

BAKTERIAL VAGİNOZUN BİOMARKERLƏRİ: ANALİTİK XÜLASƏ

T.F. Cəfərova, A.C. İsmayılova, X.P. Zeynalova, K.K. Əliyeva, S.S. Həsənova, A.N. Xudiyeva
Azərbaycan Tibb Universiteti, 1 Mamalıq və Ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: bakterial vaginoz, laborator diaqnostika, vaginal mikrobiom, süni intellekt

Bakterial vaginoz (BV) - qadının reproduktiv sağlamlığına əksər hallarda neqativ təsir göstərən xəstəlikdir [1-3]. BV olan xəstələrdə cinsi yolla keçən infeksiyaların (CYKI) inkişaf ehtimalı sağlam qadınlarla müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə (2-4 dəfə) çoxdur. BV olan pasientlərdə kiçik çanaq orqanlarının iltihab xəstəliklərinin yaranma riski 1,5 dəfə, sonsuzluğun - 3 dəfə artıqdır. Hamiləlik dövründə vaxtından əvvəl doğuş riskinin təhlükəsi 2 dəfə, gec düşüklük təhlükəsi isə - 6 dəfə yüksəlir. Bir müddət əvvəl təklif olunan fərziyyəyə əsasən BV patoloji təsiri bakteriyalar tərəfindən əsaslandırılan vəziyyətdir. Lakin vaginal mikrobiom və sahibin immun faktorları arasında olan mürəkkəb əlaqələr hələ tam araşdırılmamışdır və gələcəkdə davamlı tədqiqatlar tələb edir [3-4].

Bəllidir ki, BV vaginal mikrobiomun xarakterik dəyişiklikləri ilə bağlıdır, lakin əksər müəlliflər səbəbkar mikroorqanizm kimi *Gardnerella vaginalis* qeyd edirlər. Bu fakultativ-anaerob qram müsbət (+) variabel çöpdür, həm əsas patogenetik mexanizmləri, həm də xəstəliyin simptomlarını təyin edir. *G.vaginalis* əsas virulentlik faktorları aşağıdakılardır: sialidaza (musin qatın dağılması), adgeziya faktorları, vaginolizinlər (sitotoksiklik), bioqatın əmələ gəlmə mexanizmləri və antibakterial preparatlara davamlılıq. Sadalanmış faktorlar başqa mikroorqanizmlərdə də mövcuddur, lakin onların eyni vaxtda olması yalnız *G.vaginalis* üçün xarakterikdir [4]. Sözü gedən agent 30-40% BV əlamətləri olmayan qadınlarda rast gəlinir. Klinik BV diaqnozu ilk növbədə Amsel kriteriləri əsasında sübut olunur; burada dörd əlamətdən ən azı üçünün mövcudluğu tələb olunur:

- 1) eyniqatlıqlı, duru, uşaqlıq yolu divarlarına yapışan ağımtıl ifrazat;
- 2) "açar hüceyrələr";
- 3) uşaqlıq yolu pH > 4,5;
- 4) 10% KOH əlavə olunmasından əvvəl yaxud sonra uşaqlıq yolu ifrazatının kəskin balıq qoxusu verməsi (qoxu testi).

Geniş istifadə olunmasına baxmayaraq bu yanaşma əksər hallarda alınan səhv diaqnozlara görə geniş tənqiddə məruz qalmışdır [5,6]. Amsel kriterlərinə

alternativ olaraq Nugent şkalası ilə qiymətləndirmə üsulunda Qram üzrə rənglənmədə morfoloji cəhətdən identifikasiya olunmuş açar bakteriyaların miqdarı təyin olunur (məsələn, *Lactobacillus G.vaginalis*) [7].

"Molekulyar BV" termini nisbətən yeni müzakirə mövzudur və molekulyar deteksiyada istifadə olunan test-sistemən, klinik, bakterioloji və/yaxud mikroskopik BV asılı olaraq müxtəlif kəmiyyətlərə adekvat ola bilər. Nuklein turşularının təyini üzərində qurulmuş sürətli və dəqiq molekulyar üsullar BV diaqnostikasını dəyişərək onun etiopatogenezinə başqa bucaq altında baxmağa imkan yaratmışlar.

