

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Трупакова Анна Андреевна

**СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

1.5.11. Микробиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Колсанова Анна Владимировна

доктор медицинских наук, доцент

Лямин Артем Викторович

доктор медицинских наук, доцент

Самара – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Этиологические и эпидемиологические особенности рецидивирующего вульвовагинального кандидоза	14
1.2 Факторы риска рецидивирующего вульвовагинального кандидоза	16
1.3 Биологические особенности грибов рода <i>Candida</i> при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе	21
1.4 Лечение и профилактика рецидивирующего вульвовагинального кандидоза	25
1.5 Взаимосвязь микробиоты кишечника и влагалища	30
1.6 Действие инулина на микробиоту	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1. Дизайн исследования	40
2.2. Метод общеклиническое обследование	44
2.3 Клинико-инструментальные методы исследования	47
2.4 Лабораторные методы исследования	47
2.5 Статистическая обработка данных	49
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА С УЧЕТОМ КЛИНИКО- АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ	52
3.1 Определение клинической характеристики групп	52
3.2 Особенности лабораторных показателей и соматического анамнеза пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом	54

3.3 Корреляционный анализ взаимосвязи биохимических показателей крови и рецидивирующего вульвовагинального кандидоза	60
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРОСВЕТНОЙ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ВУЛЬОВОАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ	64
4.1 Сравнение состояния просветной микробиоты у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом	64
4.2 Результаты корреляционного анализа при оценке межмикробных связей в просветной микробиоте толстой кишки	72
ГЛАВА 5. БИОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОБИОТЫ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЛАГАЛИЩА И ПРЯМОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ВУЛЬОВОАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ	91
5.1 Видовое разнообразие микробиоты слизистой оболочки влагалища у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом	92
5.2 Видовое разнообразие микробиоты слизистой оболочки прямой кишки у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом	96
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ИНУЛИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕНЩИН С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ВУЛЬОВОАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ	103
6.1. Клинико-лабораторная эффективность комплексного лечения РВВК у женщин репродуктивного возраста	103
6.2 Клинико-лабораторные и микробиологические особенности состояния пациенток, получающих комплексное лечение рецидивирующего вульвовагинального кандидоза	110

6.3 Прогнозирование результатов лечения женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Вульвовагинальный кандидоз остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире и, являясь серьезной медицинской и социальной проблемой, наносит урон репродуктивному потенциалу России. Особое значение принадлежит рецидивирующему вульвовагинальному кандидозу (РВВК), который по данным эпидемиологических наблюдений ежегодно поражает около 138 миллионов пациенток в мире. РВВК – это одно из самых распространенных и изнуряющих заболеваний, которое значительно снижает качество жизни женщин [83]. Эпидемиологические особенности данной нозологии недостаточно изучены, требуют уточнения факторы риска его развития и микробиологические характеристики. В литературных источниках различается информация о связи РВВК с иммунной системой. Наличие достаточно большого арсенала противогрибковых препаратов до настоящего времени не решает проблемы лечения РВВК.

Исследования последних лет свидетельствуют об исключительно высокой доле изолятов *Candida albicans*, устойчивых к флуконазолу (80,1%) и итраконазолу (58,8%). Назрела необходимость скорейшего поиска новых лекарственных средств, желательно на основе соединений природного происхождения [136,150]. Известными факторами риска развития РВВК являются прием антибиотиков, сексуальная активность, беременность, использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), неконтролируемый сахарный диабет, прием пероральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов [145]. Все вышеупомянутые факторы так или иначе изменяют вагинальный микробиом. Антибактериальная терапия считается наиболее частым фактором, провоцирующим вульвовагинальный кандидоз (ВВК). Все классы антибиотиков

способны изменять вагинальную микрофлору таким образом, что происходит колонизация влагалища патогенными бактериями и дрожжами. Однако, факторы риска для рецидивирующего ВВК в настоящее время недостаточно изучены, хотя исследования ассоциации всего генома начали раскрывать некоторые генетические детерминанты восприимчивости. Данные об использовании секвенирования РНК демонстрируют, что РВВК не полностью обусловлен произвольным переключением *C. albicans* с комменсала на патоген. Одну из ключевых ролей играет способность бактерий рода *Lactobacillus* ингибировать образование биопленки *C. albicans* и экспрессию генов, связанных с биопленкой [40].

Микробиота кишечника играет важную роль в формировании здоровья всего организма. Микроорганизмы, живущие в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), оказывают огромное влияние на жизнедеятельность влагалищной микробиоты. На сегодняшний день доказана тесная взаимосвязь между состоянием микрофлоры кишечника и микробиотой влагалища [11]. Нарушение гомеостаза микрофлоры кишечника может быть связано, как с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, глютенная энтеропатия), так и с внекишечной патологией. По мнению многих зарубежных и отечественных авторов для нормального функционирования кишечника необходимы пребиотики [89,123,121] Одним из хорошо растворимых, неперевариваемых пребиотиков является инулин, представляющий собой смесь олиго- и полисахаридов. В толстой кишке инулин утилизируется лакто- и бифидобактериями, стимулируя их рост и уменьшая воспалительные процессы. Восстанавливая микрофлору ЖКТ, инулин опосредованно улучшает состояние микробиоты влагалища [4].

Цель исследования

Оптимизация профилактики рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста с учетом клинико-анамнестических и микробиологических факторов риска.

Задачи исследования

1. Выявить лабораторные и клинико-анамнестические факторы риска развития рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.
2. Определить биологическое разнообразие просветной микробиоты толстой кишки женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.
3. Установить наличие синергидных и антагонистических связей в микробиоте слизистой оболочки влагалища и прямой кишки у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.
4. Оценить эффективность применения комбинированного препарата, содержащего инулин, в превенции рецидивов вульвовагинального кандидоза на основе клинического и микробиологического статуса
5. Определить дополнительные диагностические критерии для прогнозирования эффективности лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

Методология и методы диссертационного исследования

В клиническом рандомизированном экспериментальном исследовании приняли участие 109 женщин репродуктивного возраста от 18 до 50 лет с диагностированным рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Наблюдение за пациентками продолжалось в течение 12 месяцев. Всем женщинам

были проведены следующие исследования: исследование просветной микробиоты толстой кишки, общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением содержания глюкозы, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, мочевины, креатинина, осмотр вульвы и слизистой оболочки влагалища, микроскопия вагинального мазка на микробиоту, окраска по методу Грама, полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР – РВ) биоты влагалища с определением *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* культуромное исследование отделяемого влагалища и культуромное исследование мазка со слизистой прямой кишки с выделением 49 видов бактерий. В последующем всем женщинам каждые 3 месяца проводили бимануальный осмотр, осмотр слизистой шейки матки и влагалища в зеркалах, отбор и исследование мазков со слизистой влагалища и шейки матки, окрашенных по методу Грама, тщательный опрос и сбор анамнеза. Через 12 месяца повторно произведено исследование просветной микробиоты толстой кишки, полученные данные проанализированы. Все женщины были разделены на 4 группы. Основная группа: 32 женщины с РВВК, у которых было проведено лечение препаратом «Бактрум» (комбинированный препарат, содержащий инулин) в течение трех месяцев по 2 таблетке 2 раза в сутки в сочетании с флуконазолом в дозе 150 мг трёхкратно каждые 72 часа. Группа сравнения – 27 женщин с верифицированным диагнозом РВВК, которые принимали флуконазол в дозе 150 мг трёхкратно каждые 72 часа.

Критериями включения в основную, группу сравнения и группу микробиологического анализа были возраст от 18 до 50 лет включительно, наличие жалоб на рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз в течение последних трёх лет с количеством обострений не менее четырех раз в год, с *C. albicans* на слизистой оболочке влагалища, выявленных микроскопически и методом ПЦР в реальном времени.

Критерии невключения: пациенты, получавшие антибиотики в течение 15 дней до взятия проб; пациенты, имевшие половой акт или спринцевание в течение 48 часов до взятия биологического материала.

Критерии исключения: менопаузальный период, сахарный диабет, наличие инфекции, передаваемой половым путем, беременность, наличие острых воспалительных заболеваний на момент осмотра, применение антибактериальных препаратов за месяц до обследования, сопутствующая тяжелая экстрагенитальная патология. Анализ мощности t-критерия и оценка объема выборки осуществлялись в среде пакета статистических программ Statistica. Минимально допустимой мощностью t-критерия считался уровень равный 0,8. Исходя из этого рассчитывался объем выборки. Первичной конечной точкой является рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, который выявлялся у 100% женщин до лечения, вторичной конечной точкой будет являться состояние микрофлоры кишечника. Результаты исследования анализировали с применением дескриптивной статистики, корреляционного анализа (Спирмена), факторного, дисперсионного, кластерного, регрессионного, дискриминантного анализов. Перед применением статистического исследования проверяли, подчиняется ли выборка гауссовому закону распределения. Определяли среднее арифметическое исследование, стандартное отклонение, фиксировали количество случаев, включённых в анализ, в данной выборке. Статистические гипотезы проверяли при помощи t-критерия Стьюдента, в случае если было необходимо проверить отклонение в выборке больше двух групп, использовался критерий Шеффе. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов подтверждается адекватным объемом выборки, наличием основной и группы сравнения, проверенными первичными данными,

которые были подвергнуты корректному статистическому анализу с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics v 27.0 (IBM, США) и StatTech v. 3.1.7 (ООО "Статтех", Россия).

Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, статистическая обработка первичных данных, выполнение экспериментальной части исследования, написание и оформление рукописи диссертации проведены лично диссертантом.

Результаты исследования были доложены на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2023: Молодые ученые – медицине. Приоритетные направления науки в достижении технического суверенитета» (Самара, 2023); «Молодой ученый» в номинации Аспирант 2024.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. К факторам риска развития рецидивирующего вульвовагинального кандидоза относятся наличие заболеваний ЛОР-органов, частые ОРВИ, повышение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, концентрации глюкозы в сыворотке крови.

2. Микробиота слизистых оболочек влагалища и прямой кишки, а также просвета толстой кишки, представляет собой целостную экосистему с определенной иерархической структурой, в которой количество лактобактерий является информативным предиктором для прогнозирования отдаленных результатов лечения у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

3. Разработан междисциплинарный системный подход для предотвращения рецидивирования кандидозной инфекции у женщин репродуктивного возраста, включающий комплекс лечебно-профилактических

мероприятий, эрадикацию грибов рода *Candida* со слизистой оболочки влагалища; восстановление межмикробных взаимодействий просветной микробиоты толстой кишки; применение математических моделей для прогноза эффективности противорецидивной терапии.

Научная новизна

Определены факторы риска, микробиологические и клиничко-анамнестические особенности развития рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

Выявлены разнообразные типы связей, которые различаются по уровню тесноты и направленности при корреляционном анализе просветной микробиоты толстой кишки у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Для представителей постоянной и добавочной микробиоты слизистых оболочек влагалища и прямой кишки у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом определены синергидные и антагонистические связи с расчетом коэффициента сходства.

Разработаны регрессионные модели оценки результатов лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

Доказана необходимость использования комбинированного препарата, содержащего инулин, как пребиотик в качестве комплементарной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, что позволяет снизить частоту рецидивов и тем самым увеличить индекс гинекологического здоровья.

Сформирована система профилактики рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин в репродуктивном возрасте.

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных данных внедрена схема принятия решения, для определения тактики лечебно-профилактических мероприятий и динамического наблюдения за пациентками.

Для врачей бактериологов и медицинских микробиологов рекомендовано при оценке видового разнообразия микробиоты слизистой оболочки влагалища и прямой кишки рассчитывать коэффициент сходства для выявления синергидных и антагонистических взаимоотношений между видами лактобактерий и грибами рода *Candida* у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

Внедрена разработанная программа профилактики рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, у женщин репродуктивного возраста.

Доказана эффективность внедренной программы профилактики рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, частота его рецидивирования снижена в 4 раза.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Тема работы, материалы и методы, практические рекомендации, выводы и их обсуждения соответствуют паспорту специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология: п. 4 – Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, п.6 – Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных и паспорту специальности 1.5.11. – Микробиология: п. 3 – Биологическое разнообразие микроорганизмов, включая разнообразие типов энергетического обмена и источников углерода, п. 13 – Симбиотические микробные сообщества, в том числе микробиота человека и животных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и используются в научно-исследовательской деятельности кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий. Полученные материалы используются на теоретических и практических занятиях кафедры акушерства и гинекологии Института педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты работы нашли свое применение в практической деятельности клинико-диагностической лаборатории и гинекологическом отделении клиник федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, государственном бюджетном учреждении здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника №1 Промышленного района».

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 в научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, включая 3 публикации из журналов, входящих в международные базы данных.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Этиологические и эпидемиологические особенности рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК) ежегодно поражает около 138 миллионов пациенток во всем мире и является одним из самых распространённых заболеваний (3871 случай на 100 000 женщин ежегодно). Согласно исследованиям и анкетированию пациенток, страдающих данным заболеванием, РВВК сопровождается снижением качества жизни [83].

Вульвовагинальный кандидоз проявляется следующими симптомами: зуд (91,2% по результатам опроса болеющих пациентов), раздражение, жжение при мочеиспускании (68,3%), боль во время полового контакта (40,5%), покраснение в области влагалища, сухость влагалища (29,3%), трещины в районе вульвы и промежности, а также выделения из влагалища (55,6%) [136,150]. Последние описываются пациентами, как густые, белые, «творожистые». Этот факт обусловлен наличием дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Vieira-Baptista отмечает, что *Candida* попадает во влагалище из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, затем колонизирует его и связывается с эпителиальными клетками влагалища [91]. Однако следует учитывать, что в небольших титрах грибы рода *Candida* могут быть представителями комменсальной микробиоты слизистой оболочки влагалища и не участвовать в развитии патологического процесса [100]. Наиболее часто *Candida albicans* в микробиоте влагалища встречается во время беременности, во время менопаузального перехода, у женщин с отягощенным соматическим и гинекологическим анамнезом. *Candida albicans* – наиболее распространенный вид грибов, поражающих слизистую влагалища, за ним следуют *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida*

parapsilosis и *Candida guilliermondii*, которые также могут вызывать заболевание [87]. Недавние исследования с использованием модели инфекции на животных показали, что изоляты видов non-albicans *Candida* не всегда могут быть причиной воспаления влагалища. С другой стороны, имеются данные о достаточно высокой частоте вагинитов, связанных с *C. glabrata* [51].

Распространение видов рода *Candida* вызвано региональными различиями и зависит от социально-демографических условий. Исследование, проведенное в городе Мекка (Саудовская Аравия), показало, что 72% изолятов чаще всего были идентифицированы как *C. albicans*, за которыми следовали *C. glabrata* (16%), *C. tropicalis* (7%) и *C. krusei* (4%) [16]. По данным некоторых исследований *C. tropicalis* чаще всего преобладает в выделениях у женщин, проживающих в Ливане и ОАЭ, *C. parapsilosis* является наиболее распространенным видом в Кувейте, Египте и Турции. К примеру, выделяемая из клинического материала в последнее десятилетие *Candida auris*, все чаще регистрируется в арабских странах [109]. Исследования свидетельствуют, что инфекции, вызванные *Candida africana* чаще всего, встречались в Африке. Сто пятнадцать (40,6%) пациентов с кандидозом вызванным *C. africana* зафиксированы в семи африканских странах, а большинство случаев выявлялось у женщин Мадагаскара и Анголы [52]. Изучение циркулирующих штаммов, их устойчивости к различным препаратам поможет в понимании выбора стратегии использования препаратов для лечения ВВК и уменьшения числа их рецидивов.

Поиск и дифференциация видов рода *Candida* может быть выполнен на основе их плоидности. Жизненный цикл грибов рода *Candida* чередуется между диплофазой и гаплофазой. Плоидность некоторых представителей рода *Candida* была модифицирована для получения различных биомолекул, используемых для производства фармацевтической отрасли в промышленности. В недавнем исследовании изучили модифицированный АМФ, Клаванин А (CLAVMO), как один из немногих биорецепторов, способных дифференцировать молекулярный состав клеточной стенки *Candida* spp. Результаты показывают, что, например,

C. albicans и *C. tropicalis*, которые являются близкородственными видами, известными своей диплоидностью, показали более высокий импедиметрический отклик, чем гаплоидные виды *C. krusei* и *C. glabrata* [71].

Таким образом, несмотря на большое количество научных работ, посвященных проблемам кандидоза, возбудитель *Candida* spp. продолжает оставаться актуальной проблемой для женщин по всему миру, а причины рецидивирования вульвовагинального кандидоза остаются малоизученными. Особенно важным данный факт является в связи с двойственной природы грибов рода *Candida* с точки зрения участия их в качестве представителя микробиоты от комменсального микроорганизма до патогена, вызывающего острые и хронические процессы, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

1.2 Факторы риска рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

Факторами риска РВК являются прием антибиотиков, сексуальная активность, беременность, использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), неконтролируемый сахарный диабет, пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов [145]. Все вышеупомянутые факторы так или иначе изменяют вагинальный микробиом. К примеру, антибактериальная терапия считается наиболее частым фактором, запускающим механизм, который может провоцировать спорадические или рецидивирующие случаи ВК. Ряд авторов утверждают, что все классы антибиотиков способны изменять состав вагинальной микрофлоры, вызывая колонизацию слизистой оболочки половых органов дрожжами, приводящую к их активному размножению и появлению вирулентных свойств [117]. Также отмечено, что пациенты нередко сообщают о появлении или усилении симптомов в середине менструального цикла из-за повышенного уровня эстрогена с высоким содержанием гликогена, которые

находится в вагинальном эпителии, и служит потенциальным питательным субстратом для грибов рода *Candida* [28].

Известно, что во время беременности у пациенток вероятность возникновения ВВК на 6% выше по сравнению с небеременными женщинами [89]. Предполагается, что это вероятно связано с изменением состояния микробиоты влагалищного содержимого во время беременности. Исследования, проведенные в Мванзе (Танзания) выявляли рост *Candida* spp. во влагалищном отделяемом беременных у 197 (65,6%) женщин из 300. Среди полученных образцов *C. albicans* был наиболее часто встречаемым видом и был обнаружен у 125 63,4% пациенток, за которым следовали *C. tropicalis* и *C. glabrata*, которые были выявлены у 35 (17,8%) и 33 (16,8%) пациенток соответственно [88]. В Ливане проводилось похожее исследование. В нем приняли участие 258 беременных женщин с выделениями из половых путей в сроке 35–37 недель беременности. Среди находящихся под наблюдением и заполнивших специально разработанные анкеты женщин, 100 (39%) пациенток имели положительный результат определенных методом ПЦР на грибы рода *Candida*. Представители видов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei* были выделены у 42, 41 и 17% женщин соответственно. *C. albicans* был статистически значимо связан только с гестационным сахарным диабетом, в то время как *C. krusei* или *C. glabrata* имели значительные положительные ассоциации с другими осложнениями беременности [45].

Состояние микробиоты влагалища имеет важное значение для имплантации эмбрионов. Было замечено, что бактериальный вагиноз и кандидоз чаще встречаются у женщин с бесплодием и связаны с пониженной частотой зачатия [74]. К сожалению, распространенность ВВК высока среди беременных во всем мире. Так в Эфиопии проводилось исследование с целью определения распространенности, возможных факторов риска ВВК среди беременных женщин. Из 384 участников исследования у 96 (25%) пациенток были обнаружены грибы рода *Candida*. Факторами риска в данном исследовании были использование контрацептивов (ОР: 0,394; 95% ДИ = 0,20-0,74) и длительное применение

антибиотиков (OR: 0,393; 95% ДИ = 0,21-0,72) [81]. Другое исследование, проведенное в районе Хо в Гане, продемонстрировало, что распространенность ВВК среди участников исследования составила 30,7%. Было обнаружено, что *S. glabrata* является наиболее частой причиной ВВК среди беременных женщин. Без лечения вульвовагинальный кандидоз может привести к развитию хориоамнионита с последующим прерыванием беременности, преждевременными родами, рождению недоношенных детей и врожденной инфекцией новорожденного [80]. Рецидивирующий кандидоз опасен тем, что может передаваться от матери к ребёнку, что в свою очередь может привести к развитию у новорожденного пеленочного дерматита и орального кандидоза [85]. Исследование распространенности инфекций, передающихся половым путем, проведенное среди беременных женщин в регионе Западного побережья Гамбии, показало, что самым часто встречающимся патогенным агентом у женщин с патологическими выделениями из половых путей является *C. albicans* (31,8%) [83]. Анализ данных еще одного исследования выявил незначительную корреляцию между возникновением ВВК и демографическими показателями у наблюдаемых беременных женщин [46].

В настоящее время активно выясняется есть ли связь между патогенной и условно-патогенной вагинальной микробиотой и осложнениями, возникающими во время беременности, такими как, например, преждевременным разрывом плодных оболочек. Исследование, проведенное в больнице Сианьского университета Цзяотон, показало, что беременные женщины с нарушенной микробиотой влагалища имели более высокие показатели преждевременного разрыва плодных оболочек, чем женщины с нормальной микрофлорой. Другое исследование показало, что у женщин, родивших преждевременно, наблюдались значительно более низкие уровни количества *Lactobacillus crispatus* во влагалище и более высокие уровни BVAB1, *Sneathia amnii*, *Prevotella* spp. и девяти дополнительных таксонов микроорганизмов, что потенциально может увеличить риски развития патологий урогенитального тракта на фоне дисбиоза влагалища [42,

144]. Чтобы облегчить понимание патогенеза ВВК, возникающего во время беременности, была предпринята попытка создания животной модели генитальной инфекции *C. albicans* у беременных мышей. Авторы продемонстрировали, что ВВК у беременных мышей приводил к ряду неблагоприятных исходов беременности, которые были связаны нарушениями секреции IL-15 и его нижестоящих сигнальных путях [142]. В одном из опубликованных работ, включавшей результаты 15 исследований с участием 33 321 женщины, было показано, что нет существенной разницы в частоте преждевременных родов между женщинами с кандидозом и без него. Отношение шансов для самопроизвольных преждевременных родов составило 1,13 (95% доверительный интервал: 0,97–1,31; $I^2 = 0\%$), а для всех преждевременных родов — 1,04 (95% доверительный интервал: 0,79–1,35; $I^2 = 21\%$). В другом исследовании также не было обнаружено статистически значимого влияния кандидозной инфекции на вероятность преждевременных родов. Однако она была связана с повышенной вероятностью рождения детей с низкой массой тела [122].

Недавнее исследование, в котором изучалась противогрибковая активность амниотической жидкости (АЖ), в отношении клинических изолятов *C. albicans* и других видов рода *Candida*, показало, что АЖ, собранная у 23 беременных женщин, имели постоянную и значительную ингибирующую активность в отношении всех протестированных изолятов грибов рода *Candida*. Тем не менее, полное ингибирование роста всеми 23 испытанными образцами АЖ наблюдалось только в отношении *C. glabrata* [119]. Анализ эффективности терапии пробиотиком с лактобактериями показал, что его применение у беременных женщин с вагинальным кандидозом при приеме в течение 8 недель, а также влияет на улучшение эмоциональных и социальных параметров, определяющих качество жизни пациенток [23].

При анализе данных литературы установлено, что пациенты с коронавирусной инфекцией (COVID-19), подвержены риску заражения микозами, в том числе с их генерализацией и развитием, например, кандидемии. Есть

исследования, подтвердившие, что коронавирус вызывает осложнения инвазивных дрожжевых инфекций [121]. Недавние исследования показали, что у пациентов с COVID-19 наблюдалась ослабленная активация CD-80 моноцитами и снижение секреции IL-6, TNF, IL-1 α , и IL-1 β по отношению к *C. albicans*. В этой работе авторы привели некоторые характеристики иммунного ответа у пациентов, больных COVID-19 в критическом состоянии, и доказывает предрасположенность к инфекции *C. albicans* [37]. Так статья, в которой собраны данные о пациентах с тяжелой формой коронавирусной инфекции в мексиканской больнице, продемонстрировала связь между *C. auris* и COVID-19. Доподлинно неизвестно, как происходит заражение грибом, но летальность случаев, при ассоциированным с COVID-19 инфекцией *C. auris*, была высокой, пять из шести пациентов умерли, находясь на противогрибковом лечении [56].

Однако другие штаммы также негативно сказываются на здоровье пациентов, страдающих пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией. Одно исследование показало, что распространенность системного кандидоза составила 14,4%, а основными выделенными видами были *C. albicans* и *C. parapsilosis*.

Утверждают, что возникновение смертельной комбинации инфекций обусловлено клиническими факторами, такие как длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, центральные венозные катетеры и использование антибиотиков широкого спектра действия. Несмотря на заметную иммунную дисрегуляцию при COVID-19, не было замечено никаких дефектов в иммунных клетках, которые сильно необходимы для иммунитета к *Candida* spp. Так, сообщалось о пяти случаях кандидемии у взрослых пациентов. Все пять человек были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, им был установлен центральный венозный катетер (ЦВК) в начале кандидемии, и они получали терапию антибиотиками широкого спектра действия [49, 19, 22].

Исследования ассоциации всего генома начали раскрывать некоторые генетические детерминанты восприимчивости к колонизации грибами рода *Candida* и вероятности развития РВВК. Последние исследования с использованием

секвенирования РНК демонстрируют, что РВВК не полностью обусловлен произвольным переключением *C. albicans* с комменсала на патоген. Одну из ключевых ролей играет способность представителей рода *Lactobacillus* ингибировать образование биопленки *C. albicans* и экспрессию генов, связанных с биопленкой [40].

Однако известно, что самодиагностика, самолечение или неоптимальная диагностика без клинических обследований часто приводят к хроническим вульвовагинальным состояниям. Исследование, проведенное в отделении акушерской гинекологии Университетской больницы Кокоди и в Институте Пастера Кот-д'Ивуара, показало, что уровень образования, история инфекций, передающихся половым путем, тип используемого нижнего белья, частота личной гигиены и тип продукта, используемого для ее проведения, были связаны с возникновением РВВК [132].

Также в недавнем исследовании утверждают, что пациентки с non-*albicans Candida* ассоциированным вульвовагинитом были более склонны к повторным посещениям по поводу рецидивирующих инфекций в сравнении с женщинами, у которых был вульвовагинит вызванный *C. albicans* (66% против 34%). Женщины с множественными рецидивами были моложе, имели более низкий индекс массы тела и одобряли более частое использование пробиотиков [103].

1.3 Биологические особенности грибов рода *Candida* при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе

Клеточная стенка грибов рода *Candida* является структурой с высокой пластичностью, которая ограждает клетку от различных стрессов, особенно от осмотических изменений. Она способствует взаимодействию с внешней средой, так как некоторые ее белки являются адгезинами и рецепторами [104]. Строение клеточной стенки играет важную роль в формировании биопленки, образованной

Candida spp. Следовательно, как белки клеточной стенки, такие как *Hwp1*, *Als1* и *Als2*, *Sun41*, важны для понимания процессов адгезии и образования биопленки [30].

Считают, что клеточная стенка клетки грибов рода *Candida* представляет собой ключевой фактор в модели хозяин-захватчик. Полисахариды клеточной стенки являются модификаторами биологического ответа и молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенами, и факторами вирулентности. Рецепторы распознавания образов зародышевой линии воспринимают гликаны, которые участвуют в передаче сигналов клетками иммунной системы. Наиболее распространенные антигенные структуры клеточной стенки видов рода *Candida* – это β -глюкан, α - и β -маннаны, глюкоманнан и другие иммуногенные полисахариды [62,112]. Недавние исследования продемонстрировали, что глюкан и гликоген могут образовывать макромолекулярные соединения, которые связывают внутриклеточный гликоген с β -(1-3,1-6)-глюканом клеточной стенки. Этот комплекс, глюкан-гликоген, присутствовал в *C. dubliniensis*, *Candida haemulonii* и *C. auris*, но не присутствовал в *C. glabrata* или *C. albicans* гифальный глюкан. Данные результаты показывают, что глюкан и гликоген образуют новый макромолекулярный комплекс в клеточной стенке *C. albicans* и других видов рода *Candida* [69, 38].

В настоящее время установлено, что *C. albicans* наиболее часто ассоциируется с образованием биопленок у пациентов с ослабленным иммунитетом, и это является одним из основных факторов вирулентности при кандидозе [47]. Биопленка представляет собой плотно упакованные сообщества клеток, которые могут расти как на абиотических, так и на биотических субстратах, в том числе имплантированные медицинские устройства и поверхности слизистых оболочек. Эти биопленки чрезвычайно трудно эрадикаровать, они устойчивы к обычному противогрибковому лечению и приводят к высоким показателям заболеваемости и смертности. Так как при образовании биопленки везикулы с особыми свойствами ограничивают лекарственную устойчивость [90, 86]. Также

известно, что образование биопленки и продуцирование фосфолипазы больше свойственно для изолятов *Candida* spp. А изоляты *C. albicans* обладают более высокой способностью образовывать зародышевые трубки, то есть склоны к фенотипическим переключениям. Все это является важным фактором вирулентности для острых и рецидивирующих случаев ВВК [94]. Однако, считается, что способность образовывать биопленки зависит от места заражения, вовлеченных видов и штаммов, а также от микросреды, в которой развивается инфекция. Исследование показало, что в зависимости от среды штамм *C. tropicalis* образовывал разные по характеристикам биопленки. Так, клетки биопленки *C. tropicalis* были неспособны образовывать твердые биопленки на дне 12-луночных полистирольных пластин. Однако на платформе на основе силикона Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI 1640), дрожжевая азотная основа (YNB) + 1% глюкозы и синтетическая среда для мочи смогли вызвать сильный рост биопленки. В отличие от *C. albicans*, штамм *C. tropicalis* с делецией *ROB1*, не вызывал значительного снижения образования биопленки, что позволяет предположить, что цепи регуляции биопленки у двух видов расходятся [151].

Также известно, что существует связь между концентрацией кислорода и способностью образовывать биопленки грибами рода *Candida*. Результаты исследования показали, что *C. albicans* образует биопленку большего размера в аэробных условиях, тогда как *C. tropicalis* выбирает микроаэрофильные условия для образования зрелых биопленок. Это исследование доказывает, что для различных штаммов грибов рода *Candida* считается благоприятной различная концентрация кислорода [126].

Одним из факторов вирулентности является экспрессия генов. В одном исследовании был проведен анализ изменений в экспрессии генов, кодирующих ферменты, участвующие в биосинтезе цепей гликозаминогликанов (GAGs), после присоединения дрожжей *Candida* к клеточным линиям кожи. Результаты показали, что взаимодействие между дрожжами и клетками кожи индуцировало следующие изменения в генах, участвующих в биосинтезе гепарансульфата и

хондроитинсульфата: снижение уровня *CHPF* в кератиноцитах и снижение уровня *EXT1*, *EXT2*, *CHSY3*, и *CHPF* в фибробластах. Таким образом, взаимодействие между дрожжами и клетками кожи может влиять на сродство к связыванию цепей GAG, скорее всего изменяя их способность функционировать в качестве рецепторов для патогенов и играя важную роль в ключевой стадии в начале инфекции [54].

В другом исследовании изучали влияние на рост *C. albicans*, образование эргостерола и биопленки альтернативного антибиотикам лекарственного препарата такому как холодная атмосферная плазма (САР). Было исследовано ожидаемое критическое воздействие САР на экспрессию *HSP90* в качестве мишени противогрибковой терапии. Экспрессия *HSP90* как у *C. albicans* ATCC 10231, так и у *C. albicans* PFCC 9362 подавлялась. Таким образом, воздействие САР индуцирует внутриклеточные АФК, которые могут вызывать повреждение мембран и гибель клеток у *C. albicans* [41].

