УДК 618.15-002-022.7-078

МИКРОБИОТА УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ИДЕНТИФИЦИРОВАННАЯ НА ОСНОВЕ МАСС-СПЕКТРОВ РИБОСОМАЛЬНЫХ БЕЛКОВ

Евстигнеева Н.П., Аминева П.Г., Герасимова Н.А., Зильберберг Н.В., Кунгуров Н.В.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург, e-mail: evstigneeva-np@yandex.ru

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 373 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, включающее идентификацию микробиоты методом масс-спектрометрического профилирования бактерий и исключение возбудителей ИППП. Наиболее часто выделялись: лактобактерии (69,9%), дрожжеподобные грибы рода *Candida* (19,1%), представители семейства Enterobacteriaceae (18,8%), бактерии рода *Staphylococcus* (19,1%), *Streptococcus* (13,1%), *Enterococcus* (10,4%), а также *G. vaginalis* (13,7%). Благодаря применению высокотехнологичного метода MALDI-TOF MS расширился спектр идентифицируемых видов *Streptococcus*, *Corynebacterium*, культивируемых лактобактерий. Встречаемость микробных ассоциаций из 2 условно-патогенных агентов наблюдалась почти у каждой четвертой пациентки с воспалительным процессом урогенитального тракта. Показан алгоритм микробиологического исследования микробиоты влагалища.

Ключевые слова: микробиота влагалища, масс-спектрометрия, воспалительные заболевания урогенитального тракта

UROGENITAL TRACT MICROBIOTA PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE, IDENTIFIED BASED ON MASS SPECTRA OF RIBOSOMAL PROTEIN

Evstigneeva N.P., Amineva P.G., Gerasimova N.A., Zilberberg N.V., Kungurov N.V.

Ural scientific research Institute of dermatovenerology and immunopathology of the Ministry of health of the Russian Federation, Ekaterinburg, e-mail: evstigneeva-np@yandex.ru

Complex clinical and laboratory examination of 373 patients ranging in age from 18 to 45 years has been conducted the identification of urogenital microflora by the method of time-of-flight mass spectrometry and included the exclusion of STI. The most frequently isolated: lactobacilli (69,9%), yeast-like fungi of the genus Candida (19,1%), members of the family Enterobacteriaceae (18,8%), bacteria of the genus Staphylococcus (19,1%), Streptococcus (13,1%) , Enterococcus (10,4%), as well as G.vaginalis (13,7%). Through the use of high-tech method MALDI TOF MS expanded the range of identified species of Streptococcus, Corynebacterium, cultured lactobacilli. The incidence of microbial associations of the two opportunistic agents observed almost every 4 patients with inflammation in the urogenital tract. The algorithm microbiological examination of vaginal microbiota.

Keywords: vaginal microbiota, mass spectrometry, inflammatory diseases of the urogenital tract

Отличительной особенностью инфекционной урогенитальной патологии в настоящее время является возрастающая роль условно-патогенных микроорганизмов. Отсутствие специфической картины воспаления, во многих случаях бессимптомное течение осложняют диагностику этих заболеваний, что приводит к хронизации процесса, неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию, снижает качество жизни. Число оппортунистических инфекций генитального тракта у женщин репродуктивного возраста неуклонно увеличивается, динамично меняется их этиологическая структура и чувствительность к антибиотикам [1, 2, 7, 8]. Особенностью микробиологической диагностики в настоящее время является необходимость четкой довидовой идентификации микроорганизмов. Например, показано, что разные виды лактобактерий имеют неодинаковое значение в патологическом процессе во влагалище: одни виды способствуют поддержанию здоровой среды, другие запускают процесс бактериального вагиноза (*Lactobacillus iners*) [3, 6, 9]. Поэтому внедрение метода MALDI-TOF (время-пролетной масс-спектрометрии) рибосомальных белковых фракций в практическую работу бактериологических лабораторий является крайне перспективным и открывает новые возможности диагностики микробиоты (гемофилы, нейссерии, культивируемые лактобактерии, коринебактерии). Данная методика почти не требует затрат на реактивы и расходные материалы. Сроки идентификации сокращаются при этом на 24–72 часа [3].