BV müasir konseptual modeli bir-neçə etarı əhatə edir: ilk növbədə, seksual kontaktlar zamanı *Gardnerella spp.* virulent növlərinin ötürülməsi və bioqatın formalaşmasının başlanğıcı; ikinci, *Gardnerella* amin turşularının proteolizi, aminlərin sekresiyası, başqa anaerobların, BV-assosiasiyalı mikroorqanizmlərin qatılması (*Fannyhessea vaginae* (*Atopobium*), *Prevotella M.hominis* və b.), ammiakın sintezi və *Gardnerella spp.* böyüməsinin sürətlənməsi; üçüncüsü, BV-assosiasiyalı bakteriyaların, proteazaların sintezi, musin qatın, sekretor İgA dağılması; dördüncüsü isə *G.vaginalis* tərəfindən vaginolizinin istehsalı, musin qatın protektiv xassələrinin itirilməsi, *G.vaginalis* epitel hüceyrələri üzərində aktiv adgeziyası və bioqatın formalaşmasının yekunlaşması [8].

BV olan pasiyentlərə xarakterik bioqatlar yalnız uşaqlıq yolunda deyil, eləcə də endometrium nümunələrində, uşaqlıq borularının bioptatlarında və abortiv materialda da aşkar olunurlar [8].

BV inkişafında *G.vaginalis* virulentlik markerlərinin müxtəlif profili olan bir-neçə genotipləri eyni vaxtda iştirak edirlər. Bu yaxın zamanlara qədər *G.vaginalis Gardnerella* nəslinin yeganə nümayəndəsi sayılırdısa, hal-hazırda növün daxilində təyin olunmuş genetik fərqlər *Gardnerella* nəslinə aid 13 genom növün mövcud olmasını aşkarlanmışdır.

Hal-hazırda *Gardnerella* nəslinin bu növlərinin arasında ən geniş yayılmışları: *G.vaginalis*, *G.piottii*, *G.swidsinskii*, *G.leopoldii*. Bu zaman hər növün öz gen dəsti vardır, o cümlədən virulentlik faktorları, bu da

ən patogen növü seçməyə imkan vermir. Müxtəlif növlər arasında genlər üzrə dəyişmə prosesləri baş verir, bu da daha geniş miqyasda genetik müxtəlifliyi təmin edir. BV zamanı bir neçə növ *Gardnerella* aşkar olunur. Müasir hipotezlərə görə *Gardnerella* növlərinin müxtəlifliyi normal mikrobiotanın müdafiyyə imkanlarını və yerli immuniteti üstələyərək BV inkişafına səbəb olur.

Beləliklə, müasir dövrdə *G.vaginalis* bir-neçə genom növü vardır və yalnız yeni texnologiyaların istifadəsi bu xəstəliyin hərtərəfli araşdırılmasında bizə kömək edəcəkdir və onun haqqında məlumatlarımızı genişləndirəcəkdir [8].

Yeni nəsil texnologiyalarının genomda istifadəsi sağlam, nisbi sağlam və patoloji dəyişikliklərin mövcudluğu zamanı funksional və immun proseslərin daha dərinlən mənimsənilməsinə kömək edəcəkdir, bu da yeni diaqnostik testlərin, müalicə strategiyalarının və profilaktikanın inkişafına yardım göstərəcəkdir. Süni intellektin tətbiqi mürəkkəb sindromların diaqnozunu (məsələn, BV) alqoritmlərin vasitəsi ilə daha dəqiq təyin etməyə imkan yaradır [9].