Также утверждают, что динамические колебания экспрессии генов *C. albicans* во время симбиотической колонизации нужны для формирования иммунитета хозяина против диссеминированной инфекции, хотя этот грибок использует различные транскрипционные и морфологические программы для адаптации к хозяину, но как конкретно гетерогенность влияет на иммуногенность, остается неясным [131].

В настоящее время флуконазол является стандартным лечением острого вульвовагинального кандидоза. Он показывает хорошие результаты против большинства изолятов грибов рода *Candida*, однако показатель резистентности этого препарата к *Candida* spp. указывает на необходимость проведения тестирования на чувствительность к противогрибковым препаратам и альтернативной лекарственной терапии [75]. На устойчивость к флуконазолу у видов рода *Candida* и рецидиве РВБК отдельно и одновременно влияет мутация гена *ERG11*, экспрессия гена *ERG11* и содержание эргостерола в плазматической мембране [20]. Недавнее исследование продемонстрировало, что резистентность к

флуконазолу у штаммов *C. albicans* встречалась редко. Виды *Candida non-albicans* демонстрировали более высокие показатели устойчивости к флуконазолу (30%). Изоляты *C. krusei* и *C. glabrata* показали более низкие МИК, чем большинство штаммов, в отношении и флуцитозина (1 мг/л) [67]. Также против *C. glabrata* может быть эффективна комбинация каспофунгина и флуконазола или вориконазол. Для *C. glabrata* метод минимальной ингибирующей концентрация показал синергизм каспофунгина-флуконазола и каспофунгина-вориконазола в отношении как 11/15 (73%) изолятов через 24 часа, так и 10/15 (67%) и 14/15 (93%) изолятов через 48 часов, соответственно [99]. Также одним из новейших соединений для лечения РВВК является отесеконазол. Отесеконазол – это пероральный селективный ингибитор грибковой ланостеролдеметилазы (*CYP51*, фермент, необходимый для роста грибов). Исследование, проведенное в США, показывает, что для участников с РВВК отесеконазол являлся безопасным и эффективным средством при лечении и профилактике рецидивирующих острых эпизодов ВВК и не уступал стандартному лечению ВВК флуконазолу [106, 84, 82].

Что касается одного из новейших возбудителей вульвовагинального кандидоза, такого как *C. africana*, то результаты тестирования на чувствительность показали, что один изолят *C. africana* устойчив как к клотримазолу, так и к флуконазолу, а один показал пониженную чувствительность к итраконазолу [115].

Таким образом, *Candida spp.* – обладает целым рядом факторов патогенности и характеризуется достаточно высокой устойчивостью к противогрибковым препаратам. Несмотря на все накопленные научные данные, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз остается глобальной проблемой и требует поиска новых подходов к диагностике и терапии данной патологии. Переоценка роли микробиоты в развитии кандидоза может стать одним из главных факторов, предотвращающих распространение и рецидивирование кандидозной инфекции.

1.4 Лечение и профилактика рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

Появление новых возбудителей, повышение уровня резистентности к противогрибковым препаратам у *Candida spp.* и некоторые ограничения местной терапии при лечении ВВК мотивируют разработку и создание новых подходов в лечении кандидоза. Последние исследования показывают, что исключительно высокая доля изолятов *C. albicans* оказалась устойчива к флуконазолу (80,1%) и итраконазолу (58,8%) [102]. Необходим поиск новых мишеней для лекарственных средств, в том числе и на основе соединений природного происхождения. Можно использовать принципы терапии сигнальной трансдукции путем влияния на протеинфосфатазы, так как эти ферменты выполняют важные физиологические функции у грибов рода *Candida*. Известно, что *C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. dubliniensis* обладают самым большим арсеналом протеинфосфатаз. Увеличение фосфатома происходит из-за повторных дубликаций генов. Что касается лекарств природного происхождения, то метанольный экстракт из видов растений *Mitracarpus frigidus* (Willd. Ex Reem Schult.) K. Schum (MFM) продемонстрировал потенциальную противогрибковую активность против кандидозной инфекции. Результаты показывают, значительное уменьшение вульвовагинальной кандидозной нагрузки после использования MFM хитозановым гелем. Другие исследования показали, что применение наноэмульсий, которые содержат эфирные масла эвкалипта или лемонграсса, могут стать альтернативой для разработки принципиально новой терапии для лечения ВВК [63,73,76]. Также в качестве природных соединений используют части *Gallesia integrifolia*. Листья *G.integrifolia* содержат 3,5-дителигексанол-5,5-диоксид (40,93%), цветки – этиловый эфир метионина (46,78%), а плоды – 2,8-дителианонан (54,01%). Результаты исследования показали, что эфирное масло цветов более эффективно подавляло *Candida spp.* Эфирные масла листьев и цветов были аналогичны флуконазолу в отношении *C. albicans*. Эфирные масла цветов и плодов были аналогичны флуконазолу в отношении *C. tropicalis* [21].

Эффективным средством для борьбы с инфекцией и местной терапии могут быть применяемые антисептики, например, октенидин (ОКТ). Результаты исследования продемонстрировали, что даже в присутствии высокой органической нагрузки чистый ОКТ при 0,05% и времени контакта 30 с был полностью эффективен для штаммов *C. albicans* и *C. glabrata* (основными возбудителями ВВК), при этом кинетика роста указывала на активность, зависящую от времени и концентрации [72].

В связи с расхожими требованиями и нормами, используемыми при регистрации растительного сырья, не всегда имеется возможность подбора точной дозы и длительности курса растительной противогрибковой терапии, кроме того, необходимо принимать во внимание, что травы могут иметь высокий аллергический фон и низкую доказательную базу. В связи с этим необходим поиск новых подходов к лечению РВВК, основанный на укреплении и восстановлении микробиоты благодаря пребиотическим и пробиотическим препаратам.

Для лечения сложных форм ВВК и РВВК используют смесь лактобацилл в сочетании с лактоферрином. В недавнем исследовании продемонстрировали, что лечение с использованием данных препаратов является безопасным и эффективным адьювантным подходом для значительного уменьшения симптомов и рецидивов ВВК. Утверждают, что пробиотики, а именно лактобациллы, такие как *Limosilactobacillus reuteri*, могут быть действенным решением для терапии кандидоза.

Как показывают исследования, нет различий в методах лечения, а именно вагинальном, комбинированном или пероральном методе. Результаты показали, эффективность лечения была одинаковой во всех трех триместрах, в том числе и в аспекте рецидива ВВК. Однако местное лечение ВВК имеет преимущества по сравнению с пероральной терапией, включая низкую частоту побочных эффектов, безопасное применение во время беременности и грудного вскармливания [105].

При частом использовании антибиотиков, глюкокортикоидов и противогрибковых препаратов, виды рода *Candida* могут приобретать

устойчивость к антимикотикам. Часть авторов использующие пробиотики в качестве поддерживающей терапии считают, что это предотвращает рецидив ВВК [114].

В недавнем исследовании, целью которого было изучение характеристик лактобацилл, был проанализирован 41 штамм. Лактобациллы были идентифицированы в 58% мазков с преобладанием *Lactobacillus crispatus* (48%), за которыми следовали *L. jensenii* (21%), *L. rhamnosus* (14%), *Limosilactobacillus fermentum* (10%) и *L. gasseri* (7%). Самая высокая антибактериальная активность была определена для *L. fermentum* и *L. rhamnosus*. Сильная анти-кандидозная активность наблюдалась у штаммов *L. crispatus*, *L. fermentum* и *L. rhamnosus*. Таким образом, это доказывает потенциальную эффективность при лечении и профилактике вульвовагинальных инфекций, в том числе и ВВК, и РВВК [74]. Лактобациллы являются наиболее часто выделяемыми микроорганизмами из влагалища здорового человека, к ним относятся *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus jensenii*. Эксперименты показывают, что различные штаммы представителей семейства Lactobacillaceae уменьшают количество вредных бактерий, поддерживая кислую среду, подавляя иммунный ответ, чтобы восстановить микроэкологию влагалища. Однако их использование применимо для профилактики и недостаточно для лечения. Поэтому лактобациллы широко используются в качестве одной из альтернатив для профилактики рецидивирующего вагинита и восстановления вагинальной экосистемы. Кроме того, эффективность отдельных представителей семейства Lactobacillaceae в качестве профилактики также была доказана при длительном применении. [155,33]. В одном из недавних исследований было оценены на экспериментальной модели на мышах антимикробные свойства различных штаммов лактобацилл (*L. reuteri* CRL1324 или *L. rhamnosus* CRL1332) *in vitro* против одиннадцати вагинальных клинических изолятов грибов рода *Candida*. Результаты показали, что выбранные штаммы лактобацилл ингибируют рост по меньшей мере одного штамма *Candida* spp. Ингибирование происходило в

основном за счет действия органических кислот. Таким образом, лактобациллы проявляли антимикробное действие *in vitro* и *in vivo* на представителей рода *Candida*, что показывает, что они могут быть многообещающими кандидатами для защиты от ВВК [98]. Еще одно исследование на мышах продемонстрировало, что комбинированная обработка нейтральными *L. crispatus* и *L. fermentum* эффективно подавляло размножение *C. albicans* на мышинной модели вульвовагинального кандидоза *in vivo* [66]. Другое исследование также показало, что 15 из 20 штаммов представителей семейства Lactobacillaceae оказывали ингибирующее действие на *C. albicans*. Биосурфактанты проявляли активность, снижающую поверхностное натяжение, с наилучшим значением, полученным для *Lactobacillus gasseri* 1. *Lacticaseibacillus rhamnosus* ATCC 9595, *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 и *Lacticaseibacillus paracasei* 11 продуцировали биосурфактанты, которые снижали адгезию *C. albicans* и нарушали образование биопленки [65]. Что касается штамма *Lacticaseibacillus rhamnosus*, что он обладает высоким пробиотическим потенциалом. Исследование показывает, что штамм проявлял широкий спектр антагонистической активности в отношении вагинальных патогенов; способность к адгезии как к вагинальным клеткам VK2 / E6E7, так и к клеткам кишечного Caco-2; противовоспалительная и антиоксидантная активность, что указывает на его пробиотические свойства. Следовательно, штамм *L. rhamnosus* ТОМ 22.8 может быть предложен в качестве ценного перорального и/или вагинального средства для лечения дисбактериоза влагалища [96].

В другом исследовании изучались характеристики (H_2O_2 , производство биопленки и антимикробных веществ) штаммов лактобацилл на предмет их двойственной активности в отношении патогенов урогенитального тракта. Все штаммы обладали хорошими антимикробными характеристиками, в частности бесклеточные супернатанты 10 штаммов проявляли антибактериальную активность в отношении бактерий, а также *Candida* spp. Более того, эти 10 штаммов были отличными продуцентами биопленки [133].

В настоящее время пероральный и вагинальный способы использования пробиотиков постоянно обсуждается относительно преследуемых клинических эффектов, но пероральный путь используется и изучается чаще, несмотря на необходимость дальнейшего переноса в место колонизации. В недавнем исследовании сравнивали эффективность двух методов. Вводимые вагинальные дозы пробиотиков были аналогичны протоколам приема пероральных пробиотиков, варьируя от $\geq 10^7$ КОЕ/сут до $2,5 \times 10^{10}$ КОЕ/сут, но сильно варьировались в зависимости от продолжительности лечения. В итоге была достигнута умеренная модуляция вагинальной микробиоты; относительное обилие аномальной микробиоты уменьшилось, а количество видов лактобацилл увеличилось [79,101].

1.5 Взаимосвязь микробиоты кишечника и влагалища

Однако существуют и другие исследования, утверждающие, что пробиотики гораздо эффективнее при профилактике и лечении бактериального вагиноза, чем для вульвовагинального кандидоза. Так в одном исследовании показали, что все 22 вагинальных пробиотика, оцененных в 34 исследованиях, содержали штаммы лактобацилл, а некоторые содержали дополнительные активные ингредиенты. Ни в одном из исследований не сообщалось о каких-либо серьезных проблемах с безопасностью. Вагинальное обнаружение пробиотических штаммов никогда не было продолжительным после периода введения, что позволяет предположить, что они не колонизировали влагалище [135]. Другие авторы утверждают, что несмотря на растущий маркетинг пробиотиков для лечения вульвовагинального кандидоза и профилактики преждевременных родов, убедительных доказательств, демонстрирующих благоприятный эффект, недостаточно. Кроме того, в различных исследованиях наблюдалась значительная неоднородность с точки зрения способа

введения, штамма/ов принятого пробиотика и продолжительности использования пробиотика [27]. Взаимосвязь микробиоты кишечника и влагалища

Всё большее количество исследований доказывает влияние микробиоты кишечника на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую, эндокринно-метаболическую и др. [81]. Но в последние годы особое внимание уделяется изучению взаимосвязи микробиоты кишечника и влагалища. Микробиом кишечника, считающийся эндокринным органом, играет решающую роль в репродуктивной эндокринной системе, взаимодействуя с такими гормонами, как эстроген и андрогены. К примеру, в исследовании Liu L. и др. отметили, что изменения в микробиоте кишечника влияют также на развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) наряду с нарушением выработки антимикробных пептидов (АМП) и липидного обмена [78]. Ведь всё больше исследований показывают, что кишечная микрофлора участвует в биосинтезе и метаболизме половых гормонов [157]. Дисбаланс в составе микробиоты кишечника способен привести к различным гинекологическим заболеваниям. [29]. Дисбиоз и воспаление снижают активность β -глюкуронидазы, что изменяет активацию эстрогеновых рецепторов, вызывая патологическое состояние с низким уровнем эстрогена [39]. Это в свою очередь приводит к заболеваниям, связанным с эстрогенами, таким как гинекологические раковые заболевания, климактерический синдром и т.д. [57]. Состав микробиома кишечника был изучен при различных женских патологиях и было обнаружено, что при раке молочной железы количество Clostridiales было увеличено, в то время как при раке шейки матки количество *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Dialister* было увеличено, но количество *Bacteroides*, *Alistipes* и представителей Lachnospiraceae было снижено. При раке яичников численность *Prevotella* была увеличена [118]. Таким образом кишечная микробиота влияет на развитие различных карцином (раковых опухолей) через иммунорегуляцию [143]. В работе Ну Х. И др. продемонстрировали, что дисбиоз микробиоты кишечника способствовал прогрессированию эпителиального рак

яичников, активируя передачу сигналов Nf , опосредованную сигналом $\text{TLR4/NF-}\kappa\text{B}$ [58]

Одним из широко распространенных в наши дни гинекологических заболеваний является эндометриоз. Им страдают 10% женщин в возрасте от 15 до 49 лет в США [31]. Это хроническое и тяжело протекающее заболевание, этиология которого недостаточно изучена. Известно, что на развитие эндометриоза влияют метаболизм эстрогенов и воспаление. [111]. Кишечные микробиоты принимают непосредственное участие в метаболизме эстрогенов и влияют на их уровень [127]. Также дисбиоз микробиоты кишечника приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, нарушению иммунного контроля и изменению профиля иммунных клеток, что может способствовать патогенезу эндометриоза [68]. Однако и эндометриоз может вызывать изменения микробиоты. Изменения состава микрофлоры у женщин с эндометриозом характеризуются отсутствием микроорганизмов рода *Atopobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышением количества *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладанием кишечной микробиоты *Escherichia* и *Shigella* [11]. Так, в исследовании Huang L. была включена 41 женщина (контрольная группа, $n = 20$; с эндометриозом, $n = 21$), и было собрано 122 хорошо подобранных образца, полученных из кала, цервикальной слизи и перитонеальной жидкости, для изучения природы микробиома пациенток с эндометриозом. Было обнаружено, что у пациенток с эндометриозом наблюдаются отличные от контрольной группы микробные сообщества с уменьшением количества защитных микробов в кале [59]. В другом исследовании, в котором приняли участие 66 пациенток с эндометриозом, выявили 12 бактерий, принадлежащих к классам Bacilli, Bacteroidia, Clostridia, Coriobacteriia и Gammaproteobacteria, значительно различалось у пациентов контрольной группы и пациентов без диагноза [123]. Также дисбаланс в микробиоме кишечника может быть косвенным фактором развития рака эндометрия [77]. Однако имеются исследования, которые показывают противоречивые результаты и указывают на то, что необходимо дальнейшее изучение этой взаимосвязи [29]. Хотя большинство

исследований подтвердили связь между изменением микробного состава кишечника и этими репродуктивными заболеваниями, лишь немногие предположили причинно-следственную связь [32]. Таким образом, связь эндометриоза и микробиоты кишечника требует дополнительного изучения, особенно механизм этой связи [139].

Также существует связь микробиома кишечника с синдромом поликистозных яичников, гинекологическими онкологическими заболеваниями и бесплодием, хотя в исследованиях отсутствует согласованность и консенсус из-за различий в дизайне исследований и используемых протоколов [95]. Так, например, большинство текущих исследований микробиоты при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) по-прежнему остаются на уровне демонстрации взаимосвязи в человеческой популяции [50]. Несмотря на это, в работе Zou Y продемонстрировали, что альфа-разнообразие кишечной микробиоты и относительная численность бактерий семейства *Bacteroidaceae* у женщин с синдромом поликистозных яичников изменены [158]. Также упоминаются специфических изменения в вирусном разнообразии, таксономическом и функциональном составе кишечного микробиота у пациентов с СПКЯ [60]. Микробиом кишечника и влагалища у пациенток с СПКЯ показали значительные изменения в структуре и функциях по сравнению с контрольными группами [140,25]. Исследования выявили снижение разнообразия и измененный состав микробиоты, что связано с воспалением, инсулинорезистентностью и нарушениями метаболизма [154]. Также обнаружено, что кишечные микробы могут влиять на развитие СПКЯ через изменения в метаболомах сыворотки крови и гормональной сигнализации [34,148]. Даже при лечении СПКЯ нарингенином могут наблюдаться изменения в составе микробиоты толстой кишки, чем и обуславливается лечебное действие вещества [146].

Исследование непосредственно взаимосвязи между вагинальной и кишечной микробиотой среди 35 женщин в пременопаузе и 35 женщин в постменопаузе, их связи с половыми гормонами и способностью продуцировать продемонстрировало

значительно меньше лактобацилл и много неоптимальных видов, в то время как в микробиоте кишечника таких возрастных различий выявлено не было [153]. Другая работа, изучавшая микробиом влагалища и кишечника беременных и небеременных женщин в возрасте более до и после 35 лет, показала значительные отличия в микробиоте влагалища и кишечника женщин старше 35 лет, вероятно связанных с повышенным риском осложнений [125]. Также о тесной связи микробиоты кишечника и влагалища свидетельствует исследование, в котором сравнивался состав этих микробиот при склерозирующем лишае (СКЛ). Анализ выявил более высокое относительное содержание рода *Streptococcus* в микробиоте нижних отделов влагалища и содержание представителей типа *Euryarchaeota* в микробиоте кишечника у женщин с СКЛ по сравнению с контрольной группой [120]. Похожее исследование среди девочек пубертатного возраста, страдающих склерозирующим лишаем вульвы (СКВ), также показал потенциальную связь между дисбиозом кожи и кишечника и воспалением вульвы у детей [108]. У пациентов с гиперактивным мочевым пузырем (ГМП) также прослеживается взаимосвязь между микробиомом кишечника, влагалища и мочи. Бактериальное разнообразие снижено по сравнению у пациентов с ГМП [125]. Однако у женщин в постменопаузе с остеопорозом бактериальный состав напротив был повышен и изменения в минеральной плотности костной ткани коррелируют с изменениями вагинальной и кишечной микробиоте [147]. Но результаты исследования взаимосвязи кишечно-вагинальной микробиоты у бесплодных женщин показали, что микробиота кишечника оказала незначительное влияние на микробиоту влагалища. Дисбиоз кишечника и вагинальный эубиоз наблюдались у бесплодных женщин, в то время как в контрольной группе (11 фертильных женщин) наблюдалась противоположная тенденция [93].

Также сообщается, что во время беременности наряду с вагинальной микрофлорой меняется и кишечная. В первом семестре микробиота кишечника такая же, как и не беременных, но к третьему семестру увеличивается количество *Actionbacteria*, выявляемая у людей с избыточной массой тела [10]. Так как

существует корреляция между составом вагинальной микрофлоры и осложнения во время беременности, то установление факта, что бактерии влагалища и кишечника представляют одну и ту же популяцию, является важным шагом для будущих исследований [15]. О прямой взаимосвязи воспалительных заболеваний ЖКТ на микробный состав микрофлоры влагалища говорится в статье Ахметовой М.Ю. и др. У 10% девочек с воспалительными заболеваниями ЖКТ был выявлен воспалительный процесс в нижнем отделе генитального тракта. У 23,3% из них были нарушения менструального цикла, а *L.crispatus* обнаруживался в 100% случаев обильных менструаций и в 75% случаев у группы контроля [17]. В свою очередь клинические и доклинические исследования показывают, что нарушения кишечной микрофлоры приводят к различным воспалительным гинекологическим заболеваниям [5]. Так как колонизация влагалища микроорганизмами кишечной группы может предрасполагать к развитию инфекционного процесса [7]. Также были выявлены различия в составе кишечной и вагинальной микробиоты у женщин с инфекционно-воспалительными осложнениями после родов и у женщин с нормальным послеродовым периодом. У женщин с осложнениями в вагинальной микробиоте чаще обнаруживались *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* и реже *Lactobacillus* spp., а в кишечной микробиоте реже встречались *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides* по сравнению с женщинами без осложнений [9]. Однако были проведены исследования, где выявили, что беременность и сопутствующая изменчивость микробиоты влагалища приводят к дисбиозу кишечника у 100 % беременных. В 64,5 % случаев была диагностирована I степень, у 26,5 — II и у 9 % — III степень дисбиоза [3].

1.6 Действие инулина на микробиоту

Инулин – полисахарид, состоящий из молекул фруктозы, связанных β -1,2-гликозидной связью. А также это один из ферментируемых пищевых волокон,

которые не усваиваются организмом и могут улучшать метаболические функции, регулируя микрофлору кишечника. И их потребление обычно ассоциируется с улучшением здоровья мышей и людей [35]. Так, в ходе двухнедельного исследования оценивали влияние диеты, содержащей большое количество инулина (среднее потребление инулина 15 г/день), на микробиом кишечника. Отмечено трехкратное увеличение количества бактерий рода *Bifidobacterium* и тенденция к снижению количества бактерий семейства *Oxalobacteraceae* [17]. Результаты анализа D-фруктозы (структурной основы инулина) показали их влияние на рост 38 полезных и 42 патогенных бактерий [6]. В исследованиях на мышах, где изучали влияние инулина в развитие гиперурикемии, было обнаружено, что лечение инулином уменьшало воспаление и восстанавливала эпителиальный барьер кишечника, о чем свидетельствовали повышенные уровни кишечных белков TJ (плотного соединения) [52]. Другая работа, в которой также проводились опыты с мышами, продемонстрировала, что фруктан инулинового ряда регулирует кишечный микробиом, увеличивая количества бактерий, продуцирующих SCFA, особенно родов *Akkermansia* и *Candidatus Saccharimonas*, что привело к увеличению концентрации ацетата в фекалиях и сыворотке крови [80]. Исследование экспрессии генов у бактерий *Lactobacillus plantarum*, которые являются важными представителями вагинальной микробиоты, указали на потенциальные пути регулирования микробиоты посредством добавления инулина, так как инулин не приводит к увеличению бактерий, что важно при разработке методов профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде [14]. Инулин эффективен и безопасен, поэтому его используют в качестве пищевых волокон в молочных смесях, обеспечивая, увеличение бифидогенной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте [18]. Безопасность инулина подтверждается тем фактом, что его широко используют в промышленности в том числе и как пробиотик [7]. Также инулин эффективен в комбинации с другими веществами. Например, хорошо изучена комбинация бифидобактерий или лактобацилл с фруктоолигосахаридами, инулином и

олигофруктозой. Синбиотическая комбинация проявляет синергетический эффект, подавляя рост патогенных и усиливая рост полезных микроорганизмов [13]. Для коррекции различных железодефицитных состояний также используют инулин в качестве симбиотиков, так как он увеличивает количества *Bifidobacteria*, уменьшает *Enterobacteriaceae* и некоторых специфических энтеропатогенов (например, патогенной кишечной палочки), а также понижается уровень кальпротектина в фекалиях, что свидетельствует о снижении воспаления кишечника [16].

Все большее количество статей посвящают изучению лечения инулином различных заболеваний ЖКТ как у животных, так и у людей. Так, в ходе тематического исследования, где оценивали механизм лечения инулином колик у азиатского слона, выяснили, что "инулиновая микробиота", полученная от слонов после лечения, может способствовать пролиферации клеток кишечника, увеличивать использование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), поддерживать кишечный барьер и уменьшать воспаление [26]. У мышей анализ фекальной микробиоты после добавления в питания инулина из корня цикория показали положительный эффект в борьбе с дисбиозом кишечника, вызванный хроническим стрессом [124]. Благоприятное влияние на кишечный микробиом, в частности, обусловлен повышением содержания продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, как говорится в исследовании Yang Z. и др. [149]. Еще одно проведенное исследование на мышах самцах с ожирением показала, что рацион питания, в котором присутствует 3%-инулин, значительно снизил массу тела, отложение жира и уровень глюкозы в крови натощак. Кроме того, у мышей, получавших инулин, произошли значительные изменения в структуре микробиоты кишки, регулируя липидный обмен [149]. Инулин способствует восстановлению разнообразия кишечной микробиоты и, соответственно, увеличивали относительное количество бифидобактерий, лактобактерий и лактоспирантных [138]. Еще одно исследование было проведено на новорожденных телятах. Оценивали в том числе выделения и идентификация микрофлоры желудочно-

кишечного тракта на фоне использования синбиотика с инулином. Результаты продемонстрировали повышение колонизационной резистентности облигатной резидентной микрофлоры, что позволяет ей в полной мере проявлять свои биологические свойства, в том числе антагонизм по отношению к транзитной патогенной и условно-патогенной микрофлоре.

Так как кишечная и вагинальная микробиоты связаны, то при лечении дисбаланса вагинальной микробиома также применяют инулин. К примеру, основным источником уропатогенных бактерии, которые могут проникать в эпителий влагалища, является кишечная микробиота [110]. Было выяснено, что лекарство с пробиотиком инулина сначала избирательно убивает патогенные бактерии, а затем способствует размножению полезных бактерий во влагалище [141]. В качестве пробиотиков при лечении кандидозного дисбиоза у детей также используется инулин, который приносит пользу организму благодаря стимуляции избирательного роста или активности некоторых микробов [12]. В одном исследовании изучали эффективность и переносимость антибактериальной терапии у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) на фоне применения фиксированной комбинации масляной кислоты и инулина в качестве адъювантной терапии. Результаты показали, что лечение дает лучшую переносимость данного вида лечения, предупреждает нарастание симптомов идиопатической антибиотикоассоциированной диареи, увеличивает эффективность эрадикации возбудителя и способствует нормализации влагалищной микробиоты [4]. Также инулин, как пребиотик, совместно с пробиотиком *Lactobacillus rhamnosus* G, оказывает благотворное влияние на депрессию, тревогу и воспаление, что показало исследование у пациентов с ишемической болезнью сердца. Пробиотики, такие как лактобациллы, вырабатывают молочную кислоту, которая снижает рН влагалища, предотвращая рост патогенных бактерий [2]. Однако вместе с доказанным положительным влиянием инулина на микробиоту кишечника, абсорбцию кальция, магния и цинка, появляются данные о его негативном влиянии на обеспеченность витамином E [8].

Также сообщалось о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с потреблением инулина, таких как желудочно-кишечные симптомы у людей и обострение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у мышей [128]. Возможная причина такого результата в том, что существует варибельность рецепторов из-за различий в использовании углеводов кишечной микробиотой. *Bifidobacterium* и *Bacteroides* — это мощные бактерии, утилизирующие углеводы, и их соотношение тесно связано с использованием пребиотиков [152].

Таким образом, можно сделать заключение, что существует несколько альтернативных методов терапии ВВК, основанных на воздействии препаратов, содержащих растительное сырье или штаммы лактобацилл на свойства *Candida* spp. Однако применение лактобацилл в острую фазу течения кандидоза приводит к ухудшению клинической картины и субъективных симптомов и соответственно данный метод может применяться исключительно в период ремиссии. Остается открытым вопрос о роли пребиотических препаратов на течение ВВК и микробиоценоз слизистых оболочек влагалища. Остается неопределенной роль других представителей микробиоты влагалища и смежных с урогенитальным трактом локусов микробиологического сообщества на развитие РВКК.

В заключение хочется отметить, что вагинальный микробиоценоз напрямую связан с состоянием здоровья женщины, что требует тщательного сбора анамнеза для выявления всех возможных факторов риска, только при контроле за которыми, достигается полноценное лечение и восстановление вагинального микробиоценоза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

В период с 2018 по 2023 год нами было проведено проспективное когортное сравнительное исследование с участием 109 женщин с диагностированным рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в возрасте от 18 до 50 лет. Наблюдение за пациентками продолжалось в течение 12 месяцев. Всем женщинам были проведены следующие исследования: исследование просветной микробиоты толстой кишки, общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением содержания глюкозы, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, мочевины, креатинина, осмотр вульвы и слизистой оболочки влагалища, микроскопия вагинального мазка на микробиоту, окраска по методу Грама, ПЦР в режиме РВ из влагалища с определением *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*; культуромное исследование отделяемого влагалища и культуромное исследование мазка слизистой прямой кишки с выделением 49 родов бактерий. В последующем всем женщинам каждые 3 месяца проводили бимануальный осмотр, осмотр слизистой шейки матки и влагалища в зеркалах, отбор и исследование мазков со слизистой влагалища и шейки матки, окрашенных по методу Грама, тщательный опрос и сбор анамнеза. Через 12 месяцев повторно произведено исследование просветной микробиоты толстой кишки, полученные данные проанализированы.

В 2018-2023 гг. на базе ООО «Клиника Евразия» и ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России кафедры акушерства и гинекологии института педиатрии (зав.кафедрой – д.м.н., доцент А.В Казакова) и научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий (директор – д.м.н., доцент А.В. Лямин) было проведено проспективное когортное

сравнительное исследование женщин по выявлению предикторов развития и профилактики рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и изучено видовое разнообразие микробиоты прямой кишки и влагалища у данных пациенток. Отбор участников для исследования проводился на базе ООО «Клиника Евразия».

Научная работа проводилась в строгом соответствии с международными и российскими требованиями проведения исследований. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО СамГМУ, протокол № 242 от 15.12.2021. Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие на лечение и участие в исследовании. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинской декларации 1964 года и ее последующим изменениям и сопоставимы с нормами этики проведения научных исследований.

В исследование были включены пациентки, отвечающие следующим критериям:

1. Наличие подписанного Информированного согласия на участие в исследовании;
2. Лица женского пола;
3. Возраст от 18 до 50 лет;
4. Пациенты, имеющие характерные клинические проявления в виде жалоб на обильные выделения из половых путей, дискомфорт, зуд; с лабораторным подтверждением диагноза ВВК в течение последних 3 лет с обострением заболевания 4 и более раз в течение года;
5. *Candida albicans*, выявленная методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

Критериями исключения являлись:

1. Лица младше 18 и старше 50 лет;
2. Отказ от подписания информированного согласия участником исследования;

3. Менопаузальный период;
4. Сахарный диабет;
5. Наличие инфекций, передаваемых половым путем;
6. Беременность и лактация;
7. Острые воспалительные заболевания на момент осмотра;
8. Применение антибактериальных препаратов за 1 месяц до обследования;
9. Сопутствующая тяжелая экстрагенитальная патология.