Выделение условно-патогенной микрофлоры из патологического материала еще не является доказательством их этиологической роли, так как те же самые микроорганизмы колонизируют влагалище в норме (табл. 1).

Таблица 1

Нормальная микробиота влагалища женщин репродуктивного возраста [составлено по 1, 2]

Встречаются более чем у 50% женщин	Встречаемость у 10–50% женщин		
Микроорганизмы	Титр, КОЕ/мл	Микроорганизмы	Титр, КОЕ/мл
Lactobacillus spp. в титре	10^6–10^9	*Escherichia coli*	10^2–10^3
Peptostreptococcus spp.	10^3–10^4	*Gardnerella vaginalis*	10^2–10^3
Corynebacterium spp.	10^3–10^4	*Candida albicans*	10^2–10^3
Стрептококки группы *viridans*	10^3–10^4	*Mycoplasma hominis*	10^2–10^3
Коагулазонегативные стафилококки	10^4–10^5	*Ureaplasma urealyticum*	10^2–10^3
Micrococcus spp.	10^3–10^4	*Neisseria spp.*	10^3–10^4
Propionibacterium spp.	10^3–10^4	*Bifidobacterium spp.*	10^5–10^6
Porphyromonas spp.	10^2–10^3	*Actinomyces spp.*	10^2–10^3
Bacteroides spp.	10^2–10^3	*Fusobacterium spp.*	10^2–10^3
Prevotella spp.	10^2–10^3	*Clostridium spp.*	10^3–10^4

При исследовании отделяемого влагалища, в норме имеющего разнообразную микробиоту, большое значение придается оценке видового состава, количественной оценке роста различных видов, выросших при первичном посеве, однотипности результатов при повторных исследованиях, а также клиническим данным. Только учет количественных соотношений отдельных видов микроорганизмов в составе микробиоты может характеризовать состояние вагинального микроценоза и степень его нарушения [1, 2,].

У женщин бактериологическое исследование на факультативно-анаэробную группу и микроаэрофилы отделяемого влагалища позволяет выявить следующие нарушения в микробиоценозе влагалища: неспецифический (аэробный) вагинит, бактериальный вагиноз (*G. vaginalis*), вульвовагинальный кандидоз, вагиниты, ассоциированные с уреаплазмами и микоплазмами (табл. 2).

Таблица 2

Нарушения в составе микробиоты влагалища у женщин [составлено по 7, 8]

Заболевание	Возбудители	Титр, КОЕ/мл
Аэробный вагинит (АВ)	Энтеробактерии: *E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp.*	$> 10^4$
	НФБ: *P.aeruginosa*	$\geq 10^2$
	Стафилококки: *S.aureus*	$\geq 10^2$
	Стрептококки: *S.agalactiae*	$\geq 10^2$
	Энтерококки: *E.faecalis*	$\geq 10^4$
Бактериальный вагиноз (БВ)	Полимикробный синдром: *G. vaginalis*	
	Анаэробы: *Bacteroides spp.*	$\geq 10^4$
	Prevotella spp.	$\geq 10^6$
	Peptostreptococcus spp.	$\geq 10^6$
	Mobiluncus spp.	$\geq 10^6$
	Atopobium vaginae	$\geq 10^6$
	Микоплазмы: *M. hominis*	наличие в любом титре
	Лактобактерии со сниженными протективными свойствами (*L. iners*)	$\geq 10^4$
	Бактериальные биопленки	
Вульвовагинальный кандидоз	Грибы: *C.albicans*	$\geq 10^4$
	Candida non-albicans	$\geq 10^4$ КОЕ/мл
Вагиниты, ассоциированные с микоплазмами	*Ureaplasma urealyticum*	$\geq 10^4$
	Ureaplasma parvum	$\geq 10^4$
	M. hominis	$\geq 10^4$

