такие как FemExam (исследование на триметиламин и измерение pH), перчатки для измерения pH самой пациенткой, «электронный нос» (исследование на триметиламин), BVBlue (измерение силдидазной активности), Pip Activity TestCard (измерение пролин-аминопептидазной активности). Широкого применения на практике экспресс-тесты не имеют, главным образом, из-за недостаточно высокой чувствительности и/или специфичности.

■ Результаты многих работ свидетельствуют о том, что *G. vaginalis* и *A. vaginae* являются практически универсальными маркерами БВ, при этом использование количественных порогов существенно повышает специфичность тестов по выявлению этих микроорганизмов без значительного снижения чувствительности

Основным методом лабораторной диагностики БВ является метод Nugent [29], который основан на определении трех бактериальных морфотипов: крупные грамположительные палочки (морфотип лактобациллы), небольшие грамотрицательные или грамвариабельные кокки и коккобациллы (морфотип *Gardnerella*) и грамотрицательные или грамвариабельные изогнутые палочки (морфотип *Mobiluncus*). В зависимости от суммы баллов образцы расценивают как нормоценоз (число баллов от 0 до 3), промежуточный вариант микробиоценоза (число баллов от 4 до 6) и БВ (число баллов от 7 до 10). Преимуществами метода Nugent являются относительно высокая чувствительность и специфичность, высокая степень стандартизации, что обеспечивает высокую воспроизводимость. К недостаткам относятся трудоемкость и существование «промежуточного» варианта микробиоценоза влагалища.

Микроскопическое исследование окрашенных по Граму препаратов лежит также в основе методов Ison-Hay [30] и метода ВОЗ [31], которые применяются значительно реже метода Nugent. Культуральный метод для диагностики БВ практически не используется. Связано это как с трудностями культивирования анаэробных микроорганизмов, так и с тем, что ассоциированные с БВ бактерии, как правило, являются компонентами нормальной микрофлоры влагалища.

Последнее обстоятельство является также основным препятствием для широкого использования тестов, основанных на анализе нуклеиновых кислот. Тем не менее, т. к. ассоциированные с БВ бактерии присутствуют у женщин с БВ в гораздо более высоких концентрациях, чем у здоровых женщин, это является предпосылкой для разработки молекулярных тестов, основанных на выявлении клинически значимых количеств бактериальных маркеров БВ. Несмотря на то что в

развитие БВ вовлечен широкий спектр бактерий, только ограниченный ряд микроорганизмов, а именно *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Eggerthella*, *Prevotella*, BVAB2, *Megasphaera* type 1, *Leptotrichia/Sneathia*, имеют потенциал для использования в качестве мишеней для диагностики БВ [32–35]. Связано это с тем, что эти виды присутствуют у большинства пациенток с БВ, что обеспечивает адекватную диагностическую чувствительность. В этой связи интересно отметить, что виды рода *Mobiluncus* (*M. curtisii* и *M. mulieris*), определение которых включено в тест Nugent, хотя и ассоциированы с БВ, представляются плохим диагностическим индикатором по причине низкой чувствительности [32, 35, 36]. В то же время результаты многих работ свидетельствуют о том, что *G. vaginalis* и *A. vaginae* являются практически универсальными маркерами БВ, при этом использование количественных порогов существенно повышает специфичность тестов по выявлению этих микроорганизмов без значительного снижения чувствительности. Так, в работе Menard J. и соавт. [34] было показано, что определение количественного порога *A. vaginae* (10^8 копий/мл) и *G. vaginalis* (10^9 копий/мл) является точным методом диагностики БВ с чувствительностью 96% и специфичностью 99%. При определении содержания бактерий во влагалище женщин с БВ и без БВ методом пироквенирования было показано, что снижение содержания лактобацилл при одновременном увеличении содержания *G. vaginalis* и/или *A. vaginae* предсказывало БВ с чувствительностью 100% и специфичностью 95% [35]. Высокие чувствительность и специфичность (98,5% и 97% соответственно) были также показаны для методики, разработанной в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, в основе которой лежит определение соотношения концентраций лактобацилл, *G. vaginalis* и *A. vaginae* (тест Амплисенс Флороценоз-Бактериальный вагиноз) [37].

■ ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

В настоящее время антибиотиками выбора для лечения БВ являются метронидазол и клиндамицин, принимаемые перорально или интравагинально [38]. Метронидазол и клиндамицин имеют различные спектры антимикробной активности, и каждый из них обладает определенными преимуществами и недостатками.