На каждого пациента, согласившегося принять участие в исследовании, создавалась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), в которую вносились жалобы пациента, данные анамнеза и физикального обследования. В день включения пациента в исследования, участник собственноручно подписывал информированное согласие. Далее тщательно оценивался анамнез, анализировался характер жалоб, выполнялось физикальное обследование. Затем выполнялось взятие крови из периферической вены для общеклинического и биохимического обследования; проводился сбор гинекологических мазков; сбор кишечного содержимого для микробиологического исследования. После получения результатов обследования проводилась оценка соответствия пациентов критериям включения и исключения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Всего участие в исследовании приняли 109 пациенток, из которых 89 имели рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и 20 здоровых женщин контрольной группы. Схема проведенного исследования представлена на рисунке 1.

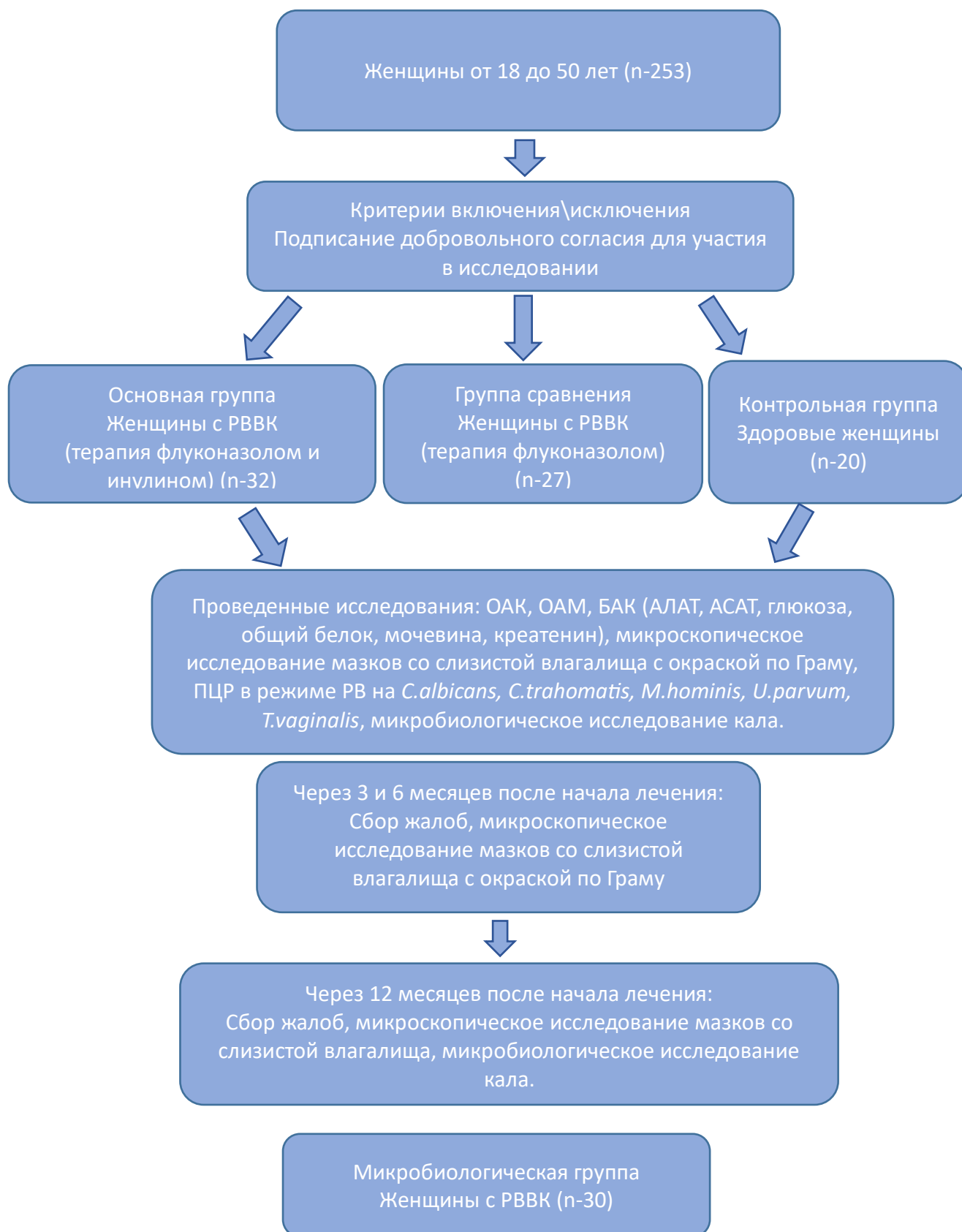


Рисунок 1 – Схема проведенного исследования

В результате нами было проведено 2 этапа клинического исследования, включающего сбор анамнестических, общеклинических и микробиологических данных.

2.2. Методы общеклинического обследования

Всем участникам исследование было проведено общеклиническое обследование, которое включало в себя следующие этапы: сбор анамнеза, жалоб, осмотр узкими специалистами (ЛОР, стоматолог, офтальмолог, хирург, невролог). При сборе жалоб особое внимание уделялось характеру влагалищных выделений, степени проявления и периодичности зуда в области наружных половых органов, кратности мочеиспускания. При сборе анамнеза особое внимание уделялось первому эпизоду заболевания, длительности течения и частоте рецидивирования патологии за последние 3 года. Сроки сбора клинического материала с учетом лечения и контроля за проведенным лечением, изложены в таблице 1. До лечения проводили микробиологическое исследование мазков, окрашенных по методу Грама и исследование кала на дисбиоз и ПЦР-РВ с определением *M. hominis*, *U. parvum*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *C. albicans*. Далее каждые 3 месяца от начала лечения производился забор мазков, окрашенных по методу Грама и сбор жалоб за последние 3 месяца. Через 12 месяцев после начала лечения проводился сбор материала для исследования просветной микробиоты толстой кишки, анализ мазков, окрашенных по методу Грама и сбор анамнестических данных.

В зависимости от выбранной лечебной тактики все женщины, участвующие в исследовании, были разделены на 3 группы: основная группа, группа сравнения и контрольная группа. В основную группу вошли 32 женщины с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, которые получали комплексную терапию флуконазолом 150 мг по схеме 1,3,7 день лечения + инулин (Бактрим СГР RU.77.99.32.003.E.002767.02.15 выдано 10.02.2015) по 2 таблетки 2 раза в день в течении 3х месяцев. В группу сравнения вошли 27 пациенток, получавших в качестве лечения только стандартную терапию флуконазолом по схеме 150 мг 1,3,7 день лечения. В группу контроля вошли 20 соматически здоровых женщин.

2.3 Клинико-инструментальные методы исследования

Клиническое наблюдение включало в себя: осмотр наружных половых органов, влагалища, шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное обследование и пальпацию паховых лимфатических узлов.

Во время осмотра мочеполовых органов, прежде всего, оценивалось состояние слизистой оболочки вульвы и влагалища. Отмечалось наличие гиперемии и отёчности в области влагалища, вульвы, наружного отверстия уретры, а также отдельное внимание уделялось анализу выделений: цвет, характер, запах, объем.

2.4 Лабораторные методы исследования

На первом визите всем пациенткам было проведено исследование отделяемого уретры, цервикального канала, влагалища, согласно рекомендациям «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым

путём». Проведено ПЦР исследование с определением *M. hominis*, *U. parvum*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *C. albicans*

Микроскопическое исследование, мазка окрашенного по методу Грама, для выявления грибковой инфекции. Микроскопическое исследование материала с целью выявления дрожжеподобных грибов рода *Candida* осуществляли следующим образом: на предметное стекло с исследуемым материалом наносили 1% раствор генцианвиолета на одну минуту, затем раствор сливали и мазок промывали дистиллированной водой, далее на 30 секунд наносили 1% раствор Люголя и помещали в 96% спирт до появления дымчатого цвета. После проявления дымчатого цвета на 2-3 минуты наносили красный нейтральный краситель и промывали стекло водой, подсушивали и изучали под микроскопом. Подтверждением диагноза вульвовагинальный кандидоз являлось наличие мицелия грибов в мазке, окрашенном по методу Грама, и положительная ПЦР на *C. albicans*. Для проведения дополнительного лабораторного исследования были использованы образцы кала пациенток. Был двукратно проведено исследование просветной микробиоты толстой кишки, для изучения особенностей кишечной микробиоты: первый раз – до лечения у всех групп пациенток, второй раз – после 12 месяцев лечения только у двух групп пациенток с РВВК, получавших терапию.

Все этапы исследования (подготовка образцов, посев и инкубация чашек) проводились в анаэробных условиях, которые обеспечивались с помощью анаэробной станции «Bactron 300-2» (Sheldon Manufacturing Inc., США).

От каждого из образцов кала отбирали 1 г и суспензировали в пробирке с 9 мл стерильного физиологического раствора хлорида натрия, в результате чего получали разведение 1:10 (10⁻¹). Затем пробирку с суспензией подвергали перемешиванию с использованием прибора «Vortex V-1 Plus» (Biosan, Латвия) в течение 1 минуты. После этого делали дополнительные 100-кратные разведения в аналогичном объеме физиологического раствора до разведения 10⁻⁵. Затем проводили посев 100 мкл полученной суспензии на поверхность агаризованных сред с распределением суспензии шпателем Дригальского.

Для посева использовался расширенный набор плотных питательных сред: универсальный хромогенный агар (Condalab, Испания), 5% кровяной агар (HiMedia, Индия) с добавлением 5% бараньей крови (ООО «ГЕМ», Россия), агар для облигатных анаэробов (HiMedia, Индия), агар для выделения лактобактерий (HiMedia, Индия), агар для выделения бифидобактерий (HiMedia, Индия), агар для выделения вейлонелл (HiMedia, Индия), агар для выделения клостридий (HiMedia, Индия). Среды инкубировали при температуре 37°C в течение 5 суток в анаэробных условиях. Идентификацию выросших микроорганизмов проводили с помощью метода MALDI-ToF масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex LT (Bruker, Германия) в режиме Standard.

2.5 Статистическая обработка данных

Формирование базы данных полученных результатов осуществлялось в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (ООО "Статтех", Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$).

С целью изучения связи между количественными параметрами, имеющих ненормальное распределение, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Оценка статистической значимости

корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия. Если рассчитанное значение t было меньше 0,05, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (таблица 2):

Таблица 2 – Шкала Чеддока

Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	Слабая
0,3-0,5	Умеренная
0,5-0,7	Заметная
0,7-0,9	Высокая
0,9-0,99	весьма высокая

Положительные значения коэффициента корреляции свидетельствовали о прямой связи между изучаемыми количественными признаками, отрицательные – об обратной связи.

Построение прогностической модели, характеризующая зависимость количественной переменной от количественных факторов проводилась методом парной или множественной линейной регрессии. В качестве показателя силы связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} . Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался коэффициент детерминации R^2 .

Кластерный анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Для формирования групп пациентов на основе их сходства по измеренным клинико-лабораторным и микробиологическим параметрам применялся метод К-средних. Анализ включал в себя следующие этапы:

1. определение переменных-критериев для кластеризации;
2. выбор способа измерения расстояния между кластерами;
3. формирование кластеров методом слияния;
4. интерпретация результатов.

В качестве способа измерения расстояния между кластерами был выбран квадрат Евклидова расстояния, согласно которому расстояние между объектами равно сумме квадратов разностей между значениями одноименных переменных объектов. Слияние в кластеры проводилось путем межгруппового связывания, при котором объединялись группы, между которыми наблюдается наименьшее среднее расстояние. После формирования кластеров, для каждого из них рассчитывались средние значения по каждой переменной кластеризации, которые затем сравнивались друг с другом.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА С УЧЕТОМ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

3.1 Определение клинической характеристики групп

Проведение исследований по выявлению факторов риска развития инфекций нижних отделов урогенитального тракта, является одной из важнейших задач современной гинекологии. При проведении исследования все пациентки были разделены на группы сопоставимые по возрасту и соматическому состоянию. Установление диагноза включало в себя сбор анамнеза, жалоб, результаты лабораторных исследований: исследование просветной микробиоты толстой кишки, общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением содержания глюкозы, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, мочевины, креатинина, осмотр вульвы и слизистой оболочки влагалища, микроскопический анализ вагинальных мазков окрашенных по методу Грама, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с определением *M. hominis*, *U. parvum*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *C. albicans*, культуромное исследование отделяемого влагалища и мазка со слизистой прямой кишки. При проведении микроскопии по методу Грама отделяемого влагалища нами было выявлено, что у пациенток количество лейкоцитов в цервикальном канале было повышено незначительно, а во влагалище наблюдался выраженный лейкоцитоз. У всех пациенток в мазке по методу Грама были выявлены нити мицелия с последующим подтверждением наличия *C. albicans* методом ПЦР в режиме реального времени. В исследование были включены пациентки исключительно с рецидивирующей формой вульвовагинального кандидоза, наличие рецидивирования процесса было обосновано анамнезом пациенток. В исследование вошли только те пациентки,

которые имели жалобы на рецидивы вульвовагинального кандидоза более 5 раз в год в течение последних 3-х лет. В результате анализа жалоб пациенток обеих групп было выявлено, что в период обострения жалобы на зуд и жжение в области наружных половых органов предъявляли 59 (100%) женщин, входящих в исследование; жалобы на жжение при мочеиспускании предъявляли 27 (45%) пациенток, жалобы на обильные, густые белые кремовые выделения предъявляли 18 (31%) пациенток, на жидкие обильные сливкообразные выделения 21 (36%) пациенток, на обильные творожистые выделения 20 (33%) пациенток. При осмотре наружных половых органов объективно гиперемия и отек вульвы наблюдались у 42 (71%) пациенток, гиперемия без отека вульвы у 17 (39%) пациенток. Клинико-морфологические особенности и жалобы пациенток представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика выделений, субъективные и объективные симптомы пациенток с РВВК

Характер выделений и жалоб	Основная группа		Группа сравнения		Основная группа + группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зуд и жжение в области НПО	32	100	27	100	59	100
Жжение при мочеиспускании	12	38	15	56	27	45
Густые, кремовые белые выделения	10	31	8	30	18	31
Жидкие сливкообразные выделения	12	36	9	33	21	36
Творожистые выделения	10	31	10	37	20	33
Гиперемия вульвы	19	59	23	85	42	71
Гиперемия и отек вульвы	13	40	4	14	17	39

Также был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, нейроэндокринной системы, наличие ОРВИ в течение трёх и более месяцев до начала лечения, наличие аллергических реакций в группах. Кроме этого, было проведено сравнение показателей общего и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

3.2 Особенности лабораторных показателей и соматического анамнеза пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

При сравнении анамнестических данных пациенток с РВВК и группы контроля были получены следующие данные (Таблица 4):

Таблица 4 – Анализ анамнестических данных пациенток с РВВК и группы контроля

Показатель	Категории	Группа		p
		РВВК	контроль	
Заболевания органов ЖКТ	Нет	38 (64,4)	18 (90,0)	0,029*
	Есть	21 (35,6)	2 (10,0)	
Заболевания МВС	Нет	38 (64,4)	19 (95,0)	0,008*
	Есть	21 (35,6)	1 (5,0)	
Заболевания ССС	Нет	50 (84,7)	18 (90,0)	0,720
	Есть	9 (15,3)	2 (10,0)	
Заболевания ЛОР-органов	Нет	44 (74,6)	18 (90,0)	0,147
	Есть	15 (25,4)	2 (10,0)	
Заболевания ЭС	Нет	52 (88,1)	16 (80,0)	0,456
	Есть	7 (11,9)	4 (20,0)	

Показатель	Категории	Группа		р
		РВВК	контроль	
Неврологическая патология	Нет	48 (81,4)	20 (100,0)	0,057
	Есть	11 (18,6)	0 (0,0)	
Эпизоды ОРВИ	<3/год	28 (47,5)	17 (85,0)	0,003*
	≥3/год	31 (52,5)	3 (15,0)	
Аллергические реакции	Нет	43 (72,9)	17 (85,0)	0,273
	Есть	16 (27,1)	3 (15,0)	

Из представленных данных видно, что у пациенток с РВВК по сравнению с группой контроля чаще отмечается наличие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии мочевыделительной системы, большее количество эпизодов ОРВИ в течение года.

Сравнение показателей общего и биохимического анализа крови в группе пациенток с РВВК и группе контроля представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительный анализ показателей общего и биохимического анализа крови в группе пациенток с РВВК группе контроля

Показатель	Категории	Me	Q ₁ – Q ₃	n	р
Общий анализ крови					
Гемоглобин, г/л	рввк	126,00	121,00 – 131,00	59	0,056
	контроль	128,50	125,50 – 136,00	20	
Эритроциты, 10 ¹² /л	рввк	4,30	4,20 – 5,10	59	0,750
	контроль	4,60	4,20 – 5,10	20	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	рввк	6,00	5,00 – 7,00	59	0,304
	контроль	6,00	5,00 – 7,25	20	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	рввк	257,00	198,50 – 318,00	59	0,385
	контроль	239,00	206,75 – 274,25	20	

Показатель	Категории	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
СОЭ, мм/час	рввк	5,00	3,50 – 7,00	59	0,127
	контроль	6,50	4,00 – 9,00	20	
Биохимический анализ крови					
АЛАТ, Ед\л	рввк	22,00	16,00 – 29,00	59	< 0,001*
	контроль	11,00	9,00 – 12,00	20	
АСАТ, Ед/час	рввк	25,34	23,41 – 27,27	59	< 0,001*
	контроль	10,30	9,23 – 11,37	20	
Глюкоза, ммоль/л	рввк	4,40	4,10 – 4,90	59	< 0,001*
	контроль	3,75	3,55 – 4,00	20	
Общий белок, г/л	рввк	74,32	72,51 – 76,13	59	0,351
	контроль	72,70	69,99 – 75,41	20	
Мочевина, ммоль/л	рввк	4,10	3,90 – 5,05	59	0,047*
	контроль	3,90	3,77 – 4,12	20	
Креатинин, ммоль/л	рввк	87,00	76,50 – 98,00	59	0,546
	контроль	81,00	72,25 – 97,25	20	

Установлено, что у пациенток с РВВК средние значения активности АЛАТ, АСАТ, концентрации глюкозы и мочевины хоть и находились в пределах референтных значений, но были выше таковых по сравнению с группой контроля. Выявленные клиничко-лабораторные особенности могут быть рассмотрены в качестве потенциальных факторов риска развития РВВК. В Таблице 6 представлен сравнительный анализ соматического состояния у женщин основной группы и группы сравнения.

Таблица 6 – Сравнительный анализ соматического состояния у женщин с РВВК участвующих в исследовании

Статистики	Группа	Заболевания		Всего
		ССС – Нет	ССС – Да	
Частота	Основная	26	6	32
%		52,00%	66,67%	-
Частота	Сравнения	24	3	27
%		48,00%	33,33%	-
$\chi^2 = 0,66, p=0,416$				
Статистики	Группа	ЖКТ – Нет	ЖКТ – Да	Всего
Частота	Основная	20	12	32
%		52,63%	57,14%	-
Частота	Сравнения	18	9	27
%		47,37%	42,86%	-
$\chi^2 = 0,11, p=0,739$				
Статистики		ЛОР – Нет	ЛОР – Да	
Частота	Основная	22	10	32
%		50,00%	66,67%	-
Частота	Сравнения	22	5	27
%		50,00%	33,33%	-
$\chi^2 = 0,11, p=0,739$				
Статистики		ЭС – Нет	ЭС – Да	Всего
Частота	Основная	30	2	32
%		57,69%	28,57%	
Частота	Сравнения	22	5	27
%		42,31%	71,43%	
$\chi^2 = 2,11, p=0,334$				
Статистики	Группа	НП – нет	НП – да	Всего

Статистики	Группа	Заболевания		Всего
		ССС – Нет	ССС – Да	
Частота	Основная	26	6	32
%		54,17%	54,55%	-
Частота	Сравнения	22	5	27
%		45,83%	45,45%	-
$\chi^2 = 0,00, p=0,981$				
Статистики	Группа	ОРВИ – нет	ОРВИ – да	Всего
Частота	Основная	14	18	32
%		50,00%	58,06%	-
Частота	Сравнения	14	13	27
%		50,00%	41,94%	-
$\chi^2 = 0,38, p=0,535$				
Статистики	Группа	Аллергические реакции – Нет	Аллергические реакции – Да	Всего
Частота	Основная	23	9	32
%		53,49%	56,25%	-
Частота	Сравнения	20	7	27
%		46,51%	43,75%	-
$\chi^2 = 0,35, p=0,850$				
Статистики	Группа	<i>C.albicans</i> – выделена	<i>C.albicans</i> – не выделена	Всего
Частота	Основная	32	0	32
%		58,18%	0,00%	-
Частота	Сравнения	23	4	27
%		41,82%	100,00%	-
$\chi^2 = 0,35, p=0,850$				
p – величина вероятности, χ^2 – критерий согласия Пирсона				

Результаты сравнительного анализа, представленного в таблице 6, свидетельствуют об отсутствии значимых различий в соматическом статусе между обеими группами пациенток.

Сравнение показателей общего и биохимического анализа крови, а также общего анализа мочи представлены в таблице 7. Статистически значимых различий между сравниваемыми переменными не найдено.

Таблица 7 – Сравнение общего, биохимического анализов крови и общего анализа мочи у женщин основной группы и группы сравнения

Переменные	$\bar{X} - 1$	$\bar{X} - 2$	t	p	n - 1	n – 2	n-1	n-2
Общий анализ крови								
Гемоглобин, г\л	125,6	127,9	-1,319	0,192	32	27	6,34	6,79
Эритроциты, 10 ¹² г\л	4,7	4,6	0,664	0,509	32	27	0,57	0,56
Лейкоциты, 10 ⁹ г\л	5,8	6,0	-0,288	0,775	32	27	1,51	1,68
Тромбоциты, 10 ⁹ г\л	252,3	276,4	-1,504	0,138	32	27	69,0	51,07
Биохимический анализ крови								
СОЭ, мм\ч	5,4	5,0	0,739	0,463	32	27	2,31	2,28
АЛАТ, Ед\л	23,66	21,52	0,993	0,325	32	27	8,18	8,30
АСАТ, Ед\л	25,66	24,96	0,355	0,724	32	27	7,41	7,55
Глюкоза, ммоль\л	4,53	4,50	0,250	0,804	32	27	0,50	0,56
Общий белок, г\л	74,88	73,67	0,663	0,510	32	27	7,41	6,43
Мочевина, ммоль\л	4,58	4,56	0,076	0,940	32	27	1,49	1,02
Креатинин, мкмоль\л	89,13	86,63	0,582	0,562	32	27	15,1	17,80
Общий анализ мочи								
р-мочи, г\см ³	1020,4	1020,3	0,231	0,817	32	27	1,93	1,89

Переменные	$\bar{X} - 1$	$\bar{X} - 2$	t	p	n - 1	n - 2	n-1	n-2
Лейкоциты, в п\з	2,88	2,81	0,15	0,879	32	27	1,54	1,47
Эритроциты, в п\з	0,34	0,22	0,88	0,382	32	27	0,55	0,51
pH, ед.pH	5,50	5,56	-0,24	0,811	32	27	0,84	0,93
Слизь	1,22	1,56	-1,77	0,082	32	27	0,83	0,58
\bar{X} - среднее арифметическое, t – критерий Стьюдента, n – номер группы, p – величина вероятности								

Таким образом, сравнительный анализ соматического состояния, общего и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи не выявил статистически значимой разницы у пациенток основной группы и группы сравнения.

3.3 Взаимосвязь микробиологических и биохимических показателей крови при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе

Поскольку большое количество грибов рода *Candida* в толстом кишечнике зачастую приводит к развитию РВВК, нами был проведен анализ наличия взаимосвязи данного параметра с клинико-лабораторными параметрами, по которым были обнаружены статистически значимые различия между здоровыми пациентками и пациентками с РВВК (наличие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии мочевыделительной системы, большее количество эпизодов ОРВИ в течение года, активность АЛАТ, АСАТ, концентрации глюкозы и мочевины в сыворотке крови). Корреляционный анализ взаимосвязи биохимических показателей крови женщин, принимавших участие в исследовании с количеством *Candida* spp. в микробиоте толстого кишечника позволил установить следующие статистически значимые связи (таблица 8):

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи биохимических показателей крови и количества грибов рода *Candida* в микробиоте толстой кишки

Показатель	<i>Candida</i> spp., lg КОЕ/1g		
	P	Теснота связи по шкале Чеддока	p
АСАТ, Ед/л	0,667	Заметная	<0,001*
АЛАТ, Ед/л	0,631	Заметная	<0,001*
Глюкоза, ммоль\л	0,552	Заметная	<0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Для параметров АЛАТ, АСАТ и глюкозы были установлены статистически значимые прямые сильные связи с количеством *Candida* spp. в микробиоте толстого кишечника. На основе данных параметров была разработана общая регрессионная модель:

$$Y_{Candida} = -4,470 + 0,076 * \text{АЛАТ} + 0,094 * \text{АСАТ} + 1,003 * \text{Глюкоза}$$

где $Y_{Candida}$ – количеством *Candida* spp. в микробиоте толстого кишечника, lg КОЕ/1g, АЛАТ – активность АЛАТ в сыворотке крови, Ед\л, АСАТ – активность АСАТ в сыворотке крови, Ед/л, Глюкоза – концентрация глюкозы в сыворотке крови, ммоль\л.

Таким образом, при увеличении активности АЛАТ/АСАТ на 10 Ед/л. следует ожидать увеличение количества *Candida* spp. в микробиоте толстого кишечника на одну степень, при увеличении концентрации глюкозы на 1 ммоль/л следует ожидать увеличение *Candida* spp. также на одну степень.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,789$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$) и объясняет 62,3% наблюдаемой дисперсии количества *Candida* spp. в микробиоте толстого кишечника.

В результате оценки этиологических, анамнестических особенностей течения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и факторов риска у женщин репродуктивного возраста было установлено:

- Основными жалобами в период обострения вульвовагинального кандидоза являются зуд и жжение в области наружных половых органов, обильные выделения белого цвета различной консистенции от жидкой сливкообразной до густой творожистой.
- У пациенток с РВВК по сравнению с группой контроля чаще отмечается наличие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии мочевыделительной системы, большее количество эпизодов ОРВИ в течение года.
- У пациенток с РВВК средние значения активности АЛАТ, АСАТ, концентрации глюкозы и мочевины хоть и находились в пределах референтных значений, но были выше таковых по сравнению с группой контроля.
- Установлено, что повышение активности трансаминаз и уровня глюкозы в сыворотке крови приводит к повышению количества *Candida spp.* в микробиоте толстого кишечника.
- Факторами риска развития РВВК является повышенная активность трансаминаз и концентрации глюкозы в сыворотке крови.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ,
ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ**

1. Казакова А.В. Способ прогнозирования бактериального вульвовагинита у девочек в зависимости от стадии полового развития согласно шкале Таннера. // Казакова А.В., Уварова Е.В., Лимарева Л.В., Трупакова А.А., Мишина А.И. // Вестник РГМУ. 2019. №5. С. 116-122.
2. Трупакова А.А., Мишина А.И., Казакова А.В., Линева О.И., Уварова Е.В. Факторы риска развития вульвовагинального кандидоза у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020. Т. 16, № 3. С. 39–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-39-46>.
3. Трупакова А.А. Особенности микроценоза влагалища у девочек с кандидоносительством. // Трупакова А.А. Мишина А.И., Дуфинец И.Е. / Аспирантские чтения – 2020: Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации» с международным участием. 2020. С. 182-184.
4. Уварова Е. В. Оценка микробиоты влагалища с учетом стадии полового развития с позиции биологического разнообразия. // Уварова Е. В. Комарова М.В., Казакова А.В., Рустянова Д.Р., Трупакова А.А., Кройдер А.С. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022. Т. 18, № 2. С. 48–57.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРОСВЕТНОЙ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

4.1 Сравнение состояния просветной микробиоты у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

Для оценки состояния просветной микробиоты толстой кишки было проведено микробиологическое исследование у 60 пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом основной (21), группы сравнения (19) и контрольной группы (20) на первом визите и через 12 месяцев для основной и группы сравнения. Исследование микробиоты проводилось с идентификацией выделенных микроорганизмов до рода с оценкой их количества в lg КОЕ/1 грамм кишечного содержимого. Проводилось определение количества бифидобактерий, лактобактерий, клостридий, типичных вариантов *E. coli*, лактозонегативных вариантов *E. coli*, вариантов *E. coli* с гемолизующей активностью, условно патогенных представителей порядка Enterobacterales (*Proteus* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.), неферментирующих грамотрицательных бактерий, *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативных стафилококков, энтерококков, грибов рода *Candida*.

Дополнительно проводился корреляционный анализ взаимосвязи количества отдельных представителей кишечной микробиоты с определением тесноты и характера связи как косвенного параметра состояния межмикробных взаимодействий.

Анализируя результаты количественных параметров отдельных таксономических групп микроорганизмов, выделенных из просветного содержимого толстой кишки на первом визите, были получены данные, представленные в таблице 9.

Таблица 9 – Количественная характеристика отдельных представителей просветной микробиоты толстой кишки у пациенток на первом визите (lg КОЕ/1 грамм)

Микроорганизм	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Бифидобактерии	Основная	8	7 – 10	0,170
	Сравнения	8	8 – 10	
	Контроля	9	9 – 10	
Лактобактерии	Основная	6	6 – 8	<p><0,001*</p> <p>P группа сравнения – основная группа = 0,022</p> <p>P группа контроля – основная группа = 0,027</p> <p>P группа контроля – группа сравнения <0,001</p>
	Сравнения	6	5 – 6	
	Контроля	7	7 – 8	
Клостридии	Основная	5	4 – 6	<p><0,001*</p> <p>P группа сравнения – основная группа <0,001</p> <p>P группа контроля – группа сравнения <0,001</p>
	Сравнения	4	4 – 5	
	Контроля	1	0 – 1	
Типичные варианты <i>E.coli</i>	Основная	6	5 – 6	<p><0,001*</p> <p>P группа контроля – основная группа <0,001</p> <p>P группа контроля – группа сравнения <0,001*</p>
	Сравнения	6	6 – 6	
	Контроля	7	7 – 8	
Лактозонегативные варианты <i>E.coli</i>	Основная	5	5 – 6	<p><0,001*</p> <p>P группа контроля – группа сравнения <0,001</p> <p>P группа контроля – группа сравнения <0,001</p>
	Сравнения	6	5 – 6	
	Контроля	3	3 – 5	

Микроорганизм	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	p
<i>Proteus</i> spp.	Основная	1	0 – 1	$<0,001^*$ P группа контроля – группа сравнения = 0,001 P группа контроля – группа сравнения $<0,001$
	Сравнения	1	1 – 2	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Morganella</i> spp.	Основная	1	1 – 4	$<0,001^*$ P группа контроля – группа сравнения $<0,001$ P группа контроля – группа сравнения $<0,001$
	Сравнения	1	1 – 4	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Citrobacter</i> spp.	Основная	1	1 – 2	$<0,001^*$ P группа контроля – группа сравнения $<0,001$ P группа контроля – группа сравнения $<0,001$
	Сравнения	2	1 – 2	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Klebsiella</i> spp.	Основная	3	2 – 4	$<0,001^*$ P группа контроля – группа сравнения $<0,001$ P группа контроля – группа сравнения $<0,001$
	Сравнения	4	3 – 4	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Enterobacter</i> spp.	Основная	1	1 – 3	$<0,001^*$ P группа сравнения - основная группа = 0,043 P группа контроля – группа сравнения $<0,001$ P группа контроля – группа сравнения $<0,001$
	Сравнения	3	2 – 4	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Serratia</i> spp.	Основная	1	1 – 1	

Микроорганизм	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	p
	Сравнения	1	1 – 2	<0,001* P группа контроля – группа сравнения <0,001 P группа контроля – группа сравнения <0,001
	Контроля	0	0 – 0	
Коагулазонегативные стафилококки	Основная	1	1 – 1	<0,001* P группа контроля – группа сравнения <0,001 P группа контроля – группа сравнения <0,001
	Сравнения	2	1 – 2	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Enterococcus spp.</i>	Основная	7	5 – 9	0,072
	Сравнения	6	4 – 6	
	Контроля	7	6 – 7	
<i>Candida spp.</i>	Основная	5	4 – 6	<0,001* P группа сравнения - основная группа = 0,018 P группа контроля – группа сравнения < 0,001 P группа контроля – группа сравнения <0,001
	Сравнения	3	3 – 4	
	Контроля	0	0 – 1	
* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)				

Следует отметить, что в биоматериале от пациентов из всех групп не было выявлено штаммов *E. coli* с гемолизующей активностью. Неферментирующие грамотрицательные бактерии были выделены в единичных случаях в каждой группе (статистически значимых различий не было выявлено, p = 0,151). *S. aureus* был выделен у 2 пациенток основной группы (статистически значимых различий

не было выявлено, $p = 0,146$). Среди пациенток контрольной группы не было выделено представителей условно патогенных энтеробактерий.