Цель исследования. Изучить качественный и количественный состав факультативно-анаэробной и микроаэрофильной микробиоты влагалища женщин репродуктивного возраста с жалобами разного характера, включая воспалительную реакцию во влагалище, при комплексном микробиологическом исследовании с идентификацией микроорганизмов методом время-пролетной масс-спектрометрии.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 373 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 31,4 ± 0,5 года), обратившихся на консультативный прием с жалобами на гнойные или слизистые выделения, дискомфорт, зуд наружных половых органов, диспареунию. Все пациентки перед исследованием подписывали информированное согласие. Комплексное микробиологическое исследование влагалищного отделяемого включало: микроскопию мазков (окрашенных по Граму) и культуральное исследование отделяемого влагалища. При оценке мазков учитывали количественное и качественное состояние вагинального эпителия, лейкоцитарную реакцию, разнообразие морфотипов бактерий, наличие дрожжеподобных клеток и псевдомицелия, «ключевых» клеток. Для культурального исследования взятие отделяемого влагалища проводили стерильным вискозным тампоном в пробирку с твердой транспортной средой Amies (Италия) с углем. Первичный посев с полуколичественной оценкой роста микроорганизмов проводили на селективные и дифференциально-диагностические питательные среды: 5% кровяной агар, агар MRS для лактобактерий и агар Сабуро для грибов. Степень микробной обсемененности определяли в пересчете на тампон – КОЕ/т [4]. Все посевы культивировали по стандартной методике при температуре 36 °С в течение 24–48 часов. Культивирование микроаэрофилов осуществляли в CO_2 инкубаторе при 5% концентрации углекислого газа.

Для исследования на облигатные патогены использовали наборы реагентов с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» «АмплиСенс *N. gonorrhoeae, C. trachomatis, M. genitalium, T. vaginalis* Мультипрайм-FL» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва) в соответствии с инструкцией производителя. Из исследования были исключены 7 женщин с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), вызванными *C. trachomatis, T. vaginalis*, *M. genitalium*.

Идентификация выделенных культур микроорганизмов проводилась на анализаторе VITEK MS (BioMerieux, Франция) методом MALDI – TOF (матричная лазерная время-пролетная масс-спектрометрия) с последующим анализом спектра с помощью базы данных VITEK MS.

Для выявления микоплазм и уреаплазм использовались коммерческие наборы для полуколичественной оценки Mycoplasma IST 2 с определением чувствительности к антибиотикам (BioMerieux, Франция).

Результаты исследования и их обсуждение

При бактериологическом исследовании микробиоты влагалища у пациенток с жалобами разного характера наиболее часто выделялись: лактобактерии (69,9%), дрожжеподобные грибы рода *Candida* (19,1%), грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* (18,8%), грамположительные, факультативно-анаэробные кокки рода *Staphylococcus* (19,1%), *Streptococcus* (13,1%), *Enterococcus* (10,4%), микроаэрофильные коккобациллы *G.vaginalis* (13,7%), *г*рамположительные палочки рода *Corynebacterium* (3,6%), *г*рамотрицательные палочки рода *Haemophilus* (0,5%). *Ureaplasma spp.* были обнаружены у 9,3% пациенток, *M. hominis* – 3,6%, ассоциации *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* – 3,8%. Среди отдифференцированных видов лактобактерий в микробиоте пациенток (n = 366) доминировали *L.crispatus* (9%), *L. jensenii* (8,2%), *L.gasseri* (5,5%). В меньшей степени встречались *L. acidophillus, L. delbrueckii, L. fermentum, L. salivarius, L. rhamnosus.* У 52,9% пациенток лактобактерии выделялись в высоких титрах (10^7 КОЕ/т), у 16,7 % в низких титрах (10^5 КОЕ/т), у трети пациенток (30,4%) рост культивируемых лактобактерий отсутствовал. Доля пациенток, у которых выделялась только нормобиота, составила 41,5%.

Полная информация о микробиоте влагалища пациенток, идентифицированной методом масс-спектрометрии, представлена в табл. 3.