Molekulyar diaqnostika metodlar. BV diaqnostikası sahəsində klinik Amsel kriterlərinin və mikroskopiyanın yaratdığı məhdudiyətlər BV-assosiasiyalı mikroorqanizmlərin identifikasiyasını və kəmiyyət göstəricilərinin qiymətləndirilməsini icra edən yeni, molekulyar metodların vasitəsi ilə aradan götürüləcəkdir. BV müasir diaqnostik kriteriyası kimi birbaşa spektral zondlanma üsulunu misal çəkmək olar. Bu texnologiya bir nümunədə tez və dəqiq olaraq çoxsayda indikator mikroorqanizmlərin aşkarlanmasına imkan verir, lakin etibarlı nəticənin əldə olunması məqsədi ilə tədqiq olunan bakteriyaların yüksək konsentrasiyası lazım ola bilər [10,11]. Lakin birbaşa spektral zondlanma zamanı yalnız *G.vaginalis* aşkar olunması BV spesifik markeri ola bilməz, belə ki, *G.vaginalis* çox vaxt sağlam qadınlarda da aşkar olunur. Başqa klinik göstəricilər, məsələn, Amsel kriteriyaları zondlanma metodu ilə birgə diaqnostikanın dəqiqləşdirilməsi və etibarlılığının artması məqsədi ilə birgə istifadə oluna bilər [12,13]. Birbaşa zondlanma metodları (*G.vaginalis* nəzərdə tutulur) simptomuz pasientlərdə BV simptomlarının yaranması zamanı daha çox spesifikdir. Ədəbiyyatda 90% və 97% həssaslıq və spesifikasiyada haqqında məlumat verilmişdir, mikroskopiyaya və Nugent şkalası ilə qiymətləndirmə müqayisədə aşağıdakı göstəriciləri vermişdir (94% və 81% uyğun olaraq) [14].

Nuklein turşularının amplifikasiyası testləri – yeni molekulyar yanaşmadır, birbaşa spektral

zondlanma ilə müqayisədə, əsasən də spesifik vaginitin yayılması təyində yüksək dəqiqliyə malikdir [15].

Klinisistlər üçün multipleks PZR-testinin icrası *Lactobacillus spp.* DNT konsentrasiyasını, *Gardnerella spp.* və *Fannyhessea vaginae (Atopobium)* DNT konsentrasiyasını ümumi bakterial çəki ilə müqayisə etməyə imkan verir. Əlçatan molekulyar diaqnostika panelləri *Lactobacillus* nəslindən olan bakteriyaları aşkar etməyi bacarır, lakin növlərin geniş differensiasiyasını icra etmək mümkün olmur. Müasir diaqnostik panellər yalnız *L.crispatus* və *L.jensenii* differensiasiya etməyə qadirdirlər, bəzi tədqiqatlarda *L.vaginalis* və *L.iners* də təyin oluna bilər, məsələn bir Afrikalı qadın populyasiyasında Nugent kriteriyaları çox aşağı olmuşdur [16]. Başqa tədqiqatda *L.vaginalis* 8,0% belçikalı qadında aşkar olunmuşdur. *Lactobacillus* nəslinin müxtəlif növləri vaginal mühitlə fərqli kontakta olurlar və hər növ öz xüsusi mexanizmi vasitəsi ilə BV inkişafına səbəb ola bilər [17]. Belə konsepsiya BV biomarkeri olan və dörd müxtəlif növə təqdim olunmuş *G.vaginalis* qarşı da tətbiq oluna bilər [18]. Bəzi tədqiqatlarda 1 və 3 növlər 2 növə müqayisədə daha çox aşkar olunurdular, bu da onun uşaqlıq yolunun keçid mikroflorası ilə əlaqəsinin səbəbidir [19]. *G.vaginalis* növləri arasında olan genotipik fərqləri müxtəlif klinik fenotiplər izah edə bilər, məsələn, simptomuz BV yaxud sağlam qadınlarda *G.vaginalis* aşkarlanması [20].