Анализируя результаты количественных параметров отдельных таксономических групп микроорганизмов, выделенных из просветного содержимого толстой кишки через 12 месяцев, были получены данные, представленные в таблице 10.

Таблица 10 – Количественная характеристика отдельных представителей просветной микробиоты толстой кишки у пациенток через 12 месяцев (lg КОЕ/1 грамм)

Микроорганизм	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Бифидобактерии	Основная	9	9 – 10	$<0,001^*$ P группа сравнения 12 – контрольная группа $< 0,001$ P группа сравнения 12 –основная группа 12 $< 0,001$
	Сравнения	10	9 – 10	
	Контроля	7	7 – 8	
Лактобактерии	Основная	7	7 – 8	$<0,001^*$ P группа сравнения 12 – контрольная группа $< 0,001$ P группа сравнения 12 –основная группа 12 $< 0,001$
	Сравнения	7	7 – 8	
	Контроля	6	5 – 6	
Клостридии	Основная	1	0 – 1	$<0,001^*$ P группа сравнения 12 – контрольная группа $<0,001$ P группа сравнения 12 –основная группа 12 $< 0,001$
	Сравнения	2	1 – 2	
	Контроля	5	4 – 6	
	Основная	7	7 – 8	

Микроорганизм	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Типичные варианты <i>E.coli</i>	Сравнения	7	7 – 8	<0,001* P группа сравнения 12 – контрольная группа <0,001 P группа сравнения 12 –основная группа 12 <0,001
	Контроля	6	6 – 6	
Лактозонегативные варианты <i>E.coli</i>	Основная	3	3 – 5	0,002* P основная группа 12 – контрольная группа = 0,046 P группа сравнения 12 –основная группа 12 = 0,002
	Сравнения	3	2 – 3	
	Контроля	4	3 – 4	
<i>Proteus spp.</i>	Основная	0	0 – 0	0,131
	Сравнения	0	0 – 0	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Morganella spp.</i>	Основная	0	0 – 0	0,131
	Сравнения	0	0 – 0	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Citrobacter spp.</i>	Основная	0	0 – 0	0,368
	Сравнения	0	0 – 0	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Klebsiella spp.</i>	Основная	0	0 – 0	0,368
	Сравнения	0	0 – 0	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Enterobacter spp.</i>	Основная	0	0 – 0	0,131
	Сравнения	0	0 – 0	
	Контроля	0	0 – 0	
<i>Serratia spp.</i>	Основная	0	0 – 0	0,368
	Сравнения	0	0 – 0	
	Контроля	0	0 – 0	

Микроорганизм	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Коагулазонегативные стафилококки	Основная	0	0 – 0	p основная12 – Контроль <0,001 P группа сравнения 12 – контрольная группа <0,001
	Сравнения	1	1 – 1	
	Контроля	1	1 – 2	
<i>Enterococcus spp.</i>	Основная	7	6 – 7	p основная группа12 – Контроль <0,001 P группа сравнения 12 – контрольная группа <0,001
	Сравнения	5	4 – 6	
	Контроля	5	4 – 6	
<i>Candida spp.</i>	Основная	0	0 – 1	p Основная группа12 – Контрольная группа <0,001 P группа сравнения 12 – контрольная группа <0,001
	Сравнения	2	2 – 3	
	Контроля	2	1 – 2	
* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)				

Следует отметить, что через 12 месяцев в биоматериале от пациентов из всех групп также не было выявлено штаммов *E. coli* с гемолизирующей активностью. Неферментирующие грамотрицательные бактерии были выделены у единичных пациентов из каждой группы (статистически значимых различий не было выявлено, p=0,362). *S. aureus* не был выделен у 2 пациенток основной группы (статистически значимых различий не было выявлено, p=0,126). Условно патогенные бактерии были выделены у отдельных пациенток из всех групп в единичных титрах. Несмотря на проводимую противогрибковую терапию грибы рода *Candida spp.* были выделены в кишечном содержимом у всех пациенток основной группы и группы сравнения. В контрольной группе грибы рода *Candida spp.* были выделены у 50,0% пациенток в единичных титрах.

При оценке динамики изменений частоты выделения и количества отдельных групп микроорганизмов в основной группе и группе сравнения были получены следующие результаты. В основной группе пациенток, получавших инулин и флуконазол, через 12 месяцев, значимо увеличилось количество бифидобактерий ($p=0,023$) и типичных вариантов *E. coli* ($p < 0,001$). Уменьшилось количество клостридий ($p < 0,001$), лактозонегативных вариантов *E. coli* ($p < 0,001$), отдельных видов условно патогенных энтеробактерий ($p < 0,001$), энтерококков ($p=0,024$) и грибов рода *Candida* ($p < 0,001$).

Несмотря на увеличения количества лактобактерий, изменения за 12 месяцев оказались статистически незначимые ($p=0,089$). Также без изменений осталось количество коагулазонегативных стафилококков ($p=0,217$).

В группе сравнения, пациентки из которой получали только флуконазол, были получены следующие результаты. Через 12 месяцев значимо снизилось количество бифидобактерий ($p < 0,001$), отдельных видов условно патогенных энтеробактерий ($p < 0,001$), лактозонегативных вариантов *E. coli* ($p < 0,001$) и грибов рода *Candida* ($p < 0,001$). Увеличилось количество клостридий ($p=0,002$).

Без изменений осталось количества лактобактерий ($p=0,783$), вариантов *E. coli* с типичными свойствами ($p=135$) Также без изменений осталось количество коагулазонегативных стафилококков ($p=0,112$), энтерококков ($p=0,060$).

Таким образом, в обеих группах пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом после проведенной терапии произошли изменения в количественном составе просветной микробиоты толстой кишки. В обеих группах снизилось количество условно патогенных энтеробактерий и грибов рода *Candida*. Однако, следует отметить, что при приеме инулина у пациенток с рецидивирующим кандидозом были получены данные о снижении вероятности рецидива заболевания, описанные в предыдущих главах. В связи с этим было принято решение о проведении корреляционного анализа взаимосвязи выделения различных групп микроорганизмов с определением тесноты и характера связи, как

косвенного параметра состояния межмикробных взаимодействий у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

4.2 Результаты корреляционного анализа при оценке межмикробных связей в просветной микробиоте толстой кишки

Были сделаны вводы по результатам корреляционного анализа для количества отдельных групп микроорганизмов. Для вариантов *E. coli* с типичными свойствами и других микроорганизмов результаты корреляционного анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа количества выделения вариантов *E. coli* с типичными свойствами с количеством других микроорганизмов, выделенных из просветной микробиоты толстой кишки.

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>S. aureus</i> , lg КОЕ/1г	-0,256	0,049*	$Y_{S.aureus,lg\text{ КОЕ/1г}} = -0,038 \times X_{E.coli\text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 0,277$
Клостридии, lg КОЕ/1г	-0,443	<0,001*	$Y_{\text{Клостридии,lg КОЕ/1г}} = -0,703 \times X_{E.coli\text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 7,726$
<i>Proteus spp.</i> , lg КОЕ/1г	-0,350	0,006*	$Y_{Proteus\ spp.,lg\text{ КОЕ/1г}} = -0,218 \times X_{E.coli\text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 2,248$
<i>Morganella spp.</i> , lg КОЕ/1г	-0,312	0,015*	$Y_{Morganella\ spp.,lg\text{ КОЕ/1г}} = -0,164 \times X_{E.coli\text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 2,704$
Неферментирующие бактерии, lg КОЕ/1г	-0,664	<0,001*	$Y_{\text{Неферментирующие бактерии,lg КОЕ/1г}} = -0,311 \times X_{E.coli\text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 2,76$

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г	-0,592	<0,001*	$Y_{\text{Коагулазонегативные стафилококки,lg КОЕ/1г}} = -0,375 \times X_{E.coli \text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 3,409$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г	-0,647	<0,001*	$Y_{\text{Другие энтеробактерии,lg КОЕ/1г}} = -1,422 \times X_{E.coli \text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 12,21$
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,505	<0,001*	$Y_{\text{Enterobacter spp.,lg КОЕ/1г}} = -0,477 \times X_{E.coli \text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 4,645$
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,644	<0,001*	$Y_{\text{Klebsiella spp.,lg КОЕ/1г}} = -1,063 \times X_{E.coli \text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 9,068$
<i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,649	<0,001*	$Y_{\text{Serratia spp.,lg КОЕ/1г}} = -0,358 \times X_{E.coli \text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 3,161$
<i>E coli</i> лактозонегативные, lg КОЕ/1г	-0,558	<0,001*	$Y_{E.coli \text{ лактозонегативные,lg КОЕ/1г}} = -0,574 \times X_{E.coli \text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 8,518$
<i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,707	<0,001*	$Y_{\text{Citrobacter spp.,lg КОЕ/1г}} = -0,568 \times X_{E.coli \text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 4,775$
Лактобактерии, lg КОЕ/1г	0,393	0,002*	$Y_{\text{Лактобактерии,lg КОЕ/1г}} = 0,334 \times X_{E.coli \text{ типичные,lg КОЕ/1г}} + 4,54$
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Большинство связей между количеством вариантов *E. coli* с типичными свойствами с количеством других микроорганизмов по тесноте связи оказались заметными с отрицательной направленностью, что может свидетельствовать о высоком антагонистическом потенциале *E. coli* с типичными свойствами в

отношении основных условно патогенных энтеробактерий. Слабые и умеренные корреляционные обратные связи были выявлены с количеством *S. aureus*, клостридий, *Proteus spp.* и *Morganella spp.* Высокая теснота связи была выявлена только с *Citrobacter spp.* Единственной положительно направленной связью была связь с количеством лактобактерий, при этом сила связи оказалась умеренной.

Для количества бифидобактерий и других микроорганизмов по результатам корреляционного анализа была выявлена одна статистически значимая связь, она оказалась отрицательной и слабой (таблица 12).

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа количества бифидобактерий с количеством других микроорганизмов, выделенных из просветной микробиоты толстой кишки

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Serratia spp.</i> , lg КОЕ/1г	-0,284	0,028*	$Y_{Serratia\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = -0,136 \times X_{Бифидобактерии,\ lg\ КОЕ/1г} + 2,072$
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Для количества лактобактерий большая часть установленных статистически значимых связей с количеством других микроорганизмов оказались отрицательной направленности. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа количества выделения лактобактерий с количеством других микроорганизмов, выделенных из просветной микробиоты толстой кишки

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,446	< 0,001*	$Y_{Citrobacter\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = -0,311 \times X_{Лактобактерии,lg\ КОЕ/1г} + 3,215$
<i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,390	0,002*	$Y_{Proteus\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = -0,316 \times X_{Лактобактерии,lg\ КОЕ/1г} + 2,962$
<i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,424	< 0,001*	$Y_{Morganella\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = -0,537 \times X_{Лактобактерии,lg\ КОЕ/1г} + 5,24$
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,420	< 0,001*	$Y_{Klebsiella\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = -0,615 \times X_{Лактобактерии,lg\ КОЕ/1г} + 6,359$
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,501	< 0,001*	$Y_{Enterobacter\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = -0,517 \times X_{Лактобактерии,lg\ КОЕ/1г} + 5,037$
<i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,514	< 0,001*	$Y_{Serratia\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = -0,265 \times X_{Лактобактерии,lg\ КОЕ/1г} + 2,639$
<i>E coli</i> лактозонегативные, lg КОЕ/1г	-0,515	< 0,001*	$Y_{E.coli\ лактозонегативные,lg\ КОЕ/1г} = -0,367 \times X_{Лактобактерии,lg\ КОЕ/1г} + 7,284$
Неферментирующие бактерии, lg КОЕ/1г	-0,542	< 0,001*	$Y_{Неферментирующие\ бактерии,lg\ КОЕ/1г} = -0,229 \times X_{Лактобактерии,lg\ КОЕ/1г} + 2,295$
Клостридии, lg КОЕ/1г	-0,502	< 0,001*	$Y_{Клостридии,lg\ КОЕ/1г} = -0,716 \times X_{Лактобактерии,lg\ КОЕ/1г} + 8,005$
Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г	-0,517	< 0,001*	$Y_{Коагулазонегативные\ стафилококки,lg\ КОЕ/1г} = -0,318 \times X_{Лактобактерии,lg\ КОЕ/1г} + 3,123$

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г	-0,513	< 0,001*	$Y_{\text{Другие УП энтеробактерии,lg КОЕ/1г}} = -0,899 \times X_{\text{Лактобактерии,lg КОЕ/1г}} + 9,093$
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Единственной прямой связью для количества лактобактерий была умеренная связь с количеством вариантов *E. coli* с типичными свойствами, данные которой представлены в таблице 13. Остальные связи оказались с отрицательной направленностью, умеренными или заметными, что характеризует лактобактерии просветной микробиоты кишечника как важный антагонистический компонент микробного сообщества в отношении основной массы условно патогенных микроорганизмов.

Максимальное число положительно направленных умеренных, заметных и высоких связей было выявлено для различных представителей порядка *Enterobacterales* друг с другом. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты корреляционного анализа количества выделения энтеробактерий с количеством других представителей порядка *Enterobacteriales*, выделенных из просветной микробиоты толстой кишки

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г	0,484	<0,001*	$Y_{Proteus\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г = 0,191 \times X_{Morganella\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г + 0,534$
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г	0,429	<0,001*	$Y_{Proteus\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г = 0,169 \times X_{Klebsiella\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г + 0,469$
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,486	<0,001*	$Y_{Morganella\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г = 0,291 \times X_{Klebsiella\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г + 0,995$
<i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	0,482	<0,001*	$Y_{Serratia\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г = 0,248 \times X_{Proteus\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г + 0,656$
<i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	0,647	<0,001*	$Y_{Serratia\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г = 0,193 \times X_{Morganella\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г + 0,548$
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	0,669	<0,001*	$Y_{Serratia\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г = 0,208 \times X_{Klebsiella\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г + 0,399$
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,658	<0,001*	$Y_{Klebsiella\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г = 0,778 \times X_{Enterobacter\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г + 1,018$
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,678	<0,001*	$Y_{Morganella\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г = 0,566 \times X_{Enterobacter\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г + 0,754$
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г	0,552	<0,001*	$Y_{Proteus\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г = 0,287 \times X_{Enterobacter\ spp.},\ lg\ КОЕ/1г + 0,395$

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г – <i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,696	<0,001*	$Y_{Klebsiella\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,597 \times X_{Другие\ энтеробактерии,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,409$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г – <i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,612	< 0,001*	$Y_{Morganella\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,352 \times X_{Другие\ энтеробактерии,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,565$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г – <i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г	0,594	< 0,001*	$Y_{Proteus\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,216 \times X_{Другие\ энтеробактерии,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,183$
<i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,527	< 0,001*	$Y_{Citrobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,168 \times X_{Morganella\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,856$
<i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,619	< 0,001*	$Y_{Citrobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,54 \times X_{Proteus\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,674$
<i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,756	< 0,001*	$Y_{Citrobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,913 \times X_{Serratia\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,342$
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,724	< 0,001*	$Y_{Citrobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,398 \times X_{Enterobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,503$

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г – <i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,771	< 0,001*	$Y_{Citrobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,384 \times X_{Klebsiella\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,269$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г – <i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,710	< 0,001*	$Y_{Citrobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,286 \times X_{Другие\ энтеробактерии,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,252$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г – <i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,863	< 0,001*	$Y_{Enterobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,499 \times X_{Другие\ энтеробактерии,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,043$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г – <i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	0,823	< 0,001*	$Y_{Serratia\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,233 \times X_{Другие\ энтеробактерии,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,148$
<i>Enterobacter</i> sp., lg КОЕ/1г – <i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	0,829	< 0,001*	$Y_{Serratia\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,342 \times X_{Enterobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,326$
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Для всех энтеробактерий, установленные корреляционные связи которых представлены в таблице 14, была определена умеренная, заметная или высокая теснота связи по шкале Чеддока. Во всех случаях связи были положительно направленными.

Отдельно от энтеробактерий были проанализированы результаты корреляционного анализа для количества лактозонегативных вариантов *E. coli* с количеством других микроорганизмов. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа количества выделения лактозонегативных вариантов *E. coli* с количеством других представителей других микроорганизмов, выделенных из просветной микробиоты толстой кишки

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,485	< 0,001*	$Y_{Morganella\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,513 \times X_{E.coli\ лактозонегативные,\ lg\ КОЕ/1г} - 0,83$
<i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г	0,423	< 0,001*	$Y_{Proteus\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,298 \times X_{E.coli\ лактозонегативные,\ lg\ КОЕ/1г} - 0,591$
<i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,595	< 0,001*	$Y_{Citrobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,433 \times X_{E.coli\ лактозонегативные,\ lg\ КОЕ/1г} - 0,961$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г	0,636	< 0,001*	$Y_{Другие\ энтеробактерии,\ lg\ КОЕ/1г} = 1,191 \times X_{E.coli\ лактозонегативные,\ lg\ КОЕ/1г} - 2,671$
Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г	0,636	< 0,001*	$Y_{Коагулазонегативные\ стафилококки,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,352 \times X_{E.coli\ лактозонегативные,\ lg\ КОЕ/1г} - 0,7$
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,581	< 0,001*	$Y_{Klebsiella\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,806 \times X_{E.coli\ лактозонегативные,\ lg\ КОЕ/1г} - 1,647$
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,552	< 0,001*	$Y_{Enterobacter\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,536 \times X_{E.coli\ лактозонегативные,\ lg\ КОЕ/1г} - 1,007$

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	0,601	< 0,001*	$Y_{Serratia \text{ spp.}, \text{lg КОЕ/1г}} = 0,3 \times X_{E.coli \text{ лактозонегативные}, \text{lg КОЕ/1г}} - 0,582$
Неферментирующие бактерии, lg КОЕ/1г	0,608	< 0,001*	$Y_{\text{Неферментирующиеся бактерии}, \text{lg КОЕ/1г}} = 0,261 \times X_{E.coli \text{ лактозонегативные}, \text{lg КОЕ/1г}} - 0,493$
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Для количества лактозонегативных вариантов *E.coli* были выявлены положительные умеренные и заметные связи с количеством отдельных представителей энтеробактерий, а также в целом с количеством неферментирующих грамотрицательных бактерий и коагулазонегативных стафилококков.

Аналогичные результаты были выявлены при проведении корреляционного анализа между количеством неферментирующих грамотрицательных бактерий с количеством других представителей просветной микробиоты толстой кишки. Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты корреляционного анализа количества неферментирующих грамотрицательных бактерий с количеством других представителей других микроорганизмов, выделенных из просветной микробиоты толстой кишки

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г	0,540	< 0,001*	$Y_{Proteus\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = 0,719 \times X_{Неферментирующиеся\ бактерии,lg\ КОЕ/1г} + 0,299$
<i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,640	< 0,001*	$Y_{Morganella\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = 1,355 \times X_{Неферментирующиеся\ бактерии,lg\ КОЕ/1г} + 0,611$
Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г	0,791	< 0,001*	$Y_{Коагулазонегативные\ стафилококки,lg\ КОЕ/1г} = 1,061 \times X_{Неферментирующиеся\ бактерии,lg\ КОЕ/1г} + 0,186$
<i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	0,817	< 0,001*	$Y_{Serratia\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = 0,971 \times X_{Неферментирующиеся\ бактерии,lg\ КОЕ/1г} + 0,122$
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,703	< 0,001*	$Y_{Enterobacter\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = 1,407 \times X_{Неферментирующиеся\ бактерии,lg\ КОЕ/1г} + 0,505$
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,732	< 0,001*	$Y_{Klebsiella\ spp.,lg\ КОЕ/1г} = 2,243 \times X_{Неферментирующиеся\ бактерии,lg\ КОЕ/1г} + 0,531$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г	0,720	< 0,001*	$Y_{Другие\ энтеробактерии,lg\ КОЕ/1г} = 3,047 \times X_{Неферментирующиеся\ бактерии,lg\ КОЕ/1г} + 0,748$

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,801	< 0,001*	$Y_{\text{Citrobacter spp.,lg КОЕ/1г}} = 1,248 \times X_1 -$ Неферментирующиеся бактерии,lg КОЕ/1г + 0,177
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Для неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов были выявлены положительные заметные и высокие связи с количеством отдельных представителей энтеробактерий, а также в целом с количеством условно патогенных энтеробактерий и коагулазонегативных стафилококков.

Для количества клостридий большая часть установленных статистически значимых связей с количеством других микроорганизмов оказались положительной направленности заметной и высокой тесноты по шкале Чеддока. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты корреляционного анализа количества клостридий с количеством других представителей других микроорганизмов, выделенных из просветной микробиоты толстой кишки

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>E.coli</i> лактозонегативные, lg КОЕ/1г	0,435	< 0,001*	$Y_{\text{E.coli лактозонегативные, lg КОЕ/1г}} =$ $0,318 \times X_{\text{Клостридии, lg КОЕ/1г}} +$ 3,811

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	0,637	< 0,001*	$Y_{Serratia \text{ spp.}, \text{lg КОЕ/1г}} = 0,216 \times X_{\text{Клостридии, lg КОЕ/1г}} + 0,172$
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,626	< 0,001*	$Y_{Enterobacter \text{ spp.}, \text{lg КОЕ/1г}} = 0,458 \times X_{\text{Клостридии, lg КОЕ/1г}} + 0,11$
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,552	< 0,001*	$Y_{Klebsiella \text{ spp.}, \text{lg КОЕ/1г}} = 0,646 \times X_{\text{Клостридии, lg КОЕ/1г}} + 0,171$
<i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г	0,631	< 0,001*	$Y_{Proteus \text{ spp.}, \text{lg КОЕ/1г}} = 0,313 \times X_{\text{Клостридии, lg КОЕ/1г}} - 0,155$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г	0,595	< 0,001*	$Y_{\text{Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г}} = 0,838 \times X_{\text{Клостридии, lg КОЕ/1г}} + 0,387$
<i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,605	< 0,001*	$Y_{Citrobacter \text{ spp.}, \text{lg КОЕ/1г}} = 0,305 \times X_{\text{Клостридии, lg КОЕ/1г}} + 0,151$
Неферментирующие бактерии, lg КОЕ/1г	0,736	< 0,001*	$Y_{\text{Неферментирующие бактерии, lg КОЕ/1г}} = 0,217 \times X_{\text{Клостридии, lg КОЕ/1г}} + 0,067$
Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г	0,715	< 0,001*	$Y_{\text{Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г}} = 0,304 \times X_{\text{Клостридии, lg КОЕ/1г}} + 0,022$
<i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,706	< 0,001*	$Y_{Morganella \text{ spp.}, \text{lg КОЕ/1г}} = 0,541 \times X_{1\text{-Клостридии, lg КОЕ/1г}} - 0,091$
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Следует отметить, что среди микроорганизмов, с которыми были выявлены положительные связи количества клостридий не было представителей нормальной микробиоты толстой кишки.

Коагулазонегативные стафилококки не являются типичными представителями микробиоты толстой кишки, однако достаточно часто в незначительных количествах выделяются как у здоровых людей, так и пациентов с различной патологией. Результаты корреляционного анализа количества коагулазонегативных стафилококков с другими представителями просветной микробиоты толстой кишки представлен в таблице 18.

Выявленные связи положительной направленности заметной и высокой частоты количества коагулазонегативных стафилококков и энтеробактерий можно расценить как неблагоприятный фактор состояния просветной микробиоты толстой кишки и межмикробных связей у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

Таблица 18 – Результаты корреляционного анализа количества коагулазонегативных стафилококков с количеством других представителей других микроорганизмов, выделенных из просветной микробиоты толстой кишки

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Proteus</i> spp., lg КОЕ/1г	0,643	< 0,001*	$Y_{Proteus\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,717 \times X_{Коагулазонегативные\ стафилококки,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,133$
<i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,622	< 0,001*	$Y_{Morganella\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = 0,87 \times X_{Коагулазонегативные\ стафилококки,\ lg\ КОЕ/1г} + 0,78$

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г	0,619	< 0,001*	$Y_{Klebsiella \text{ spp., lg КОЕ/1г}} = 1,152 \times X_{\text{Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г}} + 1,098$
<i>Serratia</i> spp., lg КОЕ/1г	0,766	< 0,001*	$Y_{Serratia \text{ spp., lg КОЕ/1г}} = 0,522 \times X_{\text{Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г}} + 0,345$
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,749	< 0,001*	$Y_{Enterobacter \text{ spp., lg КОЕ/1г}} = 1,109 \times X_{\text{Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г}} + 0,475$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г	0,835	< 0,001*	$Y_{\text{Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г}} = 2,196 \times X_{\text{Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г}} + 0,888$
<i>Citrobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	0,742	< 0,001*	$Y_{Citrobacter \text{ spp., lg КОЕ/1г}} = 0,739 \times X_{\text{Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г}} + 0,394$
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Результаты корреляционного анализа количества энтерококков с другими видами микроорганизмов представлены в таблице 19. Были выявлены отрицательные слабые связи с отдельными представителями энтеробактерий.

Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа количества энтерококков с количеством других представителей других микроорганизмов, выделенных из просветной микробиоты толстой кишки

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>Morganella</i> spp., lg КОЕ/1г	-0,300	0,020*	$Y_{Morganella\ spp.,\ lg\ КОЕ/1г} = -0,343 \times X_{Энтерококки,\ lg\ КОЕ/1г} + 3,821$
<i>E.coli</i> лактозонегативные, lg КОЕ/1г	-0,285	0,027*	$Y_{E.coli\ лактозонегативные,\ lg\ КОЕ/1г} = -0,123 \times X_{Энтерококки,\ lg\ КОЕ/1г} + 5,609$
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Отдельно были проанализированы результаты корреляционного анализа количества грибов рода *Candida* с количеством других микроорганизмов. Результаты представлены в таблице 20. Были выявлены как отрицательные, так и положительные связи различной тесноты по шкале Чеддока. Отрицательная связь умеренной тесноты были выявлены для лактобактерий, отрицательная заметная связь – для типичных вариантов *E.coli*.

Таблица 20 – Результаты корреляционного анализа количества выделения грибов рода *Candida* с количеством других микроорганизмов, выделенных из просветной микробиоты толстой кишки

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
Лактобактерии, lg КОЕ/1г	-0,372	0,003*	$Y_{Лактобактерии,\ lg\ КОЕ/1г} = -0,531 \times X_{Грибы\ рода\ Candida,\ lg\ КОЕ/1г} + 6,647$

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>E.coli</i> типичные, lg КОЕ/1г	-0,579	<0,001*	$Y_{E.coli \text{ типичные, lg КОЕ/1г}} = -0,305 \times X_{\text{Грибы рода } Candida, \text{ lg КОЕ/1г}} + 7,362$
<i>S.aureus</i> , lg КОЕ/1г	0,289	0,025*	$Y_{S.aureus, \text{ lg КОЕ/1г}} = 0,025 \times X_{\text{Грибы рода } Candida, \text{ lg КОЕ/1г}} - 0,045$
<i>Proteus spp.</i> , lg КОЕ/1г	0,316	0,014*	$Y_{Proteus \text{ spp., lg КОЕ/1г}} = 0,168 \times X_{\text{Грибы рода } Candida, \text{ lg КОЕ/1г}} + 0,329$
Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г	0,626	<0,001*	$Y_{\text{Коагулазонегативные стафилококки, lg КОЕ/1г}} = 0,247 \times X_{\text{Грибы рода } Candida, \text{ lg КОЕ/1г}} + 0,235$
Неферментирующие бактерии, lg КОЕ/1г	0,658	<0,001*	$Y_{\text{1-Неферментирующие бактерии, lg КОЕ/1г}} = 0,185 \times X_{\text{1-Грибы рода } Candida, \text{ lg КОЕ/1г}} + 0,194$
<i>Serratia spp.</i> , lg КОЕ/1г	0,673	< 0,001*	$Y_{Serratia \text{ spp., lg КОЕ/1г}} = 0,212 \times X_{\text{Грибы рода } Candida, \text{ lg КОЕ/1г}} + 0,208$
<i>Enterobacter spp.</i> , lg КОЕ/1г	0,680	< 0,001*	$Y_{Enterobacter \text{ spp., lg КОЕ/1г}} = 0,439 \times X_{\text{Грибы рода } Candida, \text{ lg КОЕ/1г}} + 0,221$
<i>Citrobacter spp.</i> , lg КОЕ/1г	0,644	< 0,001*	$Y_{Citrobacter \text{ sp., lg КОЕ/1г}} = 0,296 \times X_{\text{Грибы рода } Candida, \text{ lg КОЕ/1г}} + 0,215$
<i>Morganella spp.</i> , lg КОЕ/1г	0,602	0,001*	$Y_{Morganella \text{ spp., lg КОЕ/1г}} = 0,43 \times X_{\text{Грибы рода } Candida, \text{ lg КОЕ/1г}} + 0,316$
Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г	0,573	<0,001*	$Y_{\text{Другие энтеробактерии, lg КОЕ/1г}} = 0,817 \times X_{\text{Грибы рода } Candida, \text{ lg КОЕ/1г}} + 0,55$

Микроорганизмы	Характеристика корреляционной связи		
	Направление связи, ρ	p	Уравнение парной линейной регрессии
<i>E.coli</i> лактозонегативные, lg КОЕ/1г	0,558	<0,001*	$Y_{E.coli \text{ лактозонегативные, lg КОЕ/1г}} = 0,381 \times X_{\text{Грибы рода Candida, lg КОЕ/1г}} + 3,651$
Клостридии, lg КОЕ/1г	0,702	<0,001*	$Y_{\text{Клостридии, lg КОЕ/1г}} = 0,702 \times X_{\text{Грибы рода Candida, lg КОЕ/1г}} + 1,041$
<i>Klebsiella spp.</i> , lg КОЕ/1г	0,734	<0,001*	$Y_{\text{Klebsiella spp., lg КОЕ/1г}} = 0,724 \times X_{\text{Грибы рода Candida, lg КОЕ/1г}} + 0,007$
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Слабая положительная связь была выявлена с количеством *S. aureus*, умеренная положительная связь – *Proteus spp.* Высокой тесноты связи были выявлены для клостридий и клебсиелл.