Метронидазол является эффективным препаратом для эрадикации большинства анаэробных микроорганизмов. Тем не менее исследования *in vitro* показали, что метронидазол и другие нитроимидазолы в значительной степени не эффективны в отношении некоторых ассоциированных с БВ бактерий, таких как *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mobiluncus* spp. [20, 40–42]. Клиндамицин имеет более широкий по сравнению с метронидазолом спектр антибактериальной активности [43]. В экспериментах *in vitro* было показано, что клиндамицин более реактивен в отношении ключевых ассоциированных с БВ бактерий – *G. vaginalis* и *A. vaginae*. Так, в исследовании De Backer E. и соавт. [40] при определении антибиоточувствительности *G. vaginalis* диапазон минимальных ингибирующих концентраций (МИК) метро-

нидазола составил 0,75–16 мкг/мл, клиндамицина – 0,016–0,047 мкг/мл. МИК метронидазола для *A. vaginae* существенно варьировали (от 2 до 256 мкг/мл). Все протестированные штаммы *A. vaginae* ингибировались низкими концентрациями клиндамицина (МИК < 0,016 мкг/мл). Авторы заключили, что клиндамицин более активен в отношении *G. vaginalis* и *A. vaginae*, чем метронидазол, однако не все штаммы *A. vaginae* резистентны к метронидазолу, как это предполагали ранее [20]. Данные De Backer E. и соавт. [40] об активности метронидазола и клиндамицина в отношении *A. vaginae* позднее были подтверждены результатами Togni G. и соавт. [44]. В их исследовании чувствительность *A. vaginae* к метронидазолу также существенно варьировала (МИК 8–256 мкг/мл), тогда как клиндамицин ингибировал рост всех протестированных штаммов в низких концентрациях (МИК < 0,125 мкг/мл).

Несмотря на то что метронидазол недостаточно эффективен в отношении некоторых ассоциированных с БВ бактерий, лечение метронидазолом пациенток с манифестным БВ имеет те же показатели эффективности, как и при лечении клиндамицином [45]. Это может быть объяснено активностью гидроксильных метаболитов препарата *in vivo*, которые могут быть эффективны в отношении БВ ассоциированных микроорганизмов. Другое возможное объяснение заключается в том, что метронидазол изменяет микрофлору влагалища путем эрадикации чувствительных к нему бактерий (анаэробных и некоторых других микроорганизмов), что способствует излечению от БВ. Преимуществом метронидазола является то, что он неактивен в отношении лактобацилл. Клиндамицин, в отличие от метронидазола, действует на лактобациллы. Так, в исследовании De Backer E. и соавт. [40] все протестированные штаммы лактобацилл были резистентны к метронидазолу (МИК > 256 мкг/мл), но чувствительны к клиндамицину (МИК 0,023–0,125 мкг/мл). Тем не менее в исследовании Nyirjesy P. с соавт. [46] было показано, что восстановление лактобациллярной микрофлоры происходило в течение 21–30 дней, как после лечения вагинальным метронидазолом, так и после лечения вагинальным клиндамицином.

■ Наиболее широким спектром антимикробной активности обладает клиндамицин, это делает его привлекательной опцией для лечения БВ при беременности. Более 95% штаммов основных патогенных грамотрицательных анаэробных бактерий чувствительны к клиндамицину

Отдельного внимания заслуживает вопрос относительно выбора антибактериального препарата для терапии БВ при беременности, а также вопрос об эффективности лечения БВ при беременности для предотвращения преждевременных родов. Так как наиболее широким спектром антимикробной активности обладает клиндамицин, это делает его

привлекательной опцией для лечения БВ при беременности. Более 95% штаммов основных патогенных грамотрицательных анаэробных бактерий чувствительны к клиндамицину [47]. Относительно побочных эффектов, клиндамицин выигрывает по сравнению с другими антибиотиками широкого спектра действия. Кроме того, в литературе не описано случаев токсического действия клиндамицина на эмбрионы человека. Потенциальным недостатком клиндамицина является относительная устойчивость к нему клостридий [47]. Наибольшую вариабельность чувствительности проявляют различные штаммы *Clostridium difficile*, этиологического агента антибиотик-ассоциированного колита (псевдомембранного колита). В то же время все антибиотики широкого спектра могут вызвать антибиотик-ассоциированный колит, и клиндамицин в этом отношении мало чем отличается от амоксициллина или цефалоспоринов [48].

Несмотря на то что вопрос об эффективности лечения БВ при беременности для предотвращения преждевременных родов остается открытым, недавний систематический обзор и метаанализ зарубежных рандомизированных клинических испытаний показал, что, когда клиндамицин назначался беременным женщинам с БВ до 22 нед. гестации, то: 1) показатель преждевременных родов был значительно ниже, чем в контрольной группе (однако снижение риска преждевременных родов до 37 нед. гестации было статистически значимо только для перорального, но не для вагинального клиндамицина); 2) средний срок гестации к началу родов был значительно выше среди женщин, которых лечили клиндамицином, чем среди пациенток контрольной группы; 3) показатель поздних выкидышей был ниже в группе женщин, принимавших клиндамицин, по сравнению с контрольной группой [49].