У 72,7% из 366 пациенток при микроскопии нативных мазков обнаружена лейкоцитарная реакция (более 10 лейкоцитов в поле зрения). Умеренное количество лейкоцитов в мазках (10–20 в поле зрения) наблюдалось у 19,9%, большое количество (20–80 в поле зрения) у 41% и резко выраженная лейкоцитарная реакция более 80 лейкоцитов в поле зрения) – у 11,7%. Количество лейкоцитов в мазках в пределах нормы (до 10 в поле зрения) отмечено у 27,3% пациенток.

Анализ результатов показал, что у пациенток с лейкоцитарной реакцией в микробиоте влагалища достоверно чаще выявлялся *S. aureus* (3,8%), инфицирование факультативно-анаэробными бактериями (энтеробактерии, *St. agalactiae*, *E. faecalis*) с инфекционным индексом 2 (3,8%), а также *L. gasseri* (6,8%), $p \leq 0,05$. У 13,5% пациенток с лейкоцитарной реакцией выделялись, помимо нормальной микробиоты, только дрожжеподобные грибы рода *Candida,* преимущественно *C. albicans*. В 3,8% грибы рода *Candida* сочетались с другими УПМ в диагностически значимых титрах (*E. coli, Kl. pneumoniae, St. agalactiae, St. aureus, E. faecalis, Citrobacter koseri).*

Таблица 3

Факультативно-анаэробная и микроаэрофильная микробиота влагалища у женщин репродуктивного возраста с воспалительной реакцией и без нее (n = 366)*

Семейство/род	Микроорганизмы	С лейкоцитарной реакцией (n = 266)		Без лейкоцитарной реакции (n = 100)		Всего культур (n = 366)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Streptococcaceae p. Streptococcus	*Streptococcus agalactiae*	20	7,5	7	7,0	27	7,4
	Str. anginosus	12	4,5	3	3,0	15	4,1
	Str. mitis	1	0,4	1	1,0	2	0,5
	Str. salivarius	1	0,4	0	0	1	0,3
	Str. vestibuliaris	1	0,4	0	0	1	0,3
	Str. infantarius	1	0,4	0	0	1	0,3
	Str. galloticus	0	0,0	1	1,0	1	0,3
	Всего	36	14,4	12	12,0	48	13,1
p. Enterococcus	*Enterococcus faecalis*	28	10,5	10	10,0	38	10,4
Micrococcaceae p. Staphylococcus	*St. aureus*	10	3,8**	1	1,0	11	3,0
	St. hominis	2	0,8	0	0	2	0,5
	St. epidermidis	30	11,3	16	16,0	46	12,6
	St.lugdunensis	4	1,5	0	0	4	1,1
	St. haemolyticus	4	1,5	3	3,0	7	1,9
	Всего	50	20	20	20,0	70	19,1
Enterobacteriaceae	*Escherichia coli*	37	13,9	16	16,0	53	14,5
	Enterobacter aerogenes	4	1,5	2	2,0	6	1,6
	Enterobacter.cloacae	0	0,0	1	1,0	1	0,3
	Klebsiella pneumoniae	8	3,0	0	0	8	2,2
	Citrobacter koseri	1	0,4	0	0	1	0,3
	Всего	50	20	19	19,0	69	18,8
Дрожжеподобные грибы	*C. albicans*	48	18,0	14	14,0	62	16,9
	C. tropicalis	0	0,0	1	1,0	1	0,3
	C. parapsilosis	0	0,0	1	1,0	1	0,3
	C. krusei	1	0,4	0	0	1	0,3
	C. dublinensis	2	0,8	0	0	2	0,5
	C. glabrata	3	1,1	0	0	3	0,8
	Всего	54	21,6	16	16,0	70	19,1
p. Corynebacterium	*C. spp.*	5	1,9	3	3,0	8	2,2
	C. gluconorolyticum	1	0,4	0	0	1	0,3
	C. amycolatum	0	0,0	2	2,0	2	0,5
	C. aurimucorum	1	0,4	0	0	1	0,3
	C. coyleae	1	0,4	0	0	1	0,3
	Всего	8	3,2	5	2	13	3,6
p. Haemophilus	*H. influenzae*	1	0,4	0	0	1	0,3
	H. haemolyticus	1	0,4	0	0	1	0,3
	Всего	2	0,8	0	0	2	0,5
Gardnrella	*G. vaginalis*	38	14,3	12	12,0	50	13,7
Lactobacillus	*Lactobacillus spp.*	104	39,1	46	46,0	150	41,0
	L. acidophillus	8	3,0	3	3,0	11	3,0
	L. crispatus	26	9,8	7	7,0	33	9,0
	L. delbrueckii	4	1,5	1	1,0	5	1,4
	L. fermentum	2	0,8	0	0	2	0,5
	L. gasseri	18	6,8**	2	2,0	20	5,5
	L. jensenii	21	7,9	9	9,0	30	8,2
	L. salivarius	4	1,5	0	0	4	1,1
	L. rhamnosus	0	0,0	1	1,0	1	0,3
	Всего	187	74,8	69	69,0	256	69,9
Микст-инфицирование	Факультативно-анаэробные микроорганизмы (х2)	10	3,8**	1	1,0	11	3,0
	Факультативно-анаэробные/ Грибы	10	3,8	12	12,0	22	6,0
	Факультативно-анаэробные/ Микроаэрофилы	3	1,1	4	4,0	7	1,9
	Микроаэрофилы/ Грибы	8	3,0	1	1,0	9	2,4
	Ассоциации с *Ureaplasma spp.*	22	8,3	5	5,0	27	7,4
	Ассоциации с *Ureaplasma spp./ Mycoplasma hominis*	8	3,0	4	4,0	12	3,3
	Всего	61	22,9	27	27,0	88	24,0