Проведенный корреляционный анализ показал разнообразие типов связей и разный уровень тесноты и направленности при анализе межмикробных взаимодействий при оценке просветной микробиоты толстой кишки. Выявленные отрицательные связи между лактобактериями, типичными вариантами *E. coli* и различными группами анализируемых микроорганизмов с одной стороны логичны, с другой требуют разработки системного подхода при терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Лактобактерии и типичные варианты *E.coli* обладают выраженными антагонистическими свойствами в отношении условно патогенной микробиоты, однако при их низком уровне возможны значительные изменения в качественном и количественном составе просветной микробиоты толстой кишки. Полученные данные с микробиологической точки зрения

объясняют более высокие результаты терапии пациенток основной группы, которые получали инулин, как пробиотический компонент.

Несмотря на подтверждение клинических результатов микробиологическими данными, полученными в ходе исследования состояния просветной микробиоты толстой кишки необходим более глубокий анализ биологического разнообразия микробиоты слизистых оболочек влагалища и прямой кишки, как экологических ниш, объединенных анатомо-физиологическими особенностями.

Системный подход при оценке эффективности терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза должен включать исследование микробиоты слизистых оболочек влагалища, прямой кишки и просвета толстой кишки как целостной экосистемы, имеющей определенные антагонистические и синергидные функции в рамках иерархичности ее состава, с одной стороны. С другой стороны, микробиота каждого локуса отдельно имеет свою структуру и эмерджентность, что потребовало проведения дополнительного исследования по оценке биологического разнообразия слизистых оболочек влагалища и прямой кишки для определения роли отдельных видов микроорганизмов в формировании причин рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ

1. Казакова А.В. Опыт применения инулина для коррекции состояния кишечной микробиоты у пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом / Казакова А.В. Трупакова А.А., Лямин А.В., Козупица Г.С., Печкуров Д.В., Линева О.И // Гинекология. 2023. №4. С. 403-409. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.4.202390>.

ГЛАВА 5. БИОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОБИОТЫ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЛАГАЛИЩА И ПРЯМОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

В исследовании была проведена оценка видового разнообразия микроорганизмов, выделенных со слизистых оболочек влагалища и прямой кишки, у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. В данной части исследования были выделены и идентифицированы представители 49 родов микроорганизмов: *Actinomyces*, *Acinetobacter*, *Alternaria*, *Alloscardovia*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Bacillus*, *Brevibacterium*, *Byssochlamys*, *Corynebacterium*, *Candida*, *Citrobacter*, *Cutibacterium*, *Clostridium*, *Gardnerella*, *Dermabacter*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Facklamia*, *Hafnia*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Kocuria*, *Kytococcus*, *Kluyveromyces*, *Lactobacillus*, *Limosilactobacillus*, *Ligilactobacillus*, *Lacticaseibacillus*, *Moraxella*, *Morganella*, *Macrococcus*, *Micrococcus*, *Proteus*, *Peptoniphilus*, *Pseudomonas*, *Propionibacterium*, *Paenibacillus*, *Peptostreptococcus*, *Schaalia*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas*, *Trichoderma*, *Veillonella*, *Weissella*, *Winkia*.

Сравнение видового разнообразия слизистых оболочек влагалища и прямой кишки необходимо для определения возможной транслокации микробиоты из прямой кишки на слизистую оболочку влагалища, а также для выявления симбиотических и антагонистических взаимодействий между отдельными представителями, анализируемых микробных сообществ.

При анализе видового разнообразия микроорганизмов, выделенных на данном этапе исследования, были получены следующие данные по доминирующим видам. Всего в исследовании было выделено и идентифицировано 113 видов микроорганизмов.

Среди представителей лактобацилл, были выделены и идентифицированы: *Lacticaseibacillus casei* и *Lacticaseibacillus paracasei*, *Lactiplantibacillus plantarum*, *Limosilactobacillus fermentum* и *Limosilactobacillus vaginalis*, *Ligilactobacillus salivarius*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* *Lactobacillus jensenii* и *Lactobacillus crispatus*.

Среди представителей рода *Streptococcus* доминирующими видами были следующие: *S.oralis*, *S.salivarius*, *S. anginosus*, *S.vestibularis*, *S. agalactiae*, *S. gordonii*, *S.mitis*, *S. infantarius*, *S. pneumonia*, *S. sobrinus*.

Род *Staphylococcus* представлен следующими видами: *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. warneri*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. lungdunensis*, *S. pasteruri*, *S. simulans*, *S. succinus*, *S. xylosus*, *S. borealis*, *S. vitulinus*.

Среди представителей коринебактерий доминирующими были: *C. aurimucosum*, *C. amycolatum*, *C. tuberculostearum*, *C. simulans*, *C. coyleae*, *C. imitans*.

Так же были идентифицированы энтерококки: *E. durans*, *E. faecalis*, *E. casseliflavus*, *E. faecium*.

Энтеробактерии были выделены у всех пациенток при анализе микробиоты слизистой оболочки прямой кишки, которые были представлены следующими родами и видами: *Enterobacter* spp. (*E. cloacae*, *E. kobei*, *E. ludwigii*), *Klebsiella* spp. (*K. pneumonia*, *K. oxytoca*, *K. variicola*, *K. aerogenes*), *Escherichia* spp. (*E. coli*), *Citrobacter* spp. (*C. freundii*, *C. braaki*, *C. youngae*).

5.1 Видовое разнообразие микробиоты слизистой оболочки влагалища у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

Анализируя видовое разнообразие исследуемых локусов по коэффициенту постоянства были получены следующие результаты. К постоянной микробиоте слизистой оболочке влагалища можно отнести только два вида: *C. albicans* (были выделены у 100,0% обследованных) и *S.epidermidis* (50,0%). Оба вида не являются

представителями нормальной микробиоты слизистой оболочки влагалища у женщин детородного возраста. Из лактобактерий три вида вошли в состав добавочной микробиоты: *L.gasseri* (36,7%), *L.crispatus* (36,7%) и *L.jensenii* (30,0%). Также к добавочной микробиоте слизистой оболочки влагалища был отнесен *E.faecalis* (30,0%). Случайная микробиота представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Видовое разнообразие случайной микробиоты слизистой оболочки влагалища у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

Микроорганизмы	Абс.	Коэффициент постоянства, %	95% ДИ
<i>Streptococcus anginosus</i>	6	20,0	7,7 – 38,6
<i>Staphylococcus hominis</i>	5	16,7	5,6 – 34,7
<i>Escherichia coli</i>	5	16,7	5,6 – 34,7
<i>Gardnerella vaginalis</i>	5	16,7	5,6 – 34,7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	13,3	3,8 – 30,7
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	13,3	3,8 – 30,7
<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>	3	10,0	2,1 – 26,5
<i>Lacticaseibacillus paracasei</i>	3	10,0	2,1 – 26,5
<i>Staphylococcus warneri</i>	3	10,0	2,1 – 26,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	10,0	2,1 – 26,5
<i>Staphylococcus pasteurii</i>	3	10,0	2,1 – 26,5
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	2	6,7	0,8 – 22,1
<i>Streptococcus oralis</i>	2	6,7	0,8 – 22,1
<i>Lactobacillus iners</i>	2	6,7	0,8 – 22,1
<i>Limosilactobacillus vaginalis</i>	2	6,7	0,8 – 22,1
<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	2	6,7	0,8 – 22,1
<i>Kytococcus sedentarius</i>	2	6,7	0,8 – 22,1

В единичных случаях среди случайной микробиоты слизистой оболочки влагалища были выделены следующие микроорганизмы: *Candida dubliniensis*,

Acinetobacter towneri, *Veillonella parvula*, *Trichoderma orientale*, *Alloscardovia omnicolens*, *Enterobacter cloacae*, *Gardnerella leopoldii*, *Corynebacterium coyleae*, *Staphylococcus succinus*, *Corynebacterium aurimucosum*, *Staphylococcus xylosus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium gallicum*, *Staphylococcus capitis*, *Bacillus thuringiensis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Winkia neuii*, *Cutibacterium avidum*, *Kocuria rosea*, *Pseudomonas stutzeri*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus mitis*, *Actinomyces oris*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Alternaria infectoria*, *Kocuria rhizophila*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter ludwigii*, *Alternaria alternata*, *Kluyveromyces marxianus*.

Для определения межвидовых взаимоотношений выделенной со слизистой оболочки влагалища микробиоты был рассчитан коэффициент сходства Жаккара для пар постоянных и добавочных видов. Результаты представлены в таблице 22

Таблица 22 – Коэффициент сходства Жаккара для пар микроорганизмов постоянной и добавочной микробиоты слизистой оболочки влагалища

Пара представителей родов микроорганизмов	a	b	c	q
<i>L.jensenii</i> / <i>S.epidermidis</i>	9	15	2	9,1
<i>L.jensenii</i> / <i>L.crispatus</i>	9	11	7	53,8
<i>L.jensenii</i> / <i>E.faecalis</i>	9	9	4	28,6
<i>L.jensenii</i> / <i>L.gasseri</i>	9	11	2	11,1
<i>L.jensenii</i>/<i>C.albicans</i>	9	30	9	30,0
<i>L.crispatus</i> / <i>S.epidermidis</i>	11	15	5	23,8
<i>L.crispatus</i> / <i>E.faecalis</i>	11	9	5	33,3
<i>L.crispatus</i> / <i>L.gasseri</i>	11	11	3	15,8
<i>L.crispatus</i> / <i>C.albicans</i>	11	30	11	36,7
<i>L.gasseri</i> / <i>S.epidermidis</i>	11	15	6	30,0

Пара представителей родов микроорганизмов	a	b	c	q
<i>L.gasseri/ E.faecalis</i>	11	9	3	17,6
<i>L.gasseri/ C.albicans</i>	11	30	11	36,7
<i>S.epidermidis/ E.faecalis</i>	15	9	7	41,2
<i>S.epidermidis/ C.albicans</i>	15	9	15	60,0
<i>E.faecalis/ C.albicans</i>	9	30	9	30,0
a – количество пациентов, у которых был выделен первый микроорганизм; b– количество пациентов, у которых был выделен второй микроорганизм; c – количество пациентов, у которых было выделено оба микроорганизмов из пары; q – коэффициент Жаккара; * – роды, для которых определены синергичные взаимоотношения				

Анализируя результаты расчета коэффициента сходства Жаккара для представителей постоянной и добавочной микробиоты слизистой оболочки влагалища у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, можно сделать заключение о доминировании синергидных взаимоотношений между видами. Синергидные связи были выявлены у 9 пар микроорганизмов из 15. Наибольшее значение коэффициента сходства были выявлены для пар *S.epidermidis/ C.albicans*, *L.jensenii/ L.crispatus* и *S.epidermidis/ E.faecalis*. Наименьшие значения для *L.jensenii/ S.epidermidis*, *L.jensenii/ L.gasseri*, *L.crispatus/ L.gasseri*, *L.gasseri/ E.faecalis*. Таким образом, наибольшим антагонистическим эффектом в отношении нетипичной для влагалищной микробиоты обладали лактобактерии. При этом на фоне вульвовагинального кандидоза ключевую антагонистическую роль выполнял вид *L.jensenii*, обладающий высокими синергидными связями с *L.crispatus*. Следует отметить, что для *L.jensenii* были получены самые низкие значения коэффициента Жаккара в отношении *C.albicans* среди всех лактобактерий, которые были определены в составе добавочной микробиоты слизистой оболочки влагалища.

5.2 Видовое разнообразие микробиоты слизистой оболочки прямой кишки у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

В связи с выявленными нарушениями в микробиологической картине влажной флоры, был дополнительно проведен анализ видового разнообразия микробиоты слизистой оболочки прямой кишки пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Выявлено, что представителями постоянной микробиоты исследуемого локуса являются: *Escherichia coli* и *Staphylococcus epidermidis*. Представителями добавочной микробиоты были определены следующие виды микроорганизмов: *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus hominis*, *Corynebacterium tuberculostearicum*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Corynebacterium amycolatum*, *Streptococcus anginosus* и *Corynebacterium aurimucosum*. Коэффициент постоянства для постоянной и добавочной микробиоты представлен в таблице 23.

Таблица 23 – Видовое разнообразие постоянной и добавочной микробиоты слизистой оболочки прямой кишки у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

Микроорганизмы	Абс.	Коэффициент постоянства, %	95% ДИ
<i>Escherichia coli</i>	27	90,0	73,5 – 97,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18	60,0	40,6 – 77,3
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	14	46,7	28,3 – 65,7
<i>Streptococcus anginosus</i>	11	36,7	19,9 – 56,1
<i>Staphylococcus hominis</i>	10	33,3	17,3 – 52,8
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	10	33,3	17,3 – 52,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	30,0	14,7 – 49,4
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	9	30,0	14,7 – 49,4

<i>Candida albicans</i>	8	26,7	12,3 – 45,9
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8	26,7	12,3 – 45,9

Следует отметить, что в качестве добавочной микробиоты слизистой оболочки прямой кишки, кроме типичной микробиоты была выделена *C.albicans*, а также *Streptococcus anginosus*.

Среди случайной микробиоты наиболее часто на слизистой оболочке прямой кишки были выделены: *L.crispatus* (коэффициент постоянства 20,0%), *E.cloacae* (16,7%), *K.pneumoniae* (23,3%), *L.paracasei* (16,7%), *C.coyleae* (16,7%), *B.longum* (20,0%). Остальные виды в составе случайной микробиоты были представлены в единичных случаях: *Lactobacillus jensenii*, *Micrococcus lylae*, *Actinomyces urogenitalis*, *Bacteroides uniformis*, *Lactobacillus gasseri*, *Staphylococcus simulans*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus warneri*, *Schaalia turicensis*, *Facklamia hominis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus oralis*, *Klebsiella variicola*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus gallolyticus*, *Citrobacter braakii*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter kobei*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Peptoniphilus gorbachii*, *Peptoniphilus lacydonensis*, *Peptoniphilus grossensis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Paenibacillus agaridevorans*, *Staphylococcus borealis*, *Enterococcus durans*, *Byssochlamys spectabilis*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium ramosum*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus casseliflavus*, *Dermabacter hominis*, *Limosilactobacillus vaginalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Citrobacter freundii*, *Corynebacterium simulans*, *Winkia neuvi*, *Ligilactobacillus salivarius*, *Cutibacterium avidum*, *Pseudomonas stutzeri*, *Corynebacterium imitans*, *Brevibacterium ravenspurgenense*, *Limosilactobacillus fermentum*, *Streptococcus infantarius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus capitis*, *Citrobacter youngae*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Moraxella osloensis*, *Hafnia alvei*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium glucuronolyticum*, *Streptococcus gordonii*, *Lactobacillus plantarum*, *Enterobacter ludwigii*, *Klebsiella aerogenes*,

Facklamia languida, *Corynebacterium tuscaniense*, *Streptococcus salivarius*, *Micrococcus luteus*, *Bacteroides fragilis*, *Staphylococcus vitulinus*, *Corynebacterium glaucum*, *Macrococcus caseolyticus*.

Для определения межвидовых взаимоотношений выделенной со слизистой оболочки прямой кишки микробиоты был рассчитан коэффициент сходства Жаккара для пар постоянных и добавочных видов. Результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Коэффициент сходства Жаккара для пар микроорганизмов постоянной и добавочной микробиоты слизистой оболочки прямой кишки

Пара представителей родов микроорганизмов	a	b	c	q
<i>E.coli/ S.epidermidis</i>	27	18	17	60,7
<i>E.coli/ C.amycolatum</i>	27	14	14	51,9
<i>E.coli/ S.anginosus</i>	27	11	10	35,7
<i>E.coli/ S.hominis</i>	27	10	10	37,0
<i>E.coli/ C.aurimucosum</i>	27	10	10	37,0
<i>E.coli/ E. faecalis</i>	27	9	9	33,3
<i>E.coli/ C.tuberculostearicum</i>	27	9	8	28,6
<i>E.coli/ C.albicans</i>	27	8	7	25,0
<i>E.coli/ S.haemolyticus</i>	27	8	7	25,0
<i>S.epidermidis/ C.amycolatum</i>	18	14	7	28,0
<i>S.epidermidis/ S.anginosus</i>	18	11	7	31,8
<i>S.epidermidis/ S.hominis</i>	18	10	9	47,4
<i>S.epidermidis/ C.aurimucosum</i>	18	10	5	21,7
<i>S.epidermidis/ E. faecalis</i>	18	9	6	28,6
<i>S.epidermidis/ C.tuberculostearicum</i>	18	9	6	28,6
<i>S.epidermidis/ C.albicans</i>	18	8	4	18,2
<i>S.epidermidis/ S.haemolyticus</i>	18	8	5	23,8

Пара представителей родов микроорганизмов	a	b	c	q
<i>C.amycolatum/ S. anginosus</i>	14	11	8	47,1
<i>C.amycolatum/ S.hominis</i>	14	10	8	50,0
<i>C.amycolatum/ C.aurimucosum</i>	14	10	6	33,3
<i>C.amycolatum/ E.faecalis</i>	14	9	6	35,3
<i>C.amycolatum/ C.tuberculostearicum</i>	14	9	5	27,8
<i>C.amycolatum/ C.albicans</i>	14	8	3	15,8
<i>C.amycolatum/ S.haemolyticus</i>	14	8	5	29,4
<i>S.anginosus/ S.hominis</i>	11	10	6	40,0
<i>S.anginosus/ C.aurimucosum</i>	11	10	5	31,3
<i>S.anginosus/ E.faecalis</i>	11	9	4	25,0
<i>S.anginosus/ C.tuberculostearicum</i>	11	9	4	25,0
<i>S.anginosus/ C.albicans</i>	11	8	2	11,8
<i>S.anginosus/ S.haemolyticus</i>	11	8	4	26,7
<i>S.hominis/ C.aurimucosum</i>	10	10	4	25,0
<i>S.hominis/ E.faecalis</i>	10	9	3	18,8
<i>S.hominis/ C.tuberculostearicum</i>	10	9	3	18,8
<i>S.hominis/ C.albicans</i>	10	8	2	12,5
<i>S.hominis/ S.haemolyticus</i>	10	8	5	38,5
<i>C.aurimucosum/ E.faecalis</i>	10	9	3	18,8
<i>C.aurimucosum/ C.tuberculostearicum</i>	10	9	1	5,6
<i>C.aurimucosum/ C.albicans</i>	10	8	2	12,5
<i>C.aurimucosum/ S.haemolyticus</i>	10	8	5	38,5
<i>E.faecalis/ C.tuberculostearicum</i>	9	9	5	38,5
<i>E.faecalis/ C.albicans</i>	9	8	0	0,0
<i>E.faecalis/ S.haemolyticus</i>	9	8	1	6,3
<i>C.tuberculostearicum/ C.albicans</i>	9	8	1	6,3

Пара представителей родов микроорганизмов	a	b	c	q
<i>C.tuberculoostearicum/ S.haemolyticus</i>	9	8	2	13,3
<i>C.albicans/ S.haemolyticus</i>	8	8	2	14,3

a – количество пациентов, у которых был выделен первый микроорганизм; b – количество пациентов, у которых был выделен второй микроорганизм; c – количество пациентов, у которых было выделено оба микроорганизмов из пары; q – коэффициент Жаккара; * – роды, для которых определены синергидные взаимоотношения

Коэффициент сопряженности таксонов Жаккара, рассчитанный для представителей постоянной и добавочной микробиоты слизистой оболочки прямой кишки оказался в значительных диапазонах. Анализируя результаты в отношении межвидовых взаимоотношений для *C.albicans*, можно сделать заключение о значительном антагонистическом взаимодействии анализируемых видов. При дополнительной оценке межвидовых взаимодействий между грибами рода *Candida* и доминирующими видами лактобактерий в микробиоте слизистой оболочки влагалища выявлен значительный межвидовой антагонизм. Для пары *C.albicans/ L.crispatus* – 7,1%, для пары *C.albicans/ L.jensenii* – 0,0%, для пары *C.albicans/ L.gasseri* – 11,1%.

Полученные данные следует учитывать при анализе видового состава микробных сообществ слизистых оболочек влагалища и прямой кишки у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозе. Нарушение антагонистических межвидовых взаимоотношений во влагалищной микробиоте приводит к формированию прочных синергидных связей с участием представителей нормобиоты и грибов рода *Candida*.

При анализе совокупных данных по двум локусам (слизистая оболочка влагалища и прямой кишки) наиболее выраженное антагонистическое действие было выявлено для пары *C.albicans/ L.jensenii* – 23,1%. При этом для пары

C.albicans/ L.crispatus значение коэффициента сопряженности таксонов оказалось выше и составило 27,9%, а для пары *C.albicans/ L. gasseri* выявлен синергизм (коэффициент сопряженности таксонов составил 30,8%).

Дополнительно было проанализировано видовое разнообразие микробиоты в зависимости от локуса исследования статистически значимыми были выявлены для 9 видов микроорганизмов, результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Сравнение частоты выделения микроорганизмов при анализе видового разнообразия микробиоты слизистых оболочек влагалища и прямой кишки

Микроорганизм	Слизистая оболочка		p
	Влагалища, n (%)	Прямая кишка, n (%)	
<i>Candida albicans</i>	30 (100,0)	8 (26,7)	< 0,001*
<i>Lactobacillus jensenii</i>	9 (30,0)	1 (3,3)	0,012*
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	0 (0,0)	9 (30,0)	0,002*
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	2 (6,7)	14 (46,7)	< 0,001*
<i>Escherichia coli</i>	5 (16,7)	27 (90,0)	< 0,001*
<i>Lactobacillus gasseri</i>	11 (36,7)	2 (6,7)	0,010*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0,0)	7 (23,3)	0,011*
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	1 (3,3)	10 (33,3)	0,006*
<i>Bifidobacterium longum</i>	0 (0,0)	6 (20,0)	0,024*
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Грибы рода *Candida* значимо доминировали в микробиоте слизистой оболочки влагалища. Также доминирующими в микробиоте данного локуса оказались два вида лактобактерий: *L.jensenii* и *L.gasseri*. При этом для *L.crispatus*

не было получено статистически значимых данных по преобладанию в микробиоте одного из анализируемых локусов.

Таким образом, можно сделать заключение о преимущественной роли *L.jensenii* и *L.gasseri* в микробиоте слизистых оболочек влагалища и прямой кишки как видов, имеющих потенциальное антагонистическое (*L.jensenii*) и синергидное (*L.gasseri*) значение в отношении *C.albicans*.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ

1. Трупакова А.А. Влияние комбинированной терапии флуконазолом и инулином на состав кишечной микробиоты у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Известия ГГТУ. Медицина, фармация. 2024. №2. С. 93-98.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ИНУЛИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕНЩИН С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

6.1. Клинико-лабораторная эффективность комплексного лечения РВВК у женщин репродуктивного возраста

Эффективность комплексного лечения мы оценивали по динамике основных клинических проявлений на 1, 3, 7, 10 день лечения и далее через 3, 6 и 12 месяцев лечения. Для оценки клинической эффективности терапии и оценки субъективных и объективных симптомов при РВВК мы воспользовались критериями, разработанными М.Б. Овденко (2006), где отличный эффект - выраженное улучшение при отсутствие субъективных и объективных клинических признаков воспаления; хороший эффект - имеются незначительно выраженные объективные и субъективные симптомы, удовлетворительный эффект - умеренные или тяжелые объективные и субъективные симптомы, неудовлетворительный эффект - отсутствие клинико- лабораторного эффекта от лечения или ухудшение субъективной и объективной симптоматики, положительные результаты культивирования.

При оценке состояния нижнего отдела урогенитального тракта было выявлено, что наиболее частыми объективными и субъективными симптомами в обеих группах до начала лечения были: зуд слизистых оболочек влагалища и вульвы и зуд при мочеиспускании, при этом статистически значимой разницы между группами на нулевом, первом и втором визитах выявлено не было. Так, на 1-м визите, на 3–5-е сутки от начала лечения, все пациентки почувствовали улучшение состояния: уменьшились субъективные жалобы и выделения из наружных половых путей. На втором визите через 10 дней после начала лечения клинические проявления заболевания у всех пролеченных женщин отсутствовали.

Далее нами были проанализированы данные анамнеза и результаты микробиологического исследования влагалищных мазков у пациенток через 3 месяца от начала лечения (таблица 26).

Таблица 26 – Результаты сравнения данных анамнеза (объективные и субъективные симптомы) и микробиологического исследования мазков из влагалища у пациенток через 3 месяца от начала лечения

Показатель	Группа	отсутствуют	имеются	p
Наличие <i>Candida</i> spp.	Основная	32 (0%)	0(0%)	0,007
	Сравнения	21 (77,8)	6(22,2%)	
Жалобы на зуд и творожистые выделения	Основная	32 (100%)	0 (0%)	0,016*
	Сравнения	22 (81,5%)	5 (18,5%)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным при сравнительном анализе между группами в зависимости от наличия жалоб на зуд и творожистые выделения были установлены статистически значимые различия ($p = 0,001$) (используемый метод: Точный критерий Фишера). Пациентки группы сравнения за прошедшие полгода испытывали жалобы на субъективные симптомы вульвовагинального кандидоза на 18,5% чаще, чем пациентки основной группы. У 6 пациенток группы сравнения при посеве обнаружены грибы рода *Candida*, при этом у 1 из них отсутствовали жалобы на субъективные симптомы. Данное наблюдение мы расцениваем, как вероятное кандидоносительство, что является вариантом нормы.

Далее мы проанализировали результаты микроскопического исследования влагалищных мазков (таблица 27).

Таблица 27 – Результаты сравнения данных микроскопии мазков из влагалища у пациенток основной группы и группы сравнения через 3 месяца

Показатель	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
Лейкоциты	Основная	7	7 – 9	32	<0,014*
	Сравнения	10	8 – 14	27	
Эпителий	Основная	2	2 – 4	32	<0,001*
	Сравнения	8	5 – 10	27	

* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)

Согласно представленной таблице при сравнении медианных значений количества лейкоцитов и эпителия в вагинальных мазках, в группе сравнения данные показатели статистически выше, чем в основной группе, что свидетельствует о локальном воспалительном процессе во влагалище у пациенток группы сравнения. Нами были выявлены статистически значимые различия (p <0,001) (*используемый метод: U–критерий Манна–Уитни*).

Таким образом на 3-м визите через 3 месяца после лечения при анализе клинических проявлений было выявлено, что у 5 (18,5%) из 27 женщин группы сравнения присутствовали жалобы на эпизоды зуда и жжения наружных половых органов, а также наличие обильных густых выделений белесоватого цвета с микроскопическим подтверждением наличия дрожжеподобных грибов в мазке и наличии *Candida* spp. по результатам микробиологического посева – удовлетворительный эффект. У 1 (3,7%) пациентки группы сравнения при микроскопии выявлены нити мицелия и *Candida* spp. при посеве, но без клинических проявлений – хороший эффект. В основной группе женщины жалоб не предъявляли. Таким образом, через 3 месяца после лечения все пациентки основной группы показали отличный эффект, тогда как в группе сравнения отличный эффект был только у 77,8% пациенток.

Далее нами были проанализированы данные анамнеза и результаты микробиологического исследования мазков из влагалища, у пациенток через 6 месяцев от начала лечения (таблица 28).

Таблица 28 – Результаты сравнения данных анамнеза (объективные и субъективные симптомы) и микробиологического исследования мазков из влагалища у пациенток через 6 месяцев от начала лечения

Показатель	Группа	отсутствуют	имеются	p
Наличие <i>Candida</i> spp.	Основная	29 (90,6%)	3(9,4%)	0,003*
	Сравнения	15 (55,6%)	12(44,4%)	
Жалобы на зуд и творожистые выделения	Основная	31 (96,9%)	1 (3,1%)	0,001*
	Сравнения	17 (63,0%)	10 (37,0%)	
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Согласно полученным данным при сравнительном анализе между группами в зависимости от наличия жалоб на зуд и творожистые выделения были установлены статистически значимые различия ($p = 0,001$) (*используемый метод: Точный критерий Фишера*). Пациентки группы сравнения за прошедшие полгода испытывали жалобы на субъективные симптомы вульвовагинального кандидоза на 34% чаще, чем пациентки основной группы, а также у пациенток группы сравнения при проведении микробиологического исследования *Candida* spp. в мазках из влагалища обнаруживалась на 35% чаще.

Таблица 29 – Результаты сравнения данных микроскопии мазков из влагалища, у пациенток основной группы и группы сравнения через 6 мес

Показатель	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
Лейкоциты	Основная	8	7 – 9	32	<0,001*
	Сравнения	12	9 – 14	27	
Эпителий	Основная	2	1 – 3	32	<0,001*
	Сравнения	4	3 – 6	27	
* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)					

Согласно таблице 29 при сравнении средних значений количества лейкоцитов и эпителия в вагинальных мазках, в группе сравнения данные показатели статистически выше, чем в основной группе, что свидетельствует о склонности к воспалительному процессу пациенток группы сравнения. Нами были выявлены статистически значимые различия (p <0,001) (*используемый метод: U-критерий Манна–Уитни*).

Таким образом, на 4-м визите спустя 6 месяцев после проведенного лечения 10 (37%) женщин группы сравнения предъявляли жалобы на обильные выделения, зуд и жжение наружных половых органов, с культуральным подтверждением наличия *Candida spp.* - удовлетворительный эффект, у 2 (7,4%) по результатам микробиологического исследования выявлено наличие *Candida spp.* без предъявления жалоб – хороший эффект. В основной группе только 1 (3,1%) женщина жаловалась на зуд и жжение в области наружных половых органов, с подтверждением наличия *Candida spp.* – удовлетворительный эффект, у 2 (6,3%) больных этой группы при микробиологическом исследовании обнаружена *Candida spp.*, но без клинической картины, характерной для ВВК – хороший эффект.

Далее нами были проанализированы данные анамнеза и результаты микроскопии влагалищных мазков, у пациенток через 12 месяцев от начала лечения (таблица 30).

Таблица 30 – Результаты сравнения данных анамнеза (объективные и субъективные симптомы) и микробиологического исследования мазков из влагалища у пациенток через 12 месяцев от начала лечения

Показатель	Группа	отсутствуют	имеются	p
Наличие <i>Candida</i> spp.	Основная	26 (81,2%)	6(18,8%)	0,003*
	Сравнения	12 (44,4%)	15(56,6%)	
Жалобы на зуд и творожистые выделения	Основная	28 (87,5%)	4 (12,5%)	0,001*
	Сравнения	12 (44,4%)	15(56,6%)	
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Согласно полученным данным при сравнительном анализе между группами в зависимости от наличия жалоб на зуд и творожистые выделения были установлены статистически значимые различия ($p = 0,001$) (*используемый метод: Точный критерий Фишера*). Пациентки группы сравнения за прошедшие 12 месяцев испытывали жалобы на субъективные симптомы вульвовагинального кандидоза в 4 раза чаще, чем пациентки основной группы, в группе сравнения более чем у 55% пациенток был подтвержден вульвовагинальный кандидоз клинически и лабораторно и у 18,8% пациенток зарегистрировано выделение грибов рода *Candida*. Тогда как в основной группе у 12,5% пациенток лабораторно и клинически подтвержден диагноз вульвовагинальный кандидоз и у 6,3% пациенток зарегистрировано выделение грибов рода *Candida*.