Серьезной проблемой терапии БВ является высокая частота рецидивирования – до 30% в течение 3 мес. после лечения [13, 14]. Такой высокий показатель отчасти может быть связан с резистентностью ассоциированных с БВ бактерий, в первую очередь *G. vaginalis* и *A. vaginae*, к метронидазолу или клиндамицину. Так, при тестировании *in vitro* чувствительности клинических изолятов *G. vaginalis* к метронидазолу и клиндамицину [50] было показано, что 68% изолятов были резистентны к метронидазолу и только 24% к клиндамицину. Все штаммы, выделенные от женщин с рецидивирующим БВ, были резистентны к метронидазолу. Авторы заключили, что терапия клиндамицином имеет более высокую клиническую эффективность, чем терапия метронидазолом в случаях рецидивирующего БВ.

Еще одной причиной высокой частоты рецидивирования БВ, возможно, является персистенция биопленок, которые преимущественно состоят из *G. vaginalis* и *A. vaginae* [51]. Swidsinski A. и соавт. [51] оценивали эффект перорально принимаемого метронидазола на биопленки при БВ. Хотя в конце терапии у всех пациенток клинически регистрировали отсутствие БВ, в вагинальных биопсиях с помощью метода FISH обнаруживались персистирующие биопленки, состоящие главным образом из *G. vaginalis* и *A. vaginae*. Это позволило авторам заключить, что после лече-

ния метронидазолом биопенки представляют собой источник ключевых бактерий БВ.

Известно, что бактерии в биопенках отвечают на антибиотикотерапию иначе, чем планктонные бактерии, т. к. межклеточный матрикс биопенки может связывать или не пропускать, и/или инактивировать антибиотики [52, 53]. В связи с этим формирование биопенки при БВ рассматривается в качестве одной из основных причин персистирующего и рецидивирующего БВ [53, 54]. Поиск препаратов, способных проникать в биопенки и разрушать их, представляется актуальной задачей. Данные *in vitro* свидетельствуют о способности лактобацилл эффективно разрушать биопенки [55], что позволяет рассматривать сочетание антибактериальных препаратов с пробиотиками как перспективный подход к лечению БВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БВ – это полимикробный клинический синдром, характеризующийся изменением микробной экосистемы влагалища. Выявление и количественный анализ ключевых компонентов измененной микробиоты влагалища молекулярными методами представляются перспективным подходом к точной и объективной диагностике БВ. Резистентность к антимикробным препаратам и персистенция биопенки после лечения, по-видимому, являются основными причинами неудач терапии БВ. Изучение микроэкологии БВ будет способствовать как пониманию его этиологии и патогенеза, так и разработке эффективных подходов к диагностике, лечению и профилактике данного заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Schwebke JR, Weiss HL. Interrelationships of bacterial vaginosis and cervical inflammation. *Sex Transm Dis*, 2002, 29: 59-64.
- Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis*, 2003, 36: 663-8.
- Allsworth JE, Peipert JF. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205 (2): 113.e1-6.
- Cherpes TL, Meyn LA, Krohn MA et al. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*, 2003, 37: 319-25.
- Myer L, Kuhn L, Stein ZA et al. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and women's susceptibility to HIV infection: epidemiological evidence and biological mechanisms. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5: 786-94.
- Sweet RL. Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis*, 1995, 20 (Suppl. 2): S271-275.
- Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ*, 1999, 319: 220-3.
- Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*, 1994, 308: 295-8.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1737-42.
- Silver HM, Sperling RS, St Clair PJ et al. Evidence relating bacterial vaginosis to intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161: 808-12.
- Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity – a review. *Arch Gynecol Obstet*, 1990, 247: 1-13.
- Watts DH, Krohn MA, Hillier SL et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol*, 1990, 75: 52-8.
- Hay P. Recurrent bacterial vaginosis. *Curr Infect Dis Rep*, 2000, 2: 506-512.
- Larsson PG, Forsum U. Bacterial vaginosis, a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *APMIS*, 2005, 113: 305-316.
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*, 2011, 118: 533-549.
- Spiegel CA. Bacterial vaginosis. *Rev Med Microbiol*, 2002, 13: 43-51.
- Fredricks DN, Fiedler TL, Mrazek JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1899-911.
- Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol*, 2004, 4: 16.
- Menard JP et al. High vaginal concentrations of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in women undergoing preterm labor. *Obstet Gynecol*, 2010, 115: 134-40.
- Ferris MJ, Maszta A, Aldridge KE et al. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis*, 2004, 4: 5.
- Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjöden B et al. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*, 1999, 49 Pt 4: 1573-6.
- Donati I, Di Vico A, Nucci M et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 281: 589-600.
- Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G et al. Culture-independent analysis of vaginal microflora: the unrecognized association of *Atopobium vaginae* with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191: 1130-2.
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*, 2005, 106: 1013-23.
- Watnick P, Kolter R. Biofilm, city of microbes. *J Bacteriol*, 2000, 182: 2675-9.
- Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 26(1): 86-9.
- Alves P, Castro J, Sousa C et al. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from BV patients in an *in vitro* biofilm formation model. *J Infect Dis*, 2014 [Epub ahead of print].

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.