Klinik araşdırmalarda 16SrRNT PZR istifadəsi göstərmişdir ki, BV qeyd olunmayan qadınlarda müqayisədə BV olan qadınlarda bakterial mənşərə daha zəngindir. Bu molekulyar üsul ilə BV olan qadınlara məxsus 35 unikal bakteriya növünü aşkar etmək mümkün olmuşdur. İdentifikasiya olunmuş növlərin klinik əhəmiyyəti haqqında olan məsələ hələ həll olunmamış olaraq qalır, belə ki, BV qadınlarda *Fannyhessea vaginae (Atopobium)* və *G.vaginalis* daha çox rast gəlinirdi, nəinki *Peptostreptococcus spp.* 16SrRNT genlərinin sekvensiyası klinik mikrobiologiya praktikada istifadə olunmamışdır; buna səbəb laborator avadanlığın bahalılığı, laborator metodun özünün icrasının mürəkkəb olmasıdır. Müxtəlif laboratoriyalar diaqnostik məqsədlərlə 16SrRNT genlərinin sekvensiyasını qiymətləndirib və bu genin hipervariabel sahələrinin analiz konveyerlərini tərtib etmişlər [21-24]. Lakin əlçatan, BV diaqnostikası üçün tərtib olunmuş alqoritmlər real təcrübədə hələ yoxdur. Kəmiyyət metodlarına analoji olaraq bakteriyaların klinik əhəmiyyət kəsb edən hüddüdi göstəricisini təyin etmək vacibdir.

Metabolomika və proteomika anlayışları. Proteomika - sahib və mikrobiom tərfindən istehsal olunan zülalların cəmidir [25]. Metabolomika- bioloji sistemdə yaranan stimullara cavab olaraq aşağı molekulyar çəkisi olan (<1500Da) birləşmələrin - substratların yaxud fermentativ reaksiyaların əlavə məhsullarının araşdırılmasıdır. Buna baxmayaraq həm proteomika, həm də metabolomika funksional səviyyədə sahib və mikrobiom arasında əlaqələrin araşdırılması və xəstəliyin patogenezinin dəqiqləşdirilməsi üçün vacib rol oynayırlar. Yeni yüksək istehsal qüvvəsi olan texnologiyalar metabolitlərin və zülalların skriningini böyük miqyasda icra etməyə imkan yaratmışlar. Mass-spektrometriya və nüvə maqnit rezonans metodları BV uşaqlıq yolu mühitinin araşdırılmasında və zülalların yaxud onların metabolitlərinin bu patologiyanın biomarkerləri qismində identifikasiyası zamanı istifadə olunmuşlar [26,27].

Polimikrob xassələrinə baxmayaraq BV zamanı *Lactobacillus spp.* əksər növlərinin, o, cümlədən dominantlıq təşkil edən *L.crispatus* azalması, Nugent şkalası ilə 0-3 bal əvəzinə 6-10 balın yığılması yayılmış biogen aminlərin vaginal *Lactobasillus.spp.* bilavasitə təsirinin əlamətidir. *Lactobacillus spp.* ginekoloji xəstəliklərdən, o, cümlədən BV birincili müdafiəni uşaqlıq yolu mühitinin özlərinin ifraz etdiyi süd turşusu hesabına turşulaşması ilə reallaşdırırlar [28]. Bu nəticələrə əsasən biogen aminlər *Lactobacillus spp.* destabilizə edərək vaginal mikromühitin müdafiəsinin zəifləməsində mühüm rol oynayırlar.

Servikal-vaginal mühitin mikrobiomu haqqında məlumatlar BV olan və sağlam qadında fərqlidirlər. İmmun cavabla bağlı zülallar ya BV bağlıdırlar, ya da yüksək ekspressiya səviyyələri göstərilir.

İmmun sistemin biomarkerləri. Bəzi inkişaf etmiş ölkələrdə BV müalicəsində simptomatik yanaşmanın tərəfdarıdırlar (uşaqlıq yolundan patoloji ifrazat üzərində qurulmuş), K.Milsana et al. [29] təyin ediblər ki, belə yanaşma BV proqnozlaşmasında həssaslıq 10%, spesiflik 94,4% bərabərdir, BV standart terapiyasında bioqatın mövcudluğu və residivlərin hesabına müalicənin aşağı effektivliyi qeyd olunur. BV urogenital iltihabına sitokinlərin yüksək səviyyəsi ilə bağlıdır, BV olan qadınlarda İİV (insanının immunodefisit virusu) qarşı hədəf-hüceyrələrin sayı immün aktivasiya markerlərinin ekspressiya səviyyəsinin cinsiyyət yollarında artması ilə bağlıdır. Mikrobiom növlərinin fərqləri müxtəlif immün mediatorların və/yaxud iltihabın müxtəlif səviyyələri və İİV-infeksiyasına yoluxmanın risk səviyyəsi ilə bağlıdır [30]. Məsələn, *L.crispatus* daha aşağı, *G.vaginalis*,