Таблица 31 – Результаты сравнения данных микроскопии мазков, у пациенток основной группы и группы сравнения через 12 месяцев после лечения

Показатель	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
Лейкоциты	Основная	6	3 – 7,25	32	< 0,027*
	Сравнения	8	5 – 13,50	27	
Эпителий	Основная	2	1 – 3	32	< 0,001*
	Сравнения	4	3 – 6	27	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно таблице 31 при сравнении лейкоцитов и эпителия в вагинальных мазках, в группе сравнения данные показатели статистически выше, чем в основной группе, что свидетельствует о наличии локального воспаления слизистой оболочки влагалища у пациенток группы сравнения. Нами были выявлены статистически значимые различия (p < 0,001) (*используемый метод: U-критерий Манна–Уитни*).

Далее нами была определена частота возникновения выделения грибов рода *Candida* у пациенток основной группы и группы сравнения (рис. 2).

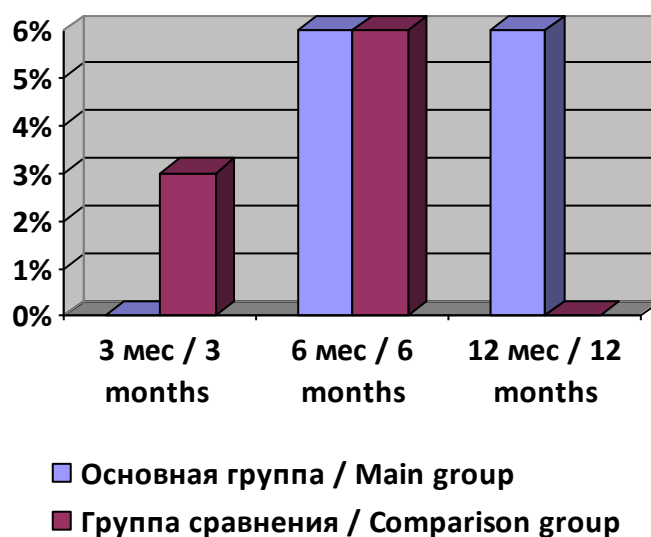


Рисунок 2 – Частота выделения грибов рода *Candida* у обследованных пациенток

Таким образом, клинически доказано, что применение инулина в схеме лечения пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, положительно влияет на долговременный эффект лечения (через 12 месяцев). Эффективность терапии РВВК в группе женщин, у которых в состав комплексного лечения входил инулин, была выше, чем в группе со стандартным лечением. Вероятнее всего, комбинированная терапия более благоприятно влияет на коррекцию состава кишечной микробиоты у пациенток с РВВК и это проявляется более выраженным снижением численности, как грибов рода *Candida*, так и различных условно-патогенных бактерий, по сравнению с монотерапией антимикотическим препаратом. Возможно, положительный эффект инулина связан с его стимулирующей функцией в отношении нормальной микробиоты, которая после приема данного препарата возрастает в численности и восстанавливает способность к поддержанию колонизационной резистентности.

Коррекция состава кишечной микробиоты с помощью инулина является перспективным дополнением к классическому медикаментозному лечению РВВК, что связано с устранением возможного участия различных условно-патогенных бактерий в воспалительных процессах низкой интенсивности, которые могут приводить к метаболическому синдрому и последующему усугублению вагинального дисбиоза. Это объясняет дальнейшее проведение исследований влияния инулина на коррекцию микробиологических сообществ у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

6.2 Клинико-лабораторные и микробиологические особенности состояния пациенток, получающих комплексное лечение рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

Одной из задач настоящего исследования явилось выявление предикторов развития РВВК. В связи с универсальным характером воспалительных изменений,

обнаруживаемых при микроскопических исследованиях мазков из влагалища при РВВК и субъективности жалоб пациенток на клинические симптомы, представляет значительный интерес определение микробиологических особенностей и критериев успешности лечения.

Для решения поставленной задачи был проведен кластерный анализ совокупности клинико-лабораторных и микробиологических показателей в группе пациенток, получающих комплексное лечение РВВК (флуконазол+инулин) - основная группа и пациенток, получающих стандартное лечение (флуконазол) - группа сравнения. Для объединения пациенток по группам, исходя из их сходства по полученным клинико-лабораторным и микробиологическим данным, применялся кластерный анализ методом К-средних.

Анализ проводился в несколько этапов. На первом этапе были предприняты действия по уменьшению количества переменных, участвующих в анализе, в пользу наиболее информативных показателей с применением факторного анализа (метод главных компонент). Рассматривались три варианта выбора количества факторов. Для окончательного анализа были выбраны семь переменных с факторными нагрузками $>0,5$: микробиологические параметры просветной микробиоты толстой кишки (количество бифидобактерий, лактобактерий, клостридий, типичных вариантов *E. coli*, лактозонегативных вариантов *E. coli*, неферментирующих бактерий) и параметры микроскопического исследования отделяемого слизистых оболочек влагалища (количество лейкоцитов и клеток плоского эпителия в поле зрения) у женщин с РВВК спустя 12 месяцев после лечения (таблица 32).

Таблица 32 – Результаты факторного анализа параметров просветной микробиоты толстой кишки и микроскопического исследования отделяемого слизистых оболочек влагалища у женщин с РВВК спустя 12 месяцев после лечения

Переменные	Факторы		
	1	2	3
Бифидобактерии, lg КОЕ/1g	0,002	0,016	0,816
Лактобактерии, lg КОЕ/1g	-0,222	0,741	0,012
Клостридии, lg КОЕ/1g	0,744	-0,241	-0,119
<i>E. coli</i> типичные, lg КОЕ/1g	0,664	0,011	-0,003
<i>E. coli</i> лактозонегативные, lg КОЕ/1g	-0,152	-0,006	0,764
Неферментирующие бактерии, lg КОЕ/1g	-0,071	-0,642	0,116
Лейкоциты, в п/зр	0,641	0,264	-0,166
Эпителий, в п/зр	0,463	0,576	0,183
Общая дисперсия	1,699	1,422	1,338

Примечание: серым цветом выделены переменные с факторной нагрузкой >0,5

Формирование зависимых переменных было проведено с применением дисперсионного анализа. В итоговую модель, были включены шесть переменных, p -уровень которых был меньше 0,05. Таким образом, в формировании кластеров приняли участие шесть переменных (таблица 33).

Таблица 33 – Результаты дисперсионного анализа переменных - параметров просветной микробиоты толстой кишки и микроскопического исследования отделяемого слизистых оболочек влагалища у женщин с РВВК спустя 12 месяцев после лечения, включённых в кластерную модель

Переменные	Between - SS	Ст. св.	Within - SS	Ст. св.	F	p
Лактобактерии, lg КОЕ/1g	18,29	2,00	10,71	27,00	23,04	<0,001*
Клостридии, lg КОЕ/1g	19,94	2,00	9,06	27,00	29,69	<0,001*
<i>E coli</i> типичные, lg КОЕ/1g	10,96	2,00	18,04	27,00	8,20	0,002*
<i>E coli</i> лактозонегативные, lg КОЕ/1g	19,52	2,00	9,48	27,00	27,78	<0,001*
Лейкоциты, в п/зр	19,86	2,00	16,68	27,00	16,07	<0,001*
Эпителий, в п/зр	7,97	2,00	6,37	27,00	16,88	<0,001*

Примечание: Between - SS – межгрупповая дисперсия; Within - SS – внутригрупповая дисперсия; Ст. св. – количество степеней свободы; F – критерий Фишера; p – достигнутый уровень статистической значимости; * - значение статистически значимо

Далее было проведено объединение кластеров методом слияния. В результате поиска адекватного результата выбор был остановлен на модели из трёх кластеров. Полученное значение λ Уилкса (0,077) при $p < 0,001$ свидетельствует о высокой статистической значимости полученной модели.

Распределение пациенток по кластерам представлено в таблице 34. Различия частот представительства женщин в том или ином кластере были статистически значимыми ($\chi^2 = 25,7$; $p < 0,001$).

Таблица 34 – Распределение пациенток основной группы и группы сравнения через 12 месяцев после лечения по кластерам

Статистики	Группа	Кластер			Итого
		1	2	3	
Частота	Основная	10	11	0	21
% по строке		47,62%	52,38%	0,00%	-
Всего процент		33,33%	36,67%	0,00%	70,00%
Частота	Сравнения	1	0	8	9
% по строке		11,11%	0,00%	88,89%	-
Всего процент		3,33%	0,00%	26,67%	30,00%
Частота	Всего	11	11	8	30
Всего процент		36,67%	36,67%	26,67%	-
$\chi^2=25,7; p<0,001$					

Как следует из таблицы 34, в первый кластер вошли преимущественно женщины из основной группы и 1 пациентка из группы сравнения. Второй кластер состоял только из пациенток основной группы. Третий кластер преимущественно составили женщины группы сравнения.

После формирования кластеров, для каждого из них были рассчитаны средние значения изучаемых клинико-лабораторных и микробиологических параметров, которые затем сравнивались друг с другом. Описательная статистика и статистическая значимость различий средних значений у пациенток трех кластеров через 12 месяцев после лечения представлена в таблице 35.

Таблица 35 – Различия средних величин показателей, характеризующих состояние просветной микрофлоры толстой кишки и микроскопического исследования влагалищных мазков у пациенток через 12 месяцев после лечения в зависимости от кластерной принадлежности

Кластер	N	Лактобактерии, lg КОЕ/1g	Клостридии, lg КОЕ/1g	<i>E. coli</i> типичные, lg КОЕ/1g	<i>E. coli</i> лактозонегати вные, lg КОЕ/1g	Лейкоциты, в п/зр	Эпителий, в п/зр
		Me					
1	11	7	2	7	4	8	2
2	11	7	1	7	2	8	2
3	8	5	5	6	4	15	6
Критерий Шефе *	1-2	0,949	0,386	0,339	<0,001**	0,905	0,935
	1-3	<0,001**	<0,001**	0,054	0,279	<0,001**	<0,001**
	2-3	<0,001**	<0,001**	0,002**	<0,001**	<0,001**	<0,001**

* — статистическая значимость различий: 1-2 — между 1 и 2 кластерами, 1-3 — между 1 и 3 кластерами, 2-3 — между 2 и 3 кластерами; ** - различия статистически значимы ($p \leq 0,05$)

Как следует из данных, представленных в таблице 35, при сравнении клинико-лабораторных и микробиологических показателей внутри основной группы (1 и 2 кластеры) статистически значимыми были различия лишь в количестве *E.coli* лактозонегативные, которые преобладали в первом кластере по сравнению со вторым. Стоит также отметить, что пациентки, вошедшие во второй кластер, имели в анамнезе патологию желудочно-кишечного тракта (поверхностный гастрит, запоры).

В то же время различия между средними значениями всех изучаемых показателей у женщин основной группы (1 и 2 кластер) и группы сравнения (3 кластер) были статистически значимыми. Так для третьего кластера было установлено, что количество лактобактерий и клостридий в просвете толстой кишки, а также количество клеток эпителия и лейкоцитов в мазках из влагалища были статистически значимо выше у пациенток первого и второго кластеров. Помимо этого, выявлены различия в количестве *E.coli* между пациентками второго и третьего кластеров: типичные изоляты преобладали во втором кластере, лактозонегативные – в третьем.

6.3 Прогнозирование результатов лечения женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

Следующей задачей нашего исследования был поиск потенциальных микробиологических и лабораторных критериев прогнозирования эффективности лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

Для решения этой задачи был проведен пошаговый с исключением регрессионный анализ результатов исследования микробиоты толстой кишки и микроскопического исследования отделяемого слизистых оболочек влагалища у женщин с РВВК до лечения. Была создана следующая шкала коэффициентов оценки результатов лечения (РЛ) (с учетом правил округления):

≤ 1 - оптимальный эффект лечения (улучшение при отсутствие субъективных и объективных клинических признаков воспаления);

2 - удовлетворительный эффект лечения (умеренные или тяжелые объективные и субъективные симптомы);

≥ 3 - неудовлетворительный эффект лечения (отсутствие клинико-лабораторного эффекта от лечения или ухудшение субъективной и объективной симптоматики).

В итоге в регрессионную модель была включена только одна переменная – Лактобактерии, lg КОЕ/1g.

Наблюдаемая зависимость эффекта лечения от количества лактобактерий в просветной микробиоте толстой кишки описывается уравнением линейной регрессии:

$$РЛ = 8,36 - 0,84 * Л$$

где РЛ — коэффициент результата лечения через 12 месяцев, Л — количество лактобактерий в просветной микробиоте толстой кишки до лечения до лечения, lg КОЕ/1g.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,670$, что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Итоги регрессионного анализа представлены в таблице 36

Таблица 36 – Анализ эффекта лечения РВВК через 12 месяцев в зависимости от количества лактобактерий в просветной микробиоте толстой кишки

	В	Стд. ошибка	t	p
Константа	8,36	0,36	23,1	< 0,001
Лактобактерии, lg КОЕ/1g	-0,84	0,18	-4,78	< 0,001

Примечание: В – угловой коэффициент регрессии; Стд. ошибка – стандартная ошибка; t – критерий Стьюдента; * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Возможность использования данной математической модели в практике врача акушера-гинеколога подтверждается следующими клиническими примерами.

1. Пациентка Т., 35 лет. Диагноз: Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз. Назначена стандартная терапия флуконазолом 150 мг по схеме 1,3,7 день лечения. Данные микробиологического исследования кала до начала лечения: количество *Lactobacillus* spp. 10^3 КОЕ/г. Коэффициент результата лечения через 12 месяцев с учетом данных показателей равняется 5,84. Поскольку $5,84 > 3$ делается вывод о наличии риска неудовлетворительного результата лечения. Через 12 месяцев после назначения лечения на приеме у врача-гинеколога пациентка имеет жалобы на творожистые выделения и наличие зуда во влагалище. Данные симптомы за последние 6 месяцев у нее появлялись 3 раза. Результаты микроскопического исследования влагалищных мазков: лейкоциты и клетки эпителия в большом количестве, дрожжевые клетки 30-50 в п/з. Результаты микробиологического исследования влагалищного мазка: *C. albicans* 10^6 КОЕ. Диагностирован рецидив вульвовагинального кандидоза. Эффект лечения классифицирован как неудовлетворительный.

2. Пациентка С., 28 лет. Диагноз: Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз. Назначена стандартная терапия флуконазолом 150 мг по схеме 1,3,7 день лечения. Данные микробиологического исследования кала до начала лечения: количество *Lactobacillus* spp. 10^7 КОЕ/г. Коэффициент результата лечения через 12 месяцев с учетом данных показателей равняется 2,48 (округляется до 2). Делается вывод о прогнозе удовлетворительного эффекта лечения. Через 12 месяцев после назначения лечения на приеме у врача-гинеколога пациентка не имеет активных жалоб.

Результаты микроскопического исследования влагалищных мазков: лейкоциты 1-2 п/з, клетки эпителия 1-2 п/з, дрожжевые клетки единичные. Результаты микробиологического исследования влагалищного мазка: *S. albicans* 10¹ КОЕ. Диагностировано выделение грибов рода *Candida*. Эффект лечения классифицирован как удовлетворительный.

3. Пациентка С., 38 лет. Диагноз: Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз. Назначена комплексная терапия флуконазолом 150 мг по схеме 1,3,7 день лечения + инулин (Бактрум) по 2 таблетки 2 раза в день в течении 3х месяцев. Данные микробиологического исследования кала до начала лечения: количество *Lactobacillus* spp. 10⁹ КОЕ/г. Коэффициент результата лечения через 12 месяцев с учетом данных показателей равняется 0,8. Делается вывод о прогнозе оптимального эффекта лечения. Через 12 месяцев после назначения лечения на приеме у врача-гинеколога пациентка не имеет активных жалоб. Результаты микроскопического исследования влагалищных мазков: лейкоциты 0-1 п/з, клетки эпителия 0-1 п/з, дрожжевые клетки не обнаружены. Эффект лечения классифицирован как оптимальный.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ

1. Analysis of risk factors for gynecological diseases of childhood / A. A. Trupakova, A. I. Mishina, A. V. Kazakova, O. I. Lineva // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration: Proceedings of the International Conference, Beijing. – Beijing: Scientific publishing house Infinity, 2020. – P. 102-107.
2. Vulvovaginal candidosis in women and girls of public age. Literature review/ A.A.Trupakova, A. V. Kazakova, O. I. Lineva, A. I. Mishina // American scientific journal. 2020.- Vol.1, No.47. – P. 102-107.

3. Вульвовагинальный кандидоз у женщин и девочек пубертатного возраста. Обзор литературы / А. А. Трупакова, А. В. Казакова, О. И. Линева, А. И. Мишина // American Scientific Journal. – 2021. – № 47(47). – С. 21-24. – DOI 10.31618/asj.2707-9864.2021.1.47.87. – EDN GTHFWJ.
4. Генерализованный актиномикоз органов малого таза. Клинический случай / А. В. Казакова, О. И. Линева, А. А. Трупакова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 317-323. – DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.297.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грибы рода *Candida* являются этиологической причиной воспалительных заболеваний урогенитального тракта более чем в 50 % случаев, от всех воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы. Хронические рецидивирующие воспалительные заболевания нижних отделов репродуктивной системы женщины, приводят к постоянному персистированию инфекций и могут стать причиной развития бесплодия. *C. albicans* может выступать как ассоциантом нормальной микробиоты влагалища, так и патогенным возбудителем вульвовагинального кандидоза.

Двойственная природа данного микроорганизма подтверждает актуальность исследований, направленных на объяснения роли грибов рода *Candida* в микробном сообществе и его взаимодействие с организмом человека. К сожалению, на сегодняшний день многие аспекты микробиологического взаимодействия и защиты организма от кандидозной инфекции изучены не полностью, и не смотря на совершенствование лабораторных технологий и разработку новых антимикотических препаратов, отмечается рост рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза. Поданным ряда российских и зарубежных авторов более чем у 75% женщин репродуктивного возраста, хотя бы один раз в жизни был эпизод вульвовагинального кандидоза, при это у 50% наблюдались повторные эпизоды данной патологии, а у 20% частота повторных эпизодов достигает более 4х раз в год, что является критерием постановки данной группе женщин диагноза рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз.

Учитывая все описанное и постоянно растущую устойчивость грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам, обусловленную генотипической и фенотипической нестабильностью, формированием биоплёнок, представляющих собой сеть клеток гриба, гиф и псевдогиф,

погружённых в образуемую ими полимерную матрицу, затрудняющую лечение, появилась необходимость поиска новых схем лечения кандидозной инфекции которые могли бы предотвращать рецидивирование процесса и способствовать восстановлению нормальной микробиоты урогенитального тракта.

Детальный анализ взаимосвязи микробиоты урогенитального тракта и микробиоты кишечника остаётся предметом дискуссий учёных, но при этом уже сейчас можно сделать заключение, что причиной рецидивирования кандидозной инфекции является не только высокая вирулентность грибов рода *Candida*, но и нарушение баланса микробного сообщества во всех резервуарах человеческого организма. Таким образом для предотвращения распространения и рецидивирования кандидозной инфекции у женщин репродуктивного возраста необходим комплексный подход, включающий не только этапы эрадикации грибов рода *Candida*, но и этапы восстановления и поддержания работы нормальной микробиоты организма.

Одним из современных методов поддержания микробиоты желудочно-кишечного тракта является применение пребиотиков. В последние годы экспоненциальный рост популярности у гастроэнтерологов, гинекологов и микробиологов переживает инулин, он является хорошо растворимым не перевариваемый пребиотиком, представляющим собой смесь олиго и полисахаридов. В толстой кишке инулин утилизируется лакто и бифидобактериями, стимулируя их рост и уменьшая воспалительные процессы. Поскольку клиничко-микробиологическая эффективность комплексного применения противогрибковых препаратов и пребиотиков при вульвовагинальном кандидозе не изучена, то проведение исследования по оценке клиничко-микробиологической эффективности комплексного лечения с целью профилактики хронизации и рецидивирования процесса становится очень актуальной.

Для достижения цели исследования на базе ООО «Клиника Евразия» и ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России кафедры акушерства и гинекологии

института педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н., доцент А.В Казакова) и научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий (директор – д.м.н., доцент А.В. Лямин) было проведено проспективное когортное сравнительное исследование женщин по выявлению предикторов развития и профилактики рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и изучено видовое разнообразие микробиоты прямой кишки и влагалища у данных пациенток. В нашем исследовании приняли участие 109 женщин репродуктивного возраста, все женщины были разделены на 3 группы в зависимости от соматического состояния и выбранной нами терапии. У всех пациенток, кроме контрольной группы был подтвержден диагноз вульвовагинальный кандидоз, методом ПЦР с определением *C.albicans*, рецидивирующая форма вульвовагинального кандидоза была выставлена на основании анамнеза, длительность заболевания от 3х лет с количеством рецидивов более 4 раз за год. Для проведения исследования мы сформировали группы: «Основная» n=32 с РВВК и «Сравнения» n=27 с РВВК, «Микробиологическая группа» n=30 с РВВК, «Контрольная» – n=20 соматически здоровые женщины.

Был проведен, сравнительный и корреляционный анализы соматического состояния пациенток, анамнеза, общего и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи. Было выявлено следующее:

– Основными жалобами в период обострения вульвовагинального кандидоза являются зуд и жжение в области наружных половых органов, обильные выделения белого цвета различной консистенции от жидкой сливкообразной до густой творожистой.

– У пациенток с РВВК по сравнению с группой контроля чаще отмечается наличие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии мочевыделительной системы, большее количество эпизодов ОРВИ в течение года. Наличие заболеваний ЛОР-органов, патологий мочевыделительной системы и частые ОРВИ сопровождаются приемом антибактериальных

препаратов, которые в свою очередь нарушают баланс микробиоты кишечника и влагалища.

– У пациенток с РВВК средние значения активности АЛАТ, АСАТ, концентрации глюкозы и мочевины хоть и находились в пределах референтных значений, но были выше таковых по сравнению с группой контроля.

– Факторами риска развития РВВК является повышенная активность трансаминаз и концентрации глюкозы в сыворотке крови. Установлено, что повышение активности трансаминаз и уровня глюкозы в сыворотке крови приводит к повышению количества *Candida* spp. в микробиоте толстого кишечника, что в свою очередь, может привести к развитию или обострению РВВК. Данное наблюдение позволяет сделать вывод, что особое внимание стоит обратить на пациенток с неконтролируемым и недиагностируемым повышением уровня глюкозы крови. Высокий уровень глюкозы крови ведет к повышению ее уровня в различных органах и тканях. В условиях гипергликемии клетки эпителия влагалища изменяются, и наружные половые органы становятся более уязвимыми к инвазии и росту грибов рода *Candida*. Прямая взаимосвязь количества *Candida* spp. в микробиоте толстого кишечника с активностью трансаминаз, вероятно, можно объяснить усилением катаболических процессов в ответ на действие протеолитических ферментов данных микроорганизмов.

Далее была проведена оценка состояния просветной микробиоты толстой кишки у пациенток с РВВК, нами были выявлены следующие закономерности:

– В основной группе пациенток, получавших инулин и флуконазол через 12 месяцев статистически значимо увеличилось количество бифидобактерий ($p = 0,023$) и типичных вариантов *E.coli* ($p < 0,001$). Уменьшилось количество клостридий ($p < 0,001$), лактозонегативных вариантов *E.coli* ($p < 0,001$), отдельных видов условно патогенных

энтеробактерий ($p < 0,001$), энтерококков ($p = 0,024$) и грибов рода *Candida* ($p < 0,001$).

– В группе сравнения, пациентки из которой получали только флуконазол были получены следующие результаты. Через 12 месяцев статистически значимо снизилось количество бифидобактерий ($p < 0,001$), отдельных видов условно патогенных энтеробактерий ($p < 0,001$), лактозонегативных вариантов *E.coli* ($p < 0,001$) и грибов рода *Candida* ($p < 0,001$). Увеличилось количество клостридий ($p = 0,002$).

Отдельно был проведен корреляционный анализ, количества грибов рода *Candida* с количеством других микроорганизмов и получены следующие результаты:

– Слабая положительная связь была выявлена с количеством *S.aureus*, умеренная положительная связь – *Proteus* spp. Высокой тесноты связи были выявлены для клостридий и клебсиелл.

– Отрицательные связи между лактобактериями, типичными вариантами *E.coli*.

Следующим этапом исследования стало проведение оценки видового разнообразия микроорганизмов, выделенных со слизистых оболочек влагалища и прямой кишки у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. В данной части исследования были выделены и идентифицированы представители 49 родов и 113 видов микроорганизмов.

Было выявлено, что к постоянной микробиоте слизистой оболочке влагалища можно отнести только два вида: *C. albicans* (были выделены у 100,0% обследованных) и *S.epidermidis* (50,0%).

Далее были проанализированы межмикробные связи и получены следующие результаты:

– Синергидные связи были выявлены у 9 пар микроорганизмов из 15. Наибольшее значение коэффициента сходства были выявлены для пар *S.epidermidis/ C.albicans*, *L.jensenii/ L.crispatus* и *S.epidermidis/ E.faecalis*.

Наименьшие значения для *L.jensenii*/*S.epidermidis*, *L.jensenii*/*L.gasseri*, *L.crispatus*/*L.gasseri*, *L.gasseri*/*E.faecalis*. Таким образом, наибольшим антагонистическим эффектом в отношении нетипичной для влагалищной микробиоты обладали лактобактерии.

– Ключевую антагонистическую роль выполнял вид *L.jensenii*, обладающий высокими синергидными связями с *L.crispatus*. Следует отметить, что для *L.jensenii* были получены самые низкие значения коэффициента Жаккара в отношении *C.albicans* среди всех лактобактерий, которые были определены в составе добавочной микробиоты слизистой оболочки влагалища

В связи с выявленными нарушениями в микробиологической картине влагалищной флоры, был дополнительно проведен анализ видового разнообразия микробиоты слизистой оболочки прямой кишки пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и выявлено нарушения состава постоянной и добавочной микробиоты.

Известно, что необходимо рассматривать человеческий организм, как одну единую систему. Нарушение гомеостаза микробиоты отдельного локуса приводит к нарушению микробного сообщества всего организма. Микроорганизмы, живущие в желудочно-кишечном тракте, оказывают непосредственное влияние на жизнедеятельность влагалищной микробиоты.

По мнению многих зарубежных и отечественных авторов, для нормального функционирования кишечника необходимы пребиотики. Одним из хорошо растворимых неперевариваемых пребиотиков является инулин, представляющий собой смесь олиго- и полисахаридов. В толстой кишке инулин утилизируется лакто- и бифидобактериями, стимулируя их рост и уменьшая воспалительные процессы. Пероральное применение инулина, благотворно влияет на микробиоту всего организма, в том числе улучшает состояние микробиоты влагалища [10]. На данный момент мало исследований, которые бы оценивали эффективность применения пребиотиков у женщин с гинекологической патологией. Мы решили оценить роль комплементарной

терапии у пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

Эффективность комплексного лечения мы оценивали по динамике основных клинических проявлений заболевания и результатам культуральных исследований, микроскопии влагалищного отделяемого. Клинико-лабораторное исследование, позволяющее оценить рецидивирование вульвовагинального кандидоза, проводилось каждые 3 месяца в течении года. Таким образом мы клинически доказали, что применение инулина в схеме лечения пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, положительно влияет на долговременный эффект лечения, эффективность терапии РВВК в группе женщин, у которых в состав комплексного лечения входил инулин, была в 6 раз выше, чем в группе со стандартным лечением.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что одним из возможных дополнительных методов лечения РВВК может стать применение инулина, как вариант коррекции биоценоза влагалища и кишечника. Действие инулина на микробиоту приводит к активации микробного сообщества и положительно сказывается на эффективности лечения. Кроме того, мы полагаем, что системное применение пребиотиков приводит к ограничению вторичной альтерации в очаге повреждения слизистой (области вульвы и влагалища), и, как следствие, к восстановлению слизистой оболочки и снижению воспалительных процессов. В свою очередь, снижение масштабов воспалительной реакции в очаге повреждения слизистой препятствует гиперергическому характеру развития воспалительной реакции. Снижение активности воспалительного процесса приводит к восстановлению сопротивляемости слизистой оболочки, поддерживает естественный иммунологический барьер и положительно влияет на сексуальную и репродуктивную функцию женщин.

Одной из задач настоящего исследования явилось выявление предикторов развития РВВК. Поскольку воспалительные признаки при РВВК не специфичны, а жалобы пациенток носят субъективный характер, областью

нашего научного поиска стало изучение взаимосвязи состава просветной микробиоты толстой кишки с отдаленными результатами лечения РВВК (через 12 месяцев).

Для решения поставленной задачи был проведен кластерный анализ совокупности клинико-лабораторных и микробиологических показателей в группе пациенток, получающих стандартное и комплексное лечение РВВК. На рисунке 3 представлен график средних значений переменных для каждого кластера.

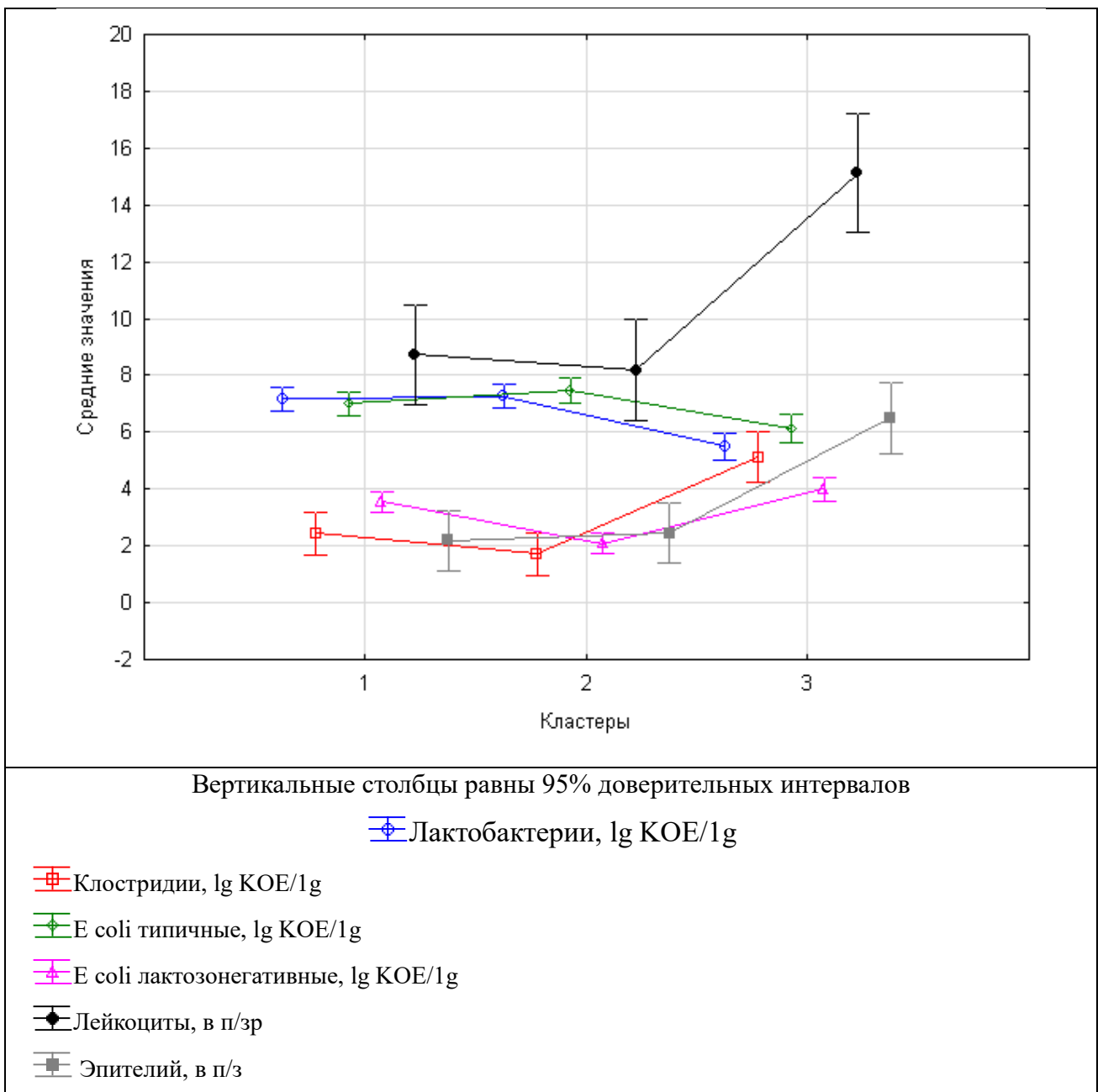


Рисунок 3 – График средних значений для каждого кластера

Результаты кластерного анализа позволили сделать заключение, о том, что через 12 месяцев после лечения показатели просветной микрофлоры толстой кишки и результатов микроскопического исследования влагалищных мазков у пациенток с РВВК, получающих флуконазол с инулином, были лучше, чем у пациенток, получающих только флуконазол. Одно и то же лечение может по-разному воздействовать на изменение просветной микробиоты толстой кишки у пациенток с РВВК. У пациенток, получавших флуконазол с инулином через 12 месяцев после лечения отмечены различия в количестве лактозонегативных типов *E.coli* в просветной микробиоте толстой кишки. Тем не менее, результат лечения у данных пациенток оказался оптимальным. Потенциальными микробиологическими предикторами развития рецидива заболевания через 12 месяцев после лечения у пациенток с РВВК является количество лактобактерий, клостридий, типичных вариантов *E. coli*, лактозонегативных вариантов *E. coli* в просветной микробиоте толстой кишки до начала лечения.