A.vaginae və *Prevotella bivia*-daha yüksək sitokin səviyyəsi ilə bağlıdır: interleykin İL1 α , İL-1 β , İL-12p70 [31]. Təyin olunmuşdur ki, *Prevotella spp.* olan qadınlarda daha yüksək interferon (İFN) və İL-1 β servikal-vaginal nümunələrdə aşkar olunmuşdur. Gənc qadınlarda *Gardnerella spp.* fərqli olaraq anaeroblar üstünlük təşkil edirdi, eləcə də selikli qişanın aktivləşmiş CD 4+ T-hüceyrələrin artması, *L.crispatus* dominantlıq təşkil edən qadınlarla müqayisədə İİV yoluxma riskinin 4 dəfədən artıq olmasıdır. Bu əlaqələri nəzərə alaraq immün sistemin daha hərtərəfli araşdırılması nəzərə alınmalıdır. Belliklə, immün mediatorlar müxtəlif diaqnostik testlərə daxil oluna bilərlər, məsələn, avtomatlaşdırılmış xemilyuminessent immün-ferment analiz [32-36].

BV kompyuter analizi alqoritmi əsasında diaqnostikas. Süni intellekt (Sİ) son illərdə dünyada ən müzakirə olunan mövzulardan biridir. Müasir tibbin müxtəlif sahələrində Sİ tətbiqi onun ginekoloji patologiyaların, o cümlədən BV diaqnostikasında da istifadəsini əsaslandırılmışdır [37-39]. Kompyuter alqoritmləri potensial olaraq BV əlamətlərini identifikasiya edən modellərin axtarışında, məsələn bakteriyaların sayının dəqiqləşdirilməsində, mikroskoik görüntüdə bakteriyaların morfotiplərinin analizində və Nugent şkalası üzrə daha dəqiq cavabların alınmasında kömək edə bilər.

“Bakterial vaginoz” sindromu. Bir sıra alimlər A.Swidsinski at al. [40] mikrobiotanın iki müxtəlif pozulma variantını əhatə edən “bakterial vaginoz sindromunu” müzakirə edirlər: a) *Gardnerella spp.* üstünlük təşkil etdiyi polimikrob vaginal bioqat və “açar hüceyrələrin” formalaşması; b) epitelial hüceyrələr üzərində bioqatın formalaşması və “psevdohüceyrələr” ilə assosiasiya olunmayan uşaqlıq yolu mikrobiotasının disbiotik pozulması. Bu zaman bioqatı daşıyan “açar hüceyrələr” cinsi partnyora bütün zəruri mikrob komponentləri yoluxdurmaq imkanına malikdirlər.

FİSH-metod vasitəsilə (fluorescent hibridləşmə *in situ*) mikroorqanizmlərin taksonomik differensiasiyası bakterial qişanın ən azı iki biri-birindən prinsipial fərqlənən üsullarla formalaşmasını göstərir: qardnerellaların epitelial hüceyrələr üzərində adgeziv böyüməsi həqiqi “açar hüceyrələrin” inkişafına səbəb olur və uşaqlıq yolu seliyində ayrı-ayrı yerləşən bakteriyalar qrupu epitelial hüceyrələrlə həqiqi adgeziya ilə bağlı olmur, yalnız mexaniki onları əhatə edərək “psevdoaçar hüceyrələr” əmələ gətirirlər [41,42].

Beləliklə, BV patogenezinin qiymətləndirilməsində paradigmanın ardıcılıqla dəyişməsi müşahidə

olunur; BV əvvəlcə monoinfeksiya kimi nəzərdən keçirilmişdir (1955), sonradan disbakterioz (1982), hal-hazırda polimikrob bioqışalar nəzəriyyəsi başqa disbiotik pozuntular ilə ("bakterial vaginoz sindromu") (2022) nəzərdən keçirilir.