Далее был проведен поиск математических моделей прогнозирования отдаленных результатов лечения женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом на основании микробиологических и клинико-лабораторных данных пациенток до лечения. Была предложена шкала коэффициентов оценки результатов лечения спустя 12 месяцев после начала терапии, соответствующая оптимальному, удовлетворительному и неудовлетворительному результатам лечения. В регрессионную модель вошла такая переменная, как количество лактобактерий в просветной микробиоте толстой кишки (\lg КОЕ/1g).

Модель имела следующий вид:

$$РЛ = 8,36 - 0,84 * Л$$

где РЛ — коэффициент результата лечения через 12 месяцев, Л — количество лактобактерий в просветной микробиоте толстой кишки до лечения до лечения, \lg КОЕ/1g. Полученная регрессионная модель статистически значима ($p < 0,001$) и характеризует умеренную обратную связь между количеством

лактобактерий в просветной микробиоте толстой кишки до начала медикаментозной терапии и неудовлетворительным отдаленным результатом. Целесообразность применения разработанной математической модели в практике врача акушера-гинеколога подтверждена клиническими примерами.

Полученные данные легли в основу разработки алгоритма прогнозирования отдаленных результатов лечения у пациенток с РВБК (рисунок 4).

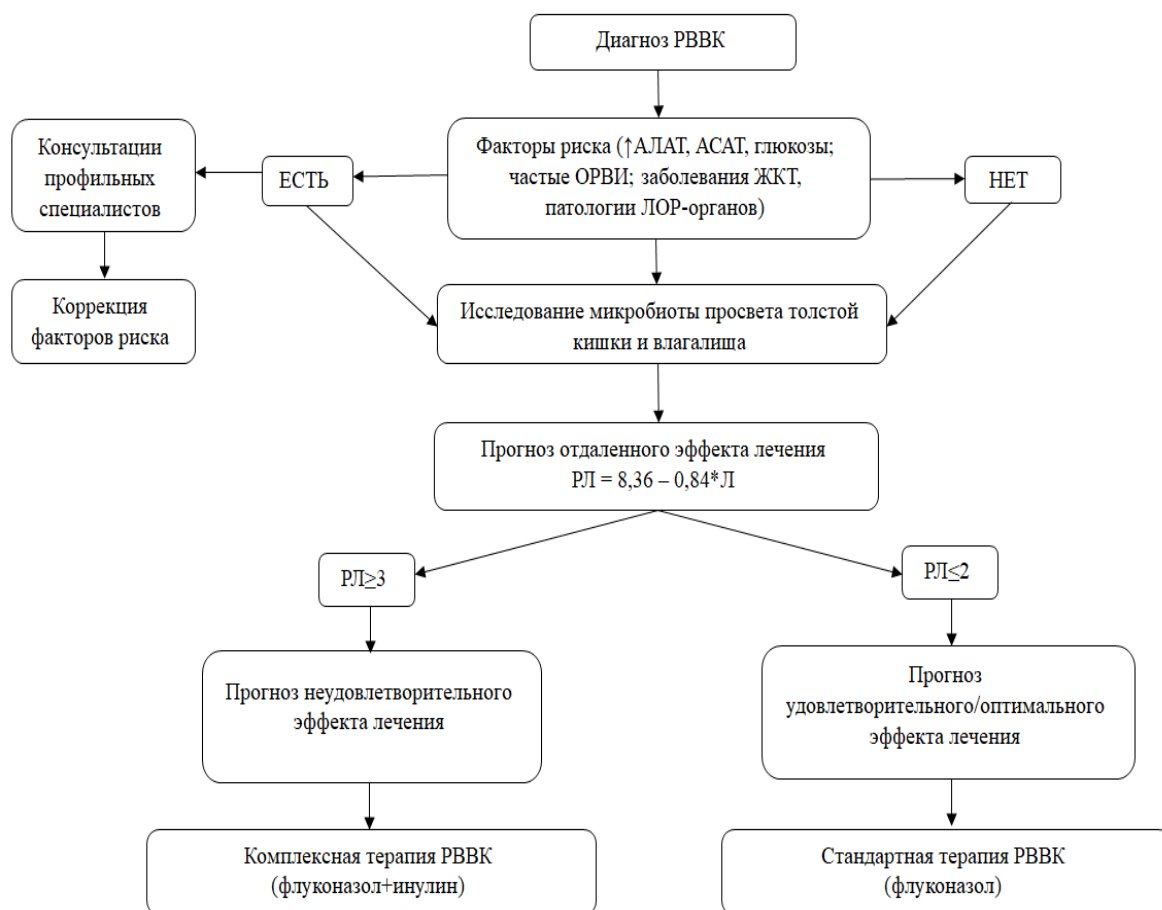


Рисунок 4 – Алгоритм прогнозирования отдаленных результатов лечения у пациенток с РВБК (Примечание: Л - количество лактобактерий в просветной микробиоте толстой кишки до лечения до лечения, lg КОЕ/1g; РЛ – коэффициент результата лечения)

Алгоритм реализуется следующим образом:

1) У пациенток с диагнозом РВВК необходимо установить наличие факторов риска (повышение активности АЛАТ, АСАТ, концентрации глюкозы в крови; частые ОРВИ (более 3 раз в год); заболевания ЖКТ, патологии ЛОР-органов). При их наличии направить пациентку на консультации к профильным специалистам с целью коррекции факторов риска.

2) Направить пациентку на исследование микробиоты просвета толстой кишки и влагалища до начала лечения.

3) Применить математическую модель для прогнозирования отдаленных результатов лечения, основанную на показателе количества лактобактерий в просветной микробиоте толстой кишки.

4) При обнаружении риска получения неудовлетворительного результата лечения рекомендовано назначить комплексную терапию лечения РВВК (флуконазолом в дозе 150 мг трехкратно каждые 72 часа в сочетании с препаратом инулина по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение трёх месяцев).

5) При прогнозировании удовлетворительного/оптимального результата лечения рекомендовано назначить стандартную терапию лечения РВВК (флуконазол 150 мг трехкратно каждые 72 часа).

Таким образом, полученные данные позволили выявить дополнительные микробиологические и клинико-лабораторные критерии риска получения неудовлетворительного результата лечения у пациенток с РВВК, что позволяет предпринять дополнительные меры по повышению эффективности лечения.

Перспективами дальнейшей разработки темы является установление возможности использования предложенного алгоритма для профилактики РВВК у женщин с коморбидными состояниями. Поиск штаммов микроорганизмов как потенциальных пробиотических культур, которые можно использовать для профилактики РВВК.

ВЫВОДЫ

1. Заболевания ЛОР-органов, частые ОРВИ, а также повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, концентрации глюкозы в сыворотке крови являются факторами риска развития рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

2. У женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в просветной микробиоте толстого кишечника отмечается статистически значимое уменьшение количества лактобактерий, бифидобактерий и типичного варианта *E.coli*, с увеличением количества клостридий, лактозонегативных вариантов *E.coli*, *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., коагулазонегативных стафилококков, *Enterococcus* spp., *Candida* spp.

3. Максимальное количество связей отрицательной направленности при корреляционном анализе просветной микробиоты толстой кишки, по отношению к условно патогенным микроорганизмам выявлено у вариантов кишечной палочки с типичными свойствами и лактобактерий.

4. Выявлена преимущественная роль *L. jensenii* и *L. gasseri* в микробиоте слизистых оболочек влагалища и прямой кишки как видов, имеющих потенциальное антагонистическое (*L. jensenii*) и синергидное (*L. gasseri*) значение в отношении *C. albicans*.

5. Применение комбинированного препарата, содержащего инулин, в схеме лечения пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, в 4,5 раза увеличивает эффективность терапии (за 12 месяцев наблюдения в основной группе подтвержденный лабораторно и клинически вульвовагинальный кандидоз диагностирован у 12,5 % пациенток, в группе сравнения у 55,0%). Согласно кластерному анализу, у женщин с наличием заболеваний ЖКТ, применения инулина приводит к снижению лейкоцитов на

85,0%, количество эпителиоцитов в 2,5 раза при микроскопическом исследовании мазка со слизистой оболочки влагалища, а также к увеличению лактобактерии на 24,3%, *E. coli* с типичными свойствами на 17,7%, уменьшению количества клостридий в 3 раза, лактозонегативных вариантов *E. coli* на 91,4% в просветной микробиоте толстой кишки.

6. Количество *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp., типичных и лактозонегативных изолятов *E. coli* в просветной микробиоте толстой кишки до начала лечения являются потенциальными микробиологическими предикторами развития рецидива вульвовагинального кандидоза через 12 месяцев после лечения. Наиболее информативным является определение количества *Lactobacillus* spp., что легло в основу разработки математической модели для прогнозирования отдаленных результатов лечения у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обязательной комплексной диспансеризации женщин репродуктивного возраста, рекомендуется выявлять преморбидные факторы по развитию рецидивирующего вульвовагинального кандидоза: заболевания ЛОР-органов, частые ОРВИ, повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, концентрации глюкозы в сыворотке крови.

2. В группах высокого риска по развитию рецидивирующего вульвовагинального кандидоза рекомендуется проводить санитарно-просветительные мероприятия по вопросам здорового образа жизни, профилактики ОРВИ и оториноларингологической патологии, консультация гепатолога, гастроэнтеролога, эндокринолога по показаниям и контроль биохимических показателей таких как: активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, концентрация глюкозы в сыворотке крови.

3. Для оценки эффективности противорецидивной терапии рекомендовано исследование микробиоты слизистых оболочек влагалища, и просвета толстой кишки с оценкой синергидных и антагонистических межмикробных связей.

4. В качестве вспомогательной методики для прогнозирования отдаленных результатов лечения пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом врачам акушерам-гинекологами рекомендовано применение разработанного алгоритма, включающего определение количества лактобактерий в просветной микробиоте толстой кишки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- PВВК – рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз
- SGLT2 - ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ССС – сердечно-сосудистая система
- АЛАТ – Аланинаминотрансфераз
- АСАТ - Аспартатаминотрансфераз
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция
- BVAB1 – бактерия 1 ассоциированная с бактериальным вагинозом, вид бактерий, обнаруженный во влагалище человека и относящийся к семейству Lachnospiraceae отряда Clostridiales
- IL-15 – интерлейкин 15
- АЖ – амниотическая жидкость
- CD-80 - мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, содержащий постоянный иммуноглобулиновый домен и переменный рецептор-связывающий домен
- ЦВК – центральный венозный катетер
- Hwp1, Als1, Als2, Sun41 (белки клеточной стенки) – гликопротеины, расположенный на поверхности условно-патогенного диплоидного гриба *C. albicans*
- YNB – дрожжевая азотная основа
- GAGs – гликозаминогликан
- САР – холодная атмосферная плазма
- Hsp90 – белок теплового шока 90
- АТСС 10231 – цельноклеточные белки из клеток *C. albicans*
- АФК – антиферментный комплекс
- ОКТ – октенидин
- ИРК – индивидуальная регистрационная карта

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахметова М.Ю., Флоренсов В.В., Баряева О.Е. Сравнительный анализ состава микрофлоры влагалища при наличии и отсутствии воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022. №4 (97). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-sostava-mikroflory-vlagalischa-pri-nalichii-i-otsutstvii-vozpалитelnyh-zabolevaniy-zheludochno-kishechnogo>
2. Байгужина Ж. С. и др. Роль пробиотиков в профилактике и лечении заболеваний // Bulletin of the Karaganda university Biology. Medicine. Geography series. – 2023. – Т. 111. – №. 3. – С. 25-34.
3. Безменко А. А. и др. Влияние дисбактериоза кишечника на течение беременности. – 2022.
4. Борzych Е. В. и др. Возможности адьювантного применения комбинации масляной кислоты и инулина при проведении антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – №. 7. – С. 461-465.
5. Веселова Е. Н. и др. Проблема коморбидности при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у женщин: пути решения // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4. – №. 1. – С. 40-45.
6. Громова О. А., Торшин И. Ю. О перспективах применения лактобактериальных пробиотиков, D-маннозы и экстрактов клюквы в терапии инфекций мочевыводящих путей // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17. – №. 4. – С. 485-499.
7. Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А., Комагоров В.И. Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий/ // Гинекология. 2021. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-vlagalischa-v-period-menopauzalnogo-perehoda-rol-laktobakteriy> (дата обращения: 09.07.2024)
8. Коденцова В. М. и др. Инулин как компонент обогащенных пищевых продуктов: влияние на микронутриентный статус организма //

Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25. – №. 3. – С. 34-42.

9. Козлова А.А., Припутневич Т.В., Николаева А.В., Баранов И.И., Мешалкина И.В., Ахмедова З.Ф., Денисов П.А., Муравьева В.В., Кириллова Е.Д., Черданцева Ю.Е. Влияние влагалищной и кишечной микробиоты беременной на течение послеродового периода // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* 2023. №2 (40). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vlagalischnoy-i-kishechnoy-mikrobioty-beremennoy-na-techenie-poslerodovogo-perioda> (дата обращения: 09.07.2024).

10. Козлова А.А., Николаева А.В., Припутневич Т.В., Баранов И.И., Мешалкина И.В. Микробиом влагалища женщины во время беременности и в послеродовом периоде: динамика, взаимосвязь с кишечной микрофлорой, влияние на становление микробиоты новорожденного // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* 2021. №4 (34). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiom-vlagalisha-zhenschiny-vo-vremya-beremennosti-i-v-poslerodovom-periodo-dinamika-vzaimosvyaz-s-kishechnoy-mikrofloroy>

11. Купина А.Д., Петров Ю.А., Оздоева И. Махмуд-Башировна Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины // *Доктор.Ру.* 2021. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kishechnyy-i-vlagalishchnyy-mikrobiotsenoz-i-ego-vliyanie-na-reproduktivnoe-zdorovie-zhenschiny> (дата обращения: 09.07.2024).

12. Латипова Ш. А. и др. Лечение дисбактериоза у детей//*AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI.* – 2023. – Т. 2. – №. 4. – С. 201-206.

13. Малаева Е.Г., Стома И.О. Возможности и перспективы модификации кишечного микробиома// *Архивъ внутренней медицины.* 2022. №5 (67). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-i-perspektivy-modifikatsii-kishechnogo-mikrobioma>

14. Сыромятников М.Ю., Нестерова Е.Ю., Гладких М.И., Толкачева А.А., Бондарева О.В., Попов В.Н. Влияние фукоидана и инулина на

экспрессию генов метаболизма *Lactobacillus plantarum*. Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. 2023;85(2):144-150.
<https://doi.org/10.20914/2310-1202-2023-2-144-150>

15. Толстова А. С. и др. Синдромом поликистозных яичников и их взаимосвязь с микробиотой кишечника и влагалища (Обзор литературы) // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – №. 5. – С. 206-214.
<https://elibrary.ru/item.asp?id=46589992>

16. Успенский Ю.П., Новикова В.П., Барышникова Н.В. Дефицит железа и кишечная микробиота // Медицина: теория и практика. 2022. №2.
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/defitsit-zheleza-i-kishechnaya-mikrobiota>

17. Хавкин А.И., Новикова В.П., Евдокимова Н.В. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(1): 32–41. DOI: 10.2031727-5784-2022-1-32-41

18. Шариков А. Ю. и др. Применение высоковлажной дисперсной фракции топинамбура, образуемой при его переработке на спирт, в технологии пищевой экструзии //Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2023. – Т. 24. – №. 4. – С. 612-622.

19. Abdullah M.S.Al-Hatmi, Jalila Mohsin, Aisha Al-Huraizi, Faryal Khamis, COVID-19 associated invasive candididasis, August 2020
[https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30539-9/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30539-9/fulltext)

20. Aida Esfahani, Ayatollah Nasrollahi Omran, Zahra Salehi, Masoomeh Shams-Ghahfarokhic, Masood Ghane, Sana Eybpoosh, Mehdi Razzaghi-Abyaneh, Molecular epidemiology, antifungal susceptibility, and ERG11 gene mutation of *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis: Comparison between recurrent and non-recurrent infections, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105696>

21. Amanda Nascimento Vasques de Souza, Maria Graciela Iecher Faria, Cristiane Edna da Rocha, Gisele Strieder Philippsen, Gabriela Catuzo Canonico

Silva, Gustavo Ratti da Silva, Rodrigo Sadao Inumaro, José Eduardo Gonçalves, Zilda Cristiani Gazim, Samantha Wietzikoski, Francislaina Aparecida dos Reis Lívero, Flavio Augusto Vicente Seixas, Evellyn Claudia Wietzikoski Lovato,

22. Amir Arastehfar, Agostinho Carvalho, M. Hong Nguyen, Mohammad Taghi Hedayati, Mihai G. Netea, David S. Perlin, Martin Hoenigl, COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions, *J. Fungi* 2020 <https://www.mdpi.com/2309-608X/6/4/211>

23. Ang XY, Mageswaran UM, Chung YLF, Lee BK, Azhar SNA, Roslan NS, Saufian IFB, Mustaffa NS, Kalam EM, Ibrahim AF, Abdul Wahid N, Deris ZZ, Oon CE, Adnan WFW, Sany S, Liong MT. Probiotics Reduce Vaginal Candidiasis in Pregnant Women via Modulating Abundance of *Candida* and *Lactobacillus* in Vaginal and Cervicovaginal Regions. *Microorganisms*. 2022 Jan 26;10(2):285. doi: 10.3390/microorganisms10020285. PMID: 35208739; PMCID: PMC8877909.

24. Asriana Abdullah, Nurhaedar Jafar, Muhammad Syafar, Development of health education model (vaginal hygiene) in vaginal candidiasis prevention in pregnant women, *Enfermería Clínica*, Volume 30, Supplement 4, 2020, Pages 159-162, ISSN 1130-8621, <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2019.10.060>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130862120301674>)

25. Bai X, Ma J, Wu X, Qiu L, Huang R, Zhang H, Huang H, Chen X. Impact of Visceral Obesity on Structural and Functional Alterations of Gut Microbiota in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study Using Metagenomic Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Jan 11;16:1-14. doi: 10.2147/DMSO.S388067. PMID: 36760592; PMCID: PMC9843473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36760592/>

26. Bo T, Liu H, Liu M, Liu Q, Li Q, Cong Y, Luo Y, Wang Y, Yu B, Pu T, Wang L, Wang Z, Wang D. Mechanism of inulin in colic and gut microbiota of captive Asian elephant. *Microbiome*. 2023 Jul 6;11(1):148. doi: 10.1186/s40168-023-01581-3. PMID: 37408039; PMCID: PMC10324157.

27. Buggio, L., Somigliana, E., Borghi, A. et al. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy. *BMC Women's Health* 19, 25 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0723-4>

Candida albicans oscillating UME6 expression during intestinal colonization primes systemic Th17 protective immunity, *Cell Reports*, Volume 39, Issue 7, 2022, 110837, ISSN 2211-1247,

28. Candidalysin: discovery and function in *Candida albicans* infections, Julian R Naglik, Sarah L Gaffen, Bernhard Hube <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.06.002>

29. Cao W, Fu X, Zhou J, Qi Q, Ye F, Li L, Wang L. The effect of the female genital tract and gut microbiome on reproductive dysfunction. *Biosci Trends*. 2024 Jan 30;17(6):458-474. doi: 10.5582/bst.2023.01133. Epub 2023 Dec 17. PMID: 38104979. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38104979/>

30. Carmen Rodriguez-Cerdeira, Erick Martinez-Herrera, Miguel Carnero-Gregorio, Adriana Lopez-Barcenas, Gabriella Fabbrocini, Monika Fida, May El-Samahy, Jose Luis Gonzalez-Cespon, *Front Microbiol.*, 2020 Nov. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33262741/>

31. Chadchan SB, Naik SK, Popli P, Talwar C, Putluri S, Ambati CR, Lint MA, Kau AL, Stallings CL, Kommagani R. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites promotes endometriosis. *Cell Death Discov*. 2023 Jan 25;9(1):28. doi: 10.1038/s41420-023-01309-0. PMID: 36693853; PMCID: PMC9873805. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36693853/>

32. Chadchan SB, Singh V, Kommagani R. Female reproductive dysfunctions and the gut microbiota. *J Mol Endocrinol*. 2022 Aug 4;69(3):R81-R94. doi: 10.1530/JME-21-0238. PMID: 35900833; PMCID: PMC10031513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35900833/>

33. Chee, W.J.Y., Chew, S.Y. & Than, L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact* 19, 203 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4>

34. Chen K, Geng H, Liu J, Ye C. Alteration in gut mycobiota of patients with polycystic ovary syndrome. *Microbiol Spectr*. 2023 Sep 13;11(5):e0236023. doi: 10.1128/spectrum.02360-23. Epub ahead of print. PMID: 37702484; PMCID: PMC10580825. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37702484/>
35. Corrêa RO, Castro PR, Fachi JL, Nirello VD, El-Sahhar S, Imada S, Pereira GV, Pral LP, Araújo NVP, Fernandes MF, Matheus VA, de Souza Felipe J, Dos Santos Pereira Gomes AB, de Oliveira S, de Rezende Rodovalho V, de Oliveira SRM, de Assis HC, Oliveira SC, Dos Santos Martins F, Martens E, Colonna M, Varga-Weisz P, Vinolo MAR. Inulin diet uncovers complex diet-microbiota-immune cell interactions remodeling the gut epithelium. *Microbiome*. 2023 Apr 26;11(1):90. doi: 10.1186/s40168-023-01520-2. Erratum in: *Microbiome*. 2023 May 31;11(1):122. doi: 10.1186/s40168-023-01579-x. PMID: 37101209; PMCID: PMC10131329.
36. D. Venugopal, K. Husain, S.A. Mustafa, S. Sabeen, Epidemiology, risk factors and antimicrobial profile of Vulvovaginal Candidiasis (VVC): A study among women in the central region of Saudi Arabia, *Journal of Medical Mycology*, Volume 31, Issue 2, 2021, 101049, ISSN 1156-5233, <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.101049>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1156523320301682#bib0290>
37. Dominique Moser, Katharina Biere, Bing Han, Marion Hoerl, Gustav Schelling, Alexander Chouker, Tobias Woehirie, COVID-19 Impairs Immune Response to *Candida albicans*, *Front Immunol*, 2021 Feb <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717195/>
38. Douglas W.Lowman, M.Sameer Al-Abdul-Wahid, Zuchao Ma, Michael D. Kruppa, Elena Rustchenko, David L.Williams, Glucan and glycohen exist as a covalently linked macromolecular complex in the cell wall of *Candida albicans* and other *Candida* species, *The Cell Surface*, December 2021 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468233021000141>
39. Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect*

Microbiol. 2022 Dec 16;12:1059825. doi: 10.3389/fcimb.2022.1059825. Erratum in: Front Cell Infect Microbiol. 2023 May 12;13:1211349. doi: 10.3389/fcimb.2023.1211349. PMID: 36590579; PMCID: PMC9800796. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36590579/>

40. Emily McKloud, Christopher Delaney, Leighann Sherry, Ryan Kean, Shanice Williams, Rebecca Metcalf, Rachael Thomas, Riina Richardson, Konstantinos Gerasimidis, Christopher J Nile, Craig Williams, Gordon Ramage, Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: a Dynamic Interkingdom Biofilm Disease of *Candida* and *Lactobacillus*, mSystems. 2021 Aug <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374560/>

41. Fatemeh Ebrahimi-Shaghghi, Zahra Noormohammadi, Seyed-Mohammad Atyabi, Mehdi Razzaghi-Abyaneh, Inhibitory effects of cold atmospheric plasma on the growth, virulence factors and HSP90 gene expression in *Candida albicans*, Archives of Biochemistry and Biophysics, Volume 700, 2021, 108772, ISSN 0003-9861, <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108772>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003986121000229>) <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003986121000229>

42. Fettweis, J.M., Serrano, M.G., Brooks, J.P. et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Nat Med 25, 1012–1021 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>

43. Foessleitner P, Kiss H, Deinsberger J, Ott J, Zierhut L, Farr A. Validation of the SavvyCheck™ Vaginal Yeast Test for Screening Pregnant Women for Vulvovaginal Candidosis: A Prospective, Cross-Sectional Study. J Fungi (Basel). 2021 Mar 20;7(3):233. doi: 10.3390/jof7030233. PMID: 33804805; PMCID: PMC8003914.

44. Foessleitner P, Petricevic L, Boerger I, Steiner I, Kiss H, Rieger A, Touzeau-Roemer V, Farr A. HIV infection as a risk factor for vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis, and candidosis in pregnancy: A matched case-control study. Birth. 2021 Mar;48(1):139-146. doi: 10.1111/birt.12526. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33462893; PMCID: PMC8247846.

45. Ghaddar N, Anastasiadis E, Halimeh R, Ghaddar A, Dhar R, AlFouzan W, Yusef H, El Chaar M. Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among pregnant women in Lebanon. *BMC Infect Dis.* 2020 Jan 13;20(1):32. doi: 10.1186/s12879-019-4736-2. PMID: 31931738; PMCID: PMC6958632.

46. Ghaddar N, El Roz A, Ghssein G, Ibrahim JN. Emergence of Vulvovaginal Candidiasis among Lebanese Pregnant Women: Prevalence, Risk Factors, and Species Distribution. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2019 Jul 28;2019:5016810. doi: 10.1155/2019/5016810. PMID: 31467477; PMCID: PMC6699268.

47. Gina Wall, Daniel Montelongo-Jauregui, Bruna Vidal Bonifacio, Jose L Lopez-Ribot, Priya Uppuluri, *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis, *Curr Opin Microbiol*, December 2019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085405/>

48. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review, Prof David W Denning, FRCP, Matthew Kneale, BSc, Prof Jack D Sobel, MD, Riina Rautemaa-Richardson, FRCPath, Published:August 02, 2018 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8)

49. Gonzalo Segrelles-Calvo, Glauber R de Araujo, Estefania Llopis-Pastor, Javier Carrillo, Marta Hernandez-Hernandez, Laura Rey, Nestor Rodriguez Melean, Ines Escribano, esther Anton, Celia Zamarro, Mercedes Garcia-Salmones, Susana Frases, *Candida* spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors, *Respit Med.*, 2021 Nov <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555702/>

50. Gu Y, Zhou G, Zhou F, Li Y, Wu Q, He H, Zhang Y, Ma C, Ding J, Hua K. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 23;13:808508. doi: 10.3389/fendo.2022.808508. PMID: 35282446; PMCID: PMC8905243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35282446/>

51. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k), Alex Farr, Isaak Effendy, Brigitte Frey Tirri, Herbert Hof, Peter Mayser, Ljubomir Petricevic, Markus Ruhnke, Martin Schaller, Axel P. A. Schaefer, Valentina Sustr, Birgit Willinger, Werner Mendling, First published: 02 February 2021 <https://doi.org/10.1111/myc.13248>

52. Guo Y, Yu Y, Li H, Ding X, Li X, Jing X, Chen J, Liu G, Lin Y, Jiang C, Liu Z, He Y, Li C, Tian Z. Inulin supplementation ameliorates hyperuricemia and modulates gut microbiota in Uox-knockout mice. *Eur J Nutr.* 2021 Jun;60(4):2217-2230. doi: 10.1007/s00394-020-02414-x. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33104864; PMCID: PMC8137640.

53. H. Fakhim, A. Vaezi, J. Javidnia, E. Nasri, D. Mahdi, K. Diba, H. Badali, *Candida africana* vulvovaginitis: Prevalence and geographical distribution, *Journal de Mycologie Médicale*, Volume 30, Issue 3, 2020, 100966, ISSN 1156-5233, <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100966>

54. H. Ordiales, F. Vazques-Lopez, M. Pevida, B. Vazquez-Losada, F. Vazquez, L.M. Quiros, C. Martin, Adherence of *Candida albicans* and *Malassezia* Species to Skin Cells Induces Changes in the Expression of Genes Responsible for Heparan and Chondroitin Sulfate Chain Synthesis, *Actas Dermo-Sifiliograficas*, July-August 2022 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731022004781>

55. Heleen J. Schuster, Bastienne A. de Jonghe, Jacqueline Limpens, Andries E. Budding, Rebecca C. Painter, Asymptomatic vaginal *Candida* colonization and adverse pregnancy outcomes including preterm birth: a systematic review and meta-analysis, *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, Volume 2, Issue 3, 2020, 100163, ISSN 2589-9333, <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100163>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320301075>)

56. Hiram Villanueva-Lozano, Rogelio de J Trevino-Rangel, Gloria M Gonzalez, Maria Teresa Ramirez-Elizondo, Reynaldo Lara-Medrano, Mary Cruz Aleman-Bocanegra, Claudia E Guajard, Natalia Goana-Chavez, Fernando

Castilleja-Leal, Guillermo Torre-Amione, Michel F Martinez-Resendez, Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico, *Clin Microbiol Infect.*, 2021 Jan <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33429028/>

57. Hu S, Ding Q, Zhang W, Kang M, Ma J, Zhao L. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes*. 2023 Jan-Dec;15(1):2236749. doi: 10.1080/19490976.2023.2236749. PMID: 37559394; PMCID: PMC10416750. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37559394/>

58. Hu X, Xu X, Zeng X, Jin R, Wang S, Jiang H, Tang Y, Chen G, Wei J, Chen T, Chen Q. Gut microbiota dysbiosis promotes the development of epithelial ovarian cancer via regulating Hedgehog signaling pathway. *Gut Microbes*. 2023 Jan-Dec;15(1):2221093. doi: 10.1080/19490976.2023.2221093. PMID: 37282604; PMCID: PMC10249449. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37282604/>

59. Huang L, Liu B, Liu Z, Feng W, Liu M, Wang Y, Peng D, Fu X, Zhu H, Cui Z, Xie L, Ma Y. Gut Microbiota Exceeds Cervical Microbiota for Early Diagnosis of Endometriosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Dec 7;11:788836. doi: 10.3389/fcimb.2021.788836. PMID: 34950610; PMCID: PMC8688745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34950610/>

60. Huang L, Wu X, Guo S, Lv Y, Zhou P, Huang G, Duan Z, Sun W. Metagenomic-based characterization of the gut virome in patients with polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol*. 2022 Aug 16;13:951782. doi: 10.3389/fmicb.2022.951782. PMID: 36051758; PMCID: PMC9424824. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36051758/>

61. Huang Y, Li D, Cai W, Zhu H, Shane MI, Liao C, Pan S. Distribution of Vaginal and Gut Microbiome in Advanced Maternal Age. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 May 27;12:819802. doi: 10.3389/fcimb.2022.819802. PMID: 35694547; PMCID: PMC9186158.