Beləliklə, BV polimikrob mənşəyi kombinə olunmuş kriteriyalar əsasında qurulmuş diaqnostik testləri tələb edir. Problemin bir hissəsinin həll edilməsi üçün yüksək həssaslığa malik kombinə olunmuş tədqiqat üsulları zəruridir, başqa bir hissəsinə-diaqnostik testlərin iqtisadi cəhətdən əlçatan olmasının və hər-hansı ölkədə əhalinin bütün təbəqələri arasında istifadəsində heç-bir maneələrin olmamasıdır.

РЕЗЮМЕ

Биомаркеры бактериального вагиноза: аналитический обзор

*Т.Ф. Джафарова, А.Д. Исмаилова,
Х.П. Зейналова, К.К. Алиева,
С.С. Гасанова, А.Н. Худиева*
Азербайджанский Медицинский Университет
I Кафедра Акушерства и Гинекологии,
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: бактериальный вагиноз,
лабораторная диагностика, вагинальный
микробиом, искусственный интеллект

В микробиоме здоровых женских половых путей преобладают бактерии, продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода, способствующие низкому уровню pH и этим обеспечивающие защиту от инфекционных заболеваний. Изменения бактериального состава вагинального микробиома способствуют развитию бактериального вагиноза. У беременных женщин с бактериальным вагинозом может развиваться хориоамнионит, преждевременный разрыв околоплодных оболочек и преждевременные роды. Для диагностики БВ традиционно используются клинические и микроскопические методы. Однако эти методы требуют затрат времени, квалифицированного персонала и отличаются низкой чувствительностью и специфичностью. Современные диагностические методы на основе идентификации новых биомаркеров могут значительно улучшить диагностику БВ. В аналитическом обзоре обсуждаются перспективные направления лабораторной диагностики БВ. Кроме того, компьютерные алгоритмы (искусственный интеллект) могут быть использованы для автоматизации диагностики БВ на основе результатов микроскопии.

Hələ ki, müasir BV testlər ya əksər hallarda əlçatan deyil, ya da maddi cəhətdən baha olduğuna görə, həkimlər pasiyentdə vaginal axıntının müalicəsində "sindromal yanaşmaya" məcburdurlar. BV standart müalicəsində polimikrob bioqışa səbəbindən aşağı effektivlik və tez-tez residivlərin təkrar olunması müşahidə olunur.

Hal-hazırda diaqnostik testlərin seçimi zamanı BV xoşagəlməz fəsadlarını yadda saxlamaq lazımdır ki, cinsi yolla keçən infeksiyalarla yoluxma, hamiləliyin pozulması risklərinin artmasını qeyd etmək vacibdir.

SUMMARY

Biomarkers of bacterial vaginosis: analytical review

*T.F. Jafarova, A.J. Ismaylova, Kh.P. Zeinalova,
K.K. Aliyeva, S.S. Hasanova, A.N. Khudiyeva*
Azerbaijan Medical University
I Department of Obstetrics and Gynecology
Baku, Azerbaijan

Key words: bacterial vaginosis, laboratory
diagnostics, vaginal microbiome,
artificial intelligence

The microbiome of healthy female genital tracts is dominated by bacteria that produce lactic acid and hydrogen peroxide, which contribute to a low pH level and thereby provide protection against infectious diseases. Changes in the bacterial composition of the vaginal microbiome contribute to the development of bacterial vaginosis. Pregnant women with bacterial vaginosis may develop chorioamnionitis, premature rupture of membranes, and preterm labor. Clinical and microscopic methods and traditionally used to diagnose BV. However, these methods require time, qualified personnel and are characterized by low sensitivity and specificity. Modern diagnostic methods based on the identification of new biomarkers can significantly improve the diagnosis of BV. The analytical review discusses promising directions in the laboratory diagnosis of BV. In addition, computer algorithms (artificial intelligence) can be used to automate the diagnosis of BV based on microscopy results.