62. Humoral immune responses against facultative pathogen *Candida utilis* in atopic patients with vulvovaginal candidiasis. *Candida utilis* glucomannan – New serologic biomarker, *Immunobiology* 19 November 2021 Volume 227, Issue 1

(Cover date: January 2022) Article 152154, E. Paulovičová M. Hrubíško
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2021.152154>

63. In vivo antifungal activity of nanoemulsions containing eucalyptus or lemongrass essential oils in murine model of vulvovaginal candidiasis, Samanta da Silva Gündela, Samantha Nunes de Godoia, Roberto Christ Vianna Santosb, Jacqueline Teixeira da Silvac, Liliana Borges de Menezes Leitec, Andre Correa Amaralc, Aline Ferreira Ourique, Version of Record 25 April 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101762>

64. Isara A, Baldeh AK. Prevalence of sexually transmitted infections among pregnant women attending antenatal clinics in West Coast Region of The Gambia. *Afr Health Sci.* 2021 Jun;21(2):585-592. doi: 10.4314/ahs.v21i2.13. PMID: 34795711; PMCID: PMC8568222.

65. Itapary dos Santos, C.; Ramos França, Y.; Duarte Lima Campos, C.; Quaresma Bomfim, M.R.; Oliveira Melo, B.; Assunção Holanda, R.; Santos, V.L.; Gomes Monteiro, S.; Buoizzi Moffa, E.; Souza Monteiro, A.; Andrade Monteiro, C.; Monteiro-Neto, V. Antifungal and Antivirulence Activity of Vaginal Lactobacillus Spp. Products against Candida Vaginal Isolates. *Pathogens* 2019, 8, 150. <https://doi.org/10.3390/pathogens8030150>

J Appl Microbiol, 126 (2019), pp. 1541-1550
<https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jam.14164>

66. Jang, S., Lee, K., Kwon, B. et al. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep* 9, 8121 (2019).
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-44579-4>

67. Jari Intra, Maria Roberta Sala, Paolo Brambilla, Davide Carcione, Valerio Leoni, Prevalence and species distribution of microorganisms isolated among non-pregnant women affected by vulvovaginal candidiasis: A retrospective study over a 20 year-period, *Journal of Medical Mycology*, Volume 32, Issue 3, 2022, 101278, ISSN 1156-5233, <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2022.101278>.

68. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May

26;22(11):5644. doi: 10.3390/ijms22115644. PMID: 34073257; PMCID: PMC8198999. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34073257/>

Journal of Ethnopharmacology, Volume 295, 2022, 115403, ISSN 0378-8741, 69. Joveria Farooqi, Hammad Niamatullah, Seema Irfan, Afia Zafar, Faisal Malik, Kauser Jabeen, Comparison of β -D-Glucan levels between *Candida auris* and other *Candida* species at the time of candidaemia: a retrospective study, *Clinical Microbiology and Infection*, October 2021, p. 1519e.1- 1519.e5 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1198743X21002780>

70. Kalia, N., Singh, J. & Kaur, M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 19, 5 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>

71. Kalline L. Ribeiro, Isaac A.M. Frías, Alberto G. Silva, Reginaldo G. Lima-Neto, Sandra R. Sá, Octávio L. Franco, Maria D.L. Oliveira, Cesar A.S. Andrade, IMPEDIMETRIC CLAVMO PEPTIDE-BASED SENSOR DIFFERENTIATES PLOIDY OF CANDIDA SPECIES, *Biochemical Engineering Journal*, Volume 167, 2021, 107918, ISSN 1369-703X, <https://doi.org/10.1016/j.bej.2020.107918>.

72. Kathrin Spettel, Dominik Bumberger, Iris Camp, Richard Kriz, Birgit Willinger, Efficacy of octenidine against emerging echinocandin-, azole- and multidrug-resistant *Candida albicans* and *Candida glabrata*, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, Volume 29, 2022 Pages 23-28, ISSN 2213-7165, <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.01.028>

73. Krisztina Szabo, Marton Miskei, Ilona Farkas, Victor Dombradi, The phosphatome of opportunistic pathogen *Candida* species, *Fungal Biology Reviews*, March 2021, p. 40-51 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1749461320300543>

74. Kumherová, M., Veselá, K., Kosová, M. et al. Novel Potential Probiotic Lactobacilli for Prevention and Treatment of Vulvovaginal Infections. *Probiotics & Antimicro. Prot.* 13, 163–172 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12602-020-09675-2>

75. Lakshmi Krishnasamya, Durairajan Rubinic, Jayasankari Senthilganesh, Chitrlekha Saikumara, Govindasamy, Kumaramanickavel, A. Wilson Aruni, Paramasivam Nithyanand, Phylogenetic characterization of biofilm forming multidrug resistant *Candida albicans* and Non *albicans* *Candida* causing vulvovaginal candidiasis 2020 <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100644>

76. Lara Melo Campos, Ari Sérgio de Oliveira Lemos, Luisa Ferreira da Cruz, Marcelo Gonzaga de Freitas Araújo, Giuly Cristina Rodrigues de Mello Botti, Janildo Ludolf Reis Júnior, Vinícius Novaes Rocha, Ângelo Márcio Leite Denadai, Thiago Pereira da Silva, Guilherme Diniz Tavares, Elita Scio, Rodrigo Luiz Fabri, Priscila Faria Pinto, Development and in vivo evaluation of chitosan-gel containing *Mitracarpus frigidus* methanolic extract for vulvovaginal candidiasis treatment, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 130,2020,110609,ISSN 0753-3322,

77. Li Y, Liu G, Gong R, Xi Y. Gut Microbiome Dysbiosis in Patients with Endometrial Cancer vs. Healthy Controls Based on 16S rRNA Gene Sequencing. *Curr Microbiol.* 2023 Jun 9;80(8):239. doi: 10.1007/s00284-023-03361-6. PMID: 37294364; PMCID: PMC10256650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37294364/>

78. Liu L, Fu Q, Li T, Shao K, Zhu X, Cong Y, Zhao X. Gut microbiota and butyrate contribute to nonalcoholic fatty liver disease in premenopause due to estrogen deficiency. *PLoS One.* 2022 Feb 2;17(2):e0262855. doi: 10.1371/journal.pone.0262855. PMID: 35108315; PMCID: PMC8809533. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108315/>

79. López-Moreno, A.; Aguilera, M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1461. <https://doi.org/10.3390/jcm10071461>

80. Luo L, Luo J, Cai Y, Fu M, Li W, Shi L, Liu J, Dong R, Xu X, Tu L, Yang Y. Inulin-type fructans change the gut microbiota and prevent the development of diabetic nephropathy. *Pharmacol Res.* 2022 Sep;183:106367. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106367. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35882293.

81. Marano G, Traversi G, Gaetani E, Gasbarrini A, Mazza M. Gut microbiota in women: The secret of psychological and physical well-being. *World J*

Gastroenterol. 2023 Dec 7;29(45):5945-5952. doi: 10.3748/wjg.v29.i45.5945.
 PMID: 38131001; PMCID: PMC10731147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38131001/>

82. Mark G. Martens, Bassem Maximos, Thorsten Degenhardt, Karen Person, Sacey Curelop, Mahmoud Ghannoun, Amy Flynt, Stephen R. Brand, Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections, American Journal of Obstetrics and Gynecology, July 2022
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937822005774>

83. Martens MG, Maximos B, Degenhardt T, Person K, Curelop S, Ghannoum M, Flynt A, Brand SR, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Oteseconazole in Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis and Efficacy vs Fluconazole in Treatment of Acute Vulvovaginal Candidiasis Infections, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.023>.

84. Maryam Bakhshi, Samire Salari, Pooya Ghasemi Nejad Almani, Setareh Agha Kuchak Afshari, Gene Reports, Evaluation of antifungal activity of Lactobacillus reuteri against Candida species, December 2021
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452014421003538>

85. Mehran Varnasiri, Shokrollah Salmanzadeh, Ali Zarei Mahmoudabadi, Marzieh Halvaezadeh, Simin Taghipour, Shahla Molavi, Seyed Mohammad Alavi, Khojasteh Hoseiny Nezhad, Parastoo Moradi Choghakabodi, The occurrence of vulvovaginal Candida species and their antifungal susceptibility pattern in HIV seropositive women in Ahvaz, Southwest Iran, Clinical Epidemiology and Global Health, Volume 8, Issue 3, 2020, Pages 903-907, ISSN 2213-3984,
<https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.02.021>

86. Miao Zhao, Fan Zhang, Robert Zarnowski, Kenneth Barns, Ryley Jones, Jen Fossen, Hiram Sanchez, Scott R Rajske, Anjon Audhya, Tim S Bugni, David R Andes, Turbinmicin inhibits Candida biofilm growth by disrupting fungal

vesicle-mediated trafficking, *J Clin Invest*, 2021 Mar
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373326/>

Microbial Pathogenesis, Volume 148, 2020, 104471, ISSN 0882-4010,
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104471>

87. Molecular epidemiology, antifungal susceptibility, and ERG11 gene mutation of *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis: Comparison between recurrent and non-recurrent infections, Aida Esfahania, Ayatollah Nasrollahi Omrana, Zahra Salehib, Masoomeh Shams-Ghahfarokhic, Masood Ghaned, Sana Eybpooshe, Mehdi Razzaghi-Abyaneh, 2022
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105696>

88. Mushi MF, Mmole A, Mshana SE. *Candida* vaginitis among symptomatic pregnant women attending antenatal clinics in Mwanza, Tanzania. *BMC Res Notes*. 2019 Nov 27;12(1):775. doi: 10.1186/s13104-019-4793-z. PMID: 31775911; PMCID: PMC6881989.

89. Mushi MF, Olum R, Bongomin F. Prevalence, antifungal susceptibility and etiology of vulvovaginal candidiasis in sub-Saharan Africa: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Med Mycol*. 2022 Jul 9;60(7):myac037. doi: 10.1093/mmy/myac037. PMID: 35781514.

90. Nicole O Ponde, Lea Lortal, Gordon Ramage, Julian R Naglik, Jonathan P Richardson, *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions, *Crit Rev Microbiol*, 2021 Feb <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482069/>

91. P. Vieira-Baptista, J. Bornstein *Candidiasis*, bacterial vaginosis. *Vulvar disease*, 167, *Breaking the Myths* (2019), 10.1007/978-3-319-61621-6_24

92. Pai AH, Wang YW, Lu PC, Wu HM, Xu JL, Huang HY. Gut Microbiome-Estrobolome Profile in Reproductive-Age Women with Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 14;24(22):16301. doi: 10.3390/ijms242216301. PMID: 38003489; PMCID: PMC10671785. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38003489/>

93. Patel N, Patel N, Pal S, Nathani N, Pandit R, Patel M, Patel N, Joshi C, Parekh B. Distinct gut and vaginal microbiota profile in women with recurrent implantation failure and unexplained infertility. *BMC Womens Health*. 2022 Apr

12;22(1):113. doi: 10.1186/s12905-022-01681-6. PMID: 35413875; PMCID: PMC9004033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35413875/>

94. Paula Faria-Gonçalves, Joana Rolo, Carlos Gaspar, Ana Sofia Oliveira, Paula Gouveia Pestana, Rita Palmeira-de-Oliveira, Teresa Gonçalves, José Martinez-de-Oliveira, Ana Palmeira-de-Oliveira, Recurrent vulvovaginal *Candida* spp isolates phenotypically express less virulence traits,

95. Pérez-Prieto I, Rodríguez-Santisteban A, Altmäe S. Beyond the reproductive tract: gut microbiome and its influence on gynecological health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2024 Jun 1;36(3):134-147. doi: 10.1097/01.gco.0001016536.06312.72. Epub 2024 Apr 8. PMID: 38656809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38656809/>

96. Pino, A., Rapisarda, A.M.C., Vitale, S.G. et al. A clinical pilot study on the effect of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* TOM 22.8 strain in women with vaginal dysbiosis. *Sci Rep* 11, 2592 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81931-z>

97. Price JT, Vwalika B, Hobbs M, Nelson JAE, Stringer EM, Zou F, Rittenhouse KJ, Azcarate-Peril A, Kasaro MP, Stringer JSA. Highly diverse anaerobe-predominant vaginal microbiota among HIV-infected pregnant women in Zambia. *PLoS One*. 2019 Oct 2;14(10):e0223128. doi: 10.1371/journal.pone.0223128. PMID: 31577818; PMCID: PMC6774526.

98. Priscilla Romina De Gregorio, Jessica Alejandra Silva, Antonella Marchesi, María Elena Fátima Nader-Macías, Anti-*Candida* activity of beneficial vaginal lactobacilli in in vitro assays and in a murine experimental model, *FEMS Yeast Research*, Volume 19, Issue 2, March 2019, foz008, <https://doi.org/10.1093/femsyr/foz008>

99. Qianting Yang, Zhiyong Liu, Yan Wang, Jiao Xie, Kanghuai Zhang, Yalin Dong, Yun F. Wang, In vitro synergistic antifungal activities of caspofungin in combination with fluconazole or voriconazole by the Etest method, *International Journal of Infectious Diseases*, September 2022, p. 982-990 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971222004489>

100. Quantitative system for diagnosis of vulvovaginal candidiasis, T Dermendzhieva, B Pehlivanovd, A Petrovaa, S. Staneva, M. Murdjeva, Volume 32, Issue 4, November 2022, 101302, <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2022.101302>

101. Reznichenko, Halyna MD, PhD1; Henyk, Nataliya MD, PhD2; Maliuk, Viktor MD, PhD3; Khyzhnyak, Tetyana MD4; Tynna, Yevhenia MD4; Filipiuk, Ihor MD, PhD5; Veresniuk, Nataliia MD, PhD6; Zubrytska, Larysa MD7; Quintens, Johan MSc8; Richir, Karl MD8; Gerasymov, Sergiy MD, PhD9. Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*: July 2020 - Volume 24 - Issue 3 - p 284-289 doi: 10.1097/LGT.0000000000000518 https://journals.lww.com/jlgttd/Fulltext/2020/07000/Oral_Intake_of_Lactobacilli_Can_Be_Helpful_in.10.aspx

102. Risks for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-Albicans Candida Versus Candida Albicans Andrea Boyd Tressler, Metabel Markwei, Chelsea Fortin, Meng Yao, Gary W. Procop, David E. Soper, and Oluwatosin Goje *Journal of Women's Health* 2021 30:11, 1588-1596 <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2020.8811>

103. Risks for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-Albicans Candida Versus Candida Albicans Andrea Boyd Tressler, Metabel Markwei, Chelsea Fortin, Meng Yao, Gary W. Procop, David E. Soper, and Oluwatosin Goje *Journal of Women's Health* 2021 30:11, 1588-1596 <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2020.8811>

104. Rocio Garcia-Rubio, Haroldo C de Oliveira, Johanna Rivera, Nuria Trevijano-Contador, The Fungal Cell Wall: Candida, Cryptococcus, and Aspergillus Species, *Front Microbiol.* 2020 Jan <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31993032/>

105. Rukiye Ada Bender, Şeyda Çalışkan, Burak Önal, Reyhan Aslançan, Eray Çalışkan, Treatment methods for vulvovaginal candidiasis in pregnancy, *Journal of Medical Mycology*, Volume 31, Issue 3, 2021, 101138, ISSN 1156-5233,

106. Russo R, Superti F, Karadja E, De Seta F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. 2019;62(4):328-335. <https://doi.org/10.1111/myc.12883>
107. Ryan Kean, Gordon Ramage, Combined Antifungal Resistance and Biofilm Tolerance: the Global Threat of *Candida auris*, *mSphere.*, 2019 Jul <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31366705/>
108. S. Chattopadhyay, J.D. Arnold, L. Malayil, L. Hittle, E.F. Mongodin, K.S. Marathe, et al. Potential role of the skin and gut microbiota in premenarchal vulvar lichen sclerosus: A pilot case-control study *PLoS One*, 16 (1) (2021), p. e0245243, [10.1371/journal.pone.0245243](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245243)
109. S. Ghazi, R. Rafei, M. Osman, D. El Safadi, H. Mallat, N. Papon, F. Dabboussi, J.-P. Bouchara, M. Hamze, The epidemiology of *Candida* species in the Middle East and North Africa, *Journal de Mycologie Medicale*, September 2019, p. 245-252 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1156523319301088>
110. Salazar A.M. Gut-bladder axis enters the stage: Implication for recurrent urinary tract infections / A.M. Salazar, M.L. Neugent, N.J. De Nisco [и др.] // *Cell host & microbe*. – 2022. – Т. 30. – № 8. – С. 1066-1069.
111. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update*. 2021 Dec 21;28(1):92-131. doi: [10.1093/humupd/dmab035](https://doi.org/10.1093/humupd/dmab035). PMID: 34718567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34718567/>
112. Sanaz Ahmadipour, Robert A. Field, Gavin J. Miller, Prospects for anti-*Candida* therapy through targeting the cell wall: A mini-review, *The Cell Surface*, December 2021 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468233021000165>
113. Saraf, V.S., Sheikh, S.A., Ahmad, A. et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol* 203, 3793–3802 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02414-3>

114. Shenoy, A, Gottlieb, A. Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. *Dermatologic Therapy*. 2019; 32:e12970. <https://doi.org/10.1111/dth.12970>
115. Shirin Farahyar, Samira Izadi, Elham Razmjou, Mehraban Falahati, Maryam Roudbary, Mahtab Ashrafi-Khozani, Saham Ansari, Azam Fattahi, Zahra Ghahri-Mobaser, Maryam Rahimi, Low prevalence of antifungal resistant *Candida africana*, in the *C. albicans* complex causing vulvovaginal candidiasis, *Heliyon*, Volume 6, Issue 3, 2020, e03619, ISSN 2405-8440, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03619>
116. Short CS, Brown RG, Quinlan R, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Shattock R, Bennett PR, Taylor GP, MacIntyre DA. Lactobacillus-Depleted Vaginal Microbiota in Pregnant Women Living With HIV-1 Infection Are Associated With Increased Local Inflammation and Preterm Birth. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Feb 11;10:596917. doi: 10.3389/fcimb.2020.596917. PMID: 33643930; PMCID: PMC7905210.
117. Shukla, A., Sobel, J.D. Vulvovaginitis Caused by *Candida* Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep* 21, 44 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0700-y>
118. Siddiqui R, Makhlof Z, Alharbi AM, Alfahemi H, Khan NA. The Gut Microbiome and Female Health. *Biology (Basel)*. 2022 Nov 21;11(11):1683. doi: 10.3390/biology11111683. PMID: 36421397; PMCID: PMC9687867. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36421397/>
119. Sofia Maraki, Dimitra Stafylaki, Spyridon A. Karageorgos, Filippou Koutroumpakis, George Hamilos, Antonis Makrigiannakis, George Samonis, Antifungal activity of amniotic fluid against different *Candida* species, *Revista Iberoamericana de Micologia*, July-September 2021, p. 148-150 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113014062100019X>
120. Sofie Nygaard, Katrine Gerlif, Caspar Bundgaard-Nielsen, Jean Saleh Media, Peter Leutscher, Suzette Sørensen, Annemarie Brusén Villadsen, Louise Thomsen Schmidt Arenholt,

121. Sravan Kumar Miryala, Anand Andbarasu, Sudha Ramaiah, Organ-specific host differential gene expression analysis in systemic candidiasis: A systems biology approach, August 2022 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088240102200290X>

122. Sule-Odu AO, Akadri AA, Oluwole AA, Osinupebi OA, Andu BA, Akiseku AK, Lawal AI. Vaginal Candida infection in pregnancy and its implications for fetal well-being. *Afr J Reprod Health*. 2020 Sep;24(3):33-40. doi: 10.29063/ajrh2020/v24i3.4. PMID: 34077125.

123. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota. *Reprod Sci*. 2021 Aug;28(8):2367-2377. doi: 10.1007/s43032-021-00506-5. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33660232; PMCID: PMC8289757. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33660232/>

124. Szala-Rycaj J, Szewczyk A, Zagaja M, Kaczmarczyk-Ziemba A, Maj M, Andres-Mach M. The Influence of Topinambur and Inulin Preventive Supplementation on Microbiota, Anxious Behavior, Cognitive Functions and Neurogenesis in Mice Exposed to the Chronic Unpredictable Mild Stress. *Nutrients*. 2023 Apr 23;15(9):2041. doi: 10.3390/nu15092041. PMID: 37432210; PMCID: PMC10181297.

125. Sze C, Pressler M, Lee JR, Chughtai B. The gut, vaginal, and urine microbiome in overactive bladder: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2022 May;33(5):1157-1164. doi: 10.1007/s00192-022-05127-3. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35237854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35237854/>

126. Takuro Koshikawa, Masahiro Abe, Minoru Nagi, Yoshitsugu Miyazaki, Hiromu Takemura,

127. Tang F, Deng M, Xu C, Yang R, Ji X, Hao M, Wang Y, Tian M, Geng Y, Miao J. Unraveling the microbial puzzle: exploring the intricate role of gut microbiota in endometriosis pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Feb 16;14:1328419. doi: 10.3389/fcimb.2024.1328419. PMID: 38435309; PMCID: PMC10904627. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38435309/>

128. Tawfick MM, Xie H, Zhao C, Shao P, Farag MA. Inulin fructans in diet: Role in gut homeostasis, immunity, health outcomes and potential therapeutics. *Int J Biol Macromol.* 2022 May 31;208:948-961. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.03.218. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35381290.

129. The urinary, vaginal and gut microbiota in women with genital lichen sclerosis – A case-control study, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 289, 2023, Pages 1-8, ISSN 0301-2115, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.08.004>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211523003093>)

130. Tsega A, Mekonnen F. Prevalence, risk factors and antifungal susceptibility pattern of *Candida* species among pregnant women at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Dec 30;19(1):527. doi: 10.1186/s12884-019-2494-1. PMID: 31888537; PMCID: PMC6937829.

131. Tzu-Yu Shao, Pallavi Kakade, Jessica N. Witchley, Corey Frazer, Kathryn L. Murray, Iuliana V. Ene, David B. Haslam, Thomas Hagan, Suzanne M. Noble, Richard J. Bennett, Sing Sing Way,

132. V. Djohan, K.E. Angora, A.H. Vanga-Bosson, A.Konate, K.F.Kassi, P.C.M. Kilki-Barro, A.V. Bedia-Tanoh, S. Miezán, E.I.H. Menan, W. Yavi, Recurrent vulvo-vaginal candidiasis in Abidjan: Aetiology and associated factors, *Journal de Mycologie Medicale*, June 2019, p. 127-131 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S115652331830283X>

133. V. Fuochi, V. Cardile, G. Petronio Petronio, P.M. Furneri, Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by *Lactobacillus* sp. strains from human vagina

134. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health, Chee, W.J.Y., Chew, S.Y., Than, L.T.L. View Correspondence (jump link) Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Selangor 43400, Malaysia 2020 DOI: 10.1186/s12934-020-01464-4

135. van de Wijgert, JHHM, Verwijs, MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG* 2020; 127: 287– 299. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.15870>

136. Vulvovaginal candidiasis in Iran: A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, clinical manifestations, demographic characteristics, risk factors, etiologic agents and laboratory diagnosis, Elahe Sasania, Zahra Rafatb, Keyhan Ashrafib , Yahya Salimic, Milad Zandid, Saber Soltanid, Farshid Hashemie, Seyed Jamal Hashemi, 2019 <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104802>

137. Waikhom SD, Afeke I, Kwawu GS, Mbroh HK, Osei GY, Louis B, Deku JG, Kasu ES, Mensah P, Agede CY, Doodoo C, Asiamah EA, Tampuori J, Korbuvi J, Opintan JA. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in the Ho municipality, Ghana: species identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolates. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 May 6;20(1):266. doi: 10.1186/s12884-020-02963-3. PMID: 32375724; PMCID: PMC7201979.

138. Wang C, Lan T, Chen Z, Wang X, Han Y, Yang N, Xu Z, Li H, Tao M, Song Y. The preventive effects of inulin, cellulose, and their mixture on colorectal cancer liver metastasis in mice by regulating gut microbiota. *J Food Sci*. 2023 Nov;88(11):4705-4717. doi: 10.1111/1750-3841.16772. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37815692.

139. Wang MY, Sang LX, Sun SY. Gut microbiota and female health. *World J Gastroenterol*. 2024 Mar 28;30(12):1655-1662. doi: 10.3748/wjg.v30.i12.1655. PMID: 38617735; PMCID: PMC11008377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38617735/>

140. Wang Q, Sun Y, Zhao A, Cai X, Yu A, Xu Q, Liu W, Zhang N, Wu S, Chen Y, Wang W. High dietary copper intake induces perturbations in the gut microbiota and affects host ovarian follicle development. *Ecotoxicol Environ Saf*.

2023 Apr 15;255:114810. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.114810. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36948015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36948015/>

141. Wang X, Wang Y, Tang M, Wang X, Xue W, Zhang X, Wang Y, Lee WH, Wang Y, Sun TY, Gao Y, Li LL. Controlled Cascade-Release and High Selective Sterilization by Core-Shell Nanogels for Microenvironment Regulation of Aerobic Vaginitis. *Adv Healthc Mater.* 2023 Jun;12(15):e2202432. doi: 10.1002/adhm.202202432. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36745880.

142. Wang X, Zhao L, Fan C, Dong Z, Ruan H, Hou W, Fan Y, Wang Q, Luan T, Li P, Rui C, Zeng X. The role of IL-15 on vulvovaginal candidiasis in mice and related adverse pregnancy outcomes. *Microb Pathog.* 2022 May;166:105555. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105555. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35487480.

143. Wang Z, Qin X, Hu D, Huang J, Guo E, Xiao R, Li W, Sun C, Chen G. Akkermansia supplementation reverses the tumor-promoting effect of the fecal microbiota transplantation in ovarian cancer. *Cell Rep.* 2022 Dec 27;41(13):111890. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111890. PMID: 36577369. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36577369/>

144. Weihong Wang, Jiatao Hao, Ruifang An, Abnormal vaginal flora correlates with pregnancy outcomes: A retrospective study from 737 pregnant women, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 272, 2022, Pages 64-68, ISSN 0301-2115,

145. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal candidiasis: a current understanding and burning questions. *J Fungi (Basel).* 2020;6(1):27. <https://doi.org/10.3390/jof6010027>

146. Wu YX, Yang XY, Han BS, Hu YY, An T, Lv BH, Lian J, Wang TY, Bao XL, Gao L, Jiang GJ. Naringenin regulates gut microbiota and SIRT1/PGC-1 α signaling pathway in rats with letrozole-induced polycystic ovary syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2022 Sep;153:113286. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113286. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35724506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35724506/>

147. Yang X, Chang T, Yuan Q, Wei W, Wang P, Song X, Yuan H. Changes in the composition of gut and vaginal microbiota in patients with postmenopausal

osteoporosis. *Front Immunol.* 2022 Aug 12;13:930244. doi: 10.3389/fimmu.2022.930244. PMID: 36032115; PMCID: PMC9411790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36032115/>

148. Yang Z, Fu H, Su H, Cai X, Wang Y, Hong Y, Hu J, Xie Z, Wang X. Multi-omics analyses reveal the specific changes in gut metagenome and serum metabolome of patients with polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol.* 2022 Oct 19;13:1017147. doi: 10.3389/fmicb.2022.1017147. PMID: 36338055; PMCID: PMC9627625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36338055/>

149. Yang Z, Su H, Lv Y, Tao H, Jiang Y, Ni Z, Peng L, Chen X. Inulin intervention attenuates hepatic steatosis in rats via modulating gut microbiota and maintaining intestinal barrier function. *Food Res Int.* 2023 Jan;163:112309. doi: 10.1016/j.foodres.2022.112309. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36596207.

150. Yano, J., Sobel, J.D., Nyirjesy, P. et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Women's Health* 19, 48 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0748-8>

151. Yi-Kai Tseng, Yu-Chia Chen, Chien-Jul Hou, Fu-Sheng Deng, Shen-Huan Liang, Sin Yong Hoo, Chih-Chieh Hsu, Cai-Ling Ke, Ching-Hsuan Lin, Evaluation of Biofilm Formation in *Candida tropicalis* Using a Silicone-Based Platform with Synthetic Urine Medium, *Microorganism.*, 2020 May <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369936/>

152. Yin P, Du T, Yi S, Zhang C, Yu L, Tian F, Chen W, Zhai Q. Response differences of gut microbiota in oligofructose and inulin are determined by the initial gut *Bacteroides/Bifidobacterium* ratios. *Food Res Int.* 2023 Dec;174(Pt 1):113598. doi: 10.1016/j.foodres.2023.113598. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37986462.

153. Yoshikata R, Yamaguchi M, Mase Y, Tatsuzuki A, Myint KZY, Ohta H. Age-Related Changes, Influencing Factors, and Crosstalk Between Vaginal and Gut Microbiota: A Cross-Sectional Comparative Study of Pre- and Postmenopausal Women. *J Womens Health (Larchmt).* 2022 Dec;31(12):1763-1772. doi:

10.1089/jwh.2022.0114. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36374244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36374244/>

154. Yu Z, Qin E, Cheng S, Yang H, Liu R, Xu T, Liu Y, Yuan J, Yu S, Yang J, Liang F. Gut microbiome in PCOS associates to serum metabolomics: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2022 Dec 23;12(1):22184. doi: 10.1038/s41598-022-25041-4. PMID: 36564416; PMCID: PMC9789036.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36564416/>

155. Yue Han, Qing-ling Ren, Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis, *Current Opinion in Pharmacology*, Volume 61, 2021, Pages 83-90, ISSN 1471-4892, <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.09.004>.

156. Zhang H, Zhang Y, Mu T, Cao J, Liu X, Yang X, Ren D, Zhao K. Response of gut microbiota and ileal transcriptome to inulin intervention in HFD induced obese mice. *Int J Biol Macromol.* 2023 Jan 15;225:861-872. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.11.151. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36402387.

157. Zhang J, Liu M, Ke S, Huang X, Fang S, He M, Fu H, Chen C, Huang L. Gut and Vagina Microbiota Associated With Estrus Return of Weaning Sows and Its Correlation With the Changes in Serum Metabolites. *Front Microbiol.* 2021 Aug 19;12:690091. doi: 10.3389/fmicb.2021.690091. PMID: 34489885; PMCID: PMC8417050. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34489885/>

158. Zou Y, Liao R, Cheng R, Chung H, Zhu H, Huang Y. Alterations of gut microbiota biodiversity and relative abundance in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2023 Nov;184:106370. doi: 10.1016/j.micpath.2023.106370. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37739322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37739322/>