1. Van der Wijkert J.H., Borgdorff H., Verhelst R et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? Plo One. 2014;9(8):e105998. DOI: 10.1371/journal.pone.0105998.
2. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю., Бочарова В.К. Нарушение вагинального микробиома и риск заражения ВИЧ-инфекцией у женщин. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023;15(1):23- 31. DOI: 22328/2077-9828-2023-15-1-23-31.
3. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Бактериал вагиноз: дискуссионные вопросы. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):13-18. DOI:10.25208/vdv1224.
4. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 2023;74(1):14-22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
5. Klebanoff M.A., Shwebke J.R. Zhang J. et al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2014;104(2):267-272. DOI:10.1097/01.AOG.0000134783.98382.b0.
6. Modak T., Arora P., Agnes C. et al. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. J Infect Dev Ctries. 2011;5(5):353-360. DOI:10.3855/jidc.1153.
7. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol.2021;29(2):297-301. DOI:10.1128/jcm.29.2.297-301.
8. Vaneechoutte M., Guccin A., Van Simaey L. et al. Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella piotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. Int J Syst Evol Microbiol. 2019;69(3):679-687. DOI: 10.1099/ijsem.0.3200.
9. Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:354. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00354.
10. Adzitey F., Huda N., Ali G.R. Molecular techniques for detecting and typing of bacteria, advantages and application to foodborne pathogens isolated from ducks.3 Biotech. 2013;3(2):97-107. DOI:10.1007/s13205-012-0074-4.
11. Coleman J.S., Gaydos C.A. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. J Clin Microbiol. 2018;56(9):e00342-e00418; DOI:10.1128/JCM.00342-18.
12. Yeruva T., Rajkumar H., Donuqama V. Vaginal lactobacilli profile in pregnant women with normal /abnormal vaginal flora. Indian J Med Res. 2017;146(4):534-540. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_774_16.
13. Janulatiene M., Paliulyte V., Grinceviciene S. et al. Prevalence and distribution of Gardnerella vaginalis subgroups in women and without bacterial vaginosis. BMC Infect Dis. 2017;17(1):394. DOI:10.1186/s12879-017-2501-y.
14. Ahmed A., Earl J., Retchless A. et al. Comparative Genomic analyses of 17 clinical isolates of Gardnerella vaginalis provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. J Bacteriol. 2012;194(15):3922-3937. DOI:10.1128/JB.00056-12.
15. Thompson A., Timm K., Borders N. et al. Diagnostic performance of two molecular assays for the detection of vaginitis in symptomatic women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(1):39-44. DOI:10.1007/s10096-019-03694-w.
16. Jaspers V., van de Wijkert J., Cools P. et al. The significance of Lactobacillus crispatus and L. vaginalis for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. BMS Infect Dis. 2015;15:115. DOI:10.1186/s12879-015-0825-z.
17. Jaspers V., Menten J., Smet H. et al. Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. BMS mikrobiol.2012;12:83. DOI:10.1186/1471-2180-12-83.
18. Tarrachinni C., Lugli G.A., Mancabelli L. et al. Assessing the Genomic Variability of Gardnerella vaginalis through Comparative Genomic Analyses: Evolutionary and Ecological Implications. Appl Environ Microbiol. 2020;87(1):e0218-e0220. DOI:10.1128/AEM.02188-20.

19. Castro J., Jefferson K.K., Cerca N. Genetic Heterogeneity and Taxonomic Diversity among Gardnerella Species. *Trend Microbiol.* 2020;28(3):202-211. DOI: 10.1016/j.tim.2019.10.002.
20. Doroftei B., Ilie O.D., Armeanu T. et al. Narrative Review. Discussing the Obstetrics Repercussions Due to Alterations of Personalized Bacterial Sites Developed within the Vagina, Cervix and Endometrium. *J Clin Med.* 2023;12(15):5069. DOI:10.3390/jcm12155069.
21. Holm J.B., Carter K.A., Ravel J., Brotman R.M. Lactobacillus iners and genital health: molecular clues to an enigmatic vaginal species. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2023;25(4):67-75. DOI:10.1007/s11908-023-00798-5.
22. Church D.L., Cerutti L., Gürtler A. et al. Performance and Application of 16S rRNA Gene Cycle Sequencing for Routine Identification of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):e00053-e00119. DOI:10.1128/CMR.00053-19.
23. Watts G.S., Youens-Clark K., Slepian M.J. et al. 16S rRNA gene sequencing on a benchtop sequencer: accuracy for identification of clinically important bacteria. *J Appl Microbiol.* 2017;123(6):1584-1596. DOI:10.1111/jam.13590.
24. Culbreath K., Melanson S., Gale J. et al. Validation and Retrospective Clinical Evaluation of a Quantitative 16S rRNA Gene Metagenomic Sequencing Assay for Bacterial Pathogen Detection in Body Fluids. *J Molec Diagn.* 2019;21(5):913-923. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.05.002.
25. Peters D.I., Wang W., Zhang X. et al. Metaproteomic and Metabolomic Approaches for Characterizing the Gut Microbiome. *Proteomics* 2019;19(16):e1800363. DOI: 10.1002/pmic.201800363.
26. Fereirra C.S.T., da Silva M.G., de Pontes L.G. et al. Protein Content of Cervicovaginal Fluid is Altered During Bacterial Vaginosis. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(2):147-151. DOI:10.1097/LGT.0000000000000367.
27. Parolin C., Foschi C., Laghi L., et al. Insights into Vaginal Bacterial Communities and Metabolic Profiles of Chlamydia trachomatis infection: Positioning Between Eubiosis and Dysbiosis. *Front Microbiol.* 2018;9:600. DOI:10.3389/fmicb.2018.00600.
28. Pruski P., Macintyre D.A., Lewis H.W. et al. Medical Swab Analysis Using Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry: A Non Invasive Approach for Mucosal Diagnostics. *Anal Chem.* 2017;89(3):1540-1550. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03405.
29. Stafford G.P., Parker J.L., Amabebe E. et al. Spontaneous Preterm Birth is Associated with Differential Expression of Vaginal Metabolites by Lactobacilli-Dominated Microflora. *Front Physiol.* 2017;8:615. DOI:10.3389/fphys.2017.00615.
30. Borgogna J.C., Shardell M.D., Grace S.G. et al. Biogenic Amines Increase the Odds of Bacterial Vaginosis and Affect the Growth of and Lactic Acid Production by Vaginal Lactobacillus spp. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87(10):e03068-e03120. DOI:10.1128/AEM.03068-020.
31. Milsana K., Naicker N., Werner L. et al. Symptomatic vaginal discharge is a poor predictor of sexually transmitted infections and genital tract inflammation in high-risk women in South Africa. *J Infect Dis.* 2012;206(1):6-14. DOI: 10.1093/infdis/jis298.
32. Kyongo J.K., Crucitti T., Menten J. et al. Cross-Sectional Analysis of Selected Genital Tract Immunological Markers and Molecular Vaginal Microbiota in Sub-Saharan African Women, with Relevance to HIV Risk and Prevention. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(5):526-538. DOI:10.1128/CVI.00762-14.
33. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A. et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity.* 2017;46(1):29-37. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.013.
34. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. *Гинекология.* 2021;23(1):37-42. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200680.
35. Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E. et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;42(5):965-976. DOI:10.1016/j.immuni.2015.04.019.
36. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A. et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity.* 2017;46(1):29-37. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.013.
37. Beck D., Foster J.A. Machine learning techniques accurately classify microbial communities by bacterial vaginosis characteristics. *Plo S One.* 2018;9(2):e87830. DOI: 10.1371/journal.pone.0087830.

38. Song Y., He L., Zhou F. et al. Segmentation, Splitting and Classification of Overlapping Bacteria in Microscope Images for Automatic Bacterial Vaginosis Diagnosis. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2017;21(4):1095-1104. DOI: 10.1109/JBHI.2016.2594239.
39. Jarvis J.P., Rains D., Kradel S.J. et al. Diagnosing bacterial vaginosis with a novel, clinically-actionable molecular diagnostic tool. *J Appl Microb Res.* 2018;1(2):01-08. DOI:10.1101/334177.
40. Swidsinski A., Loaning-Baucke V., Swidsinski S. et al. Clue Cells and Pseudo Clue Cells in Different Morphotypes of Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:905739. DOI: 10.3389/fcimb./2022.905739.
41. Шапошникова Е.В. Современные подходы к лечению вульвовагинита смешанной этиологии у женщин во время беременности. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(1):5-11. DOI: 32364/2618.8430.2021-4-1-5-11.
42. Федеральные клинические рекомендации РОАГ «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». М.;2019.