Примечание. * – поливариантный признак; ** – различия между группами пациенток с лейкоцитарной реакцией и без нее, $p \leq 0,05$.

В 3,0% случаев имело место микст-инфицирование влагалища грибами рода C*andida* и *G. vaginalis.* У 9,0% женщин выделялась *G. vaginalis* в высоких титрах, причем в двух случаях обнаруживались также *Corynebacterium aurimucorum* и *Corynebacterium simylans* в высоких титрах, в трех случаях – *St. anginosus.* В трех случаях (1,1%) наблюдалось микст-инфицирование влагалища *G.vaginalis* и *E. coli.* У 11,3% пациенток в ассоциациях с факультативно-анаэробными микроорганизмами участвовали *Ureaplasma spp.* и *M. hominis.* Наиболее часто (31,6%) у пациенток с лейкоцитарной реакцией в диагностически значимых титрах (более 10^4 КОЕ/т) в монокультуре выделялись микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae: E. coli* (у 9,4%), *Kl. pneumoniae* (1,5%), реже *Enterobacter aerogenes* (0,4%), а также представители семейства *Streptococcaceae: St. agalactiae* (5,3%) и *E. faecalis* (7,9%). У 52,5% пациенток с выраженной лейкоцитарной реакцией условно-патогенные микроорганизмы выделялись в титрах 10^4–10^7 КОЕ/т, у 41,5% пациенток – в высоких титрах 10^8–10^9 КОЕ/т. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* в 1,4 раза чаще встречались в группе пациенток с лейкоцитарной реакцией (21,6%). *C. krusei, C. dublinensis, C. glabrata* выделялись только в этой группе.

Среди пациенток без лейкоцитарной реакции доля женщин с нормобиотой составила 51,0% (достоверно выше, чем в группе с лейкоцитарной реакцией, $p \leq 0,05$). У пациенток без лейкоцитарной реакции (менее 10 лейкоцитов в поле зрения) в половых путях часто выделялись в титре более 10^4 КОЕ/т дрожжеподобные грибы рода *Candida* (16%), при этом обычно в ассоциациях с другими условно-патогенными возбудителями (в 13%): *E. coli, St. agalactiae, E. faecalis, G. vaginalis, S. aureus.*

У 30,4% пациенток, у которых отсутствовал рост лактобактерий, нормобиота замещалась в 10,9% *G. vaginalis,* в 7,7% – энтеробактериями, в 4,9% – дрожжеподобными грибами рода *Candida,* реже *S. agalactiae* (2,5%), *E. faecalis* (3,0%) и *S. aureus* (1,4%).

Заключение

Задачей культурального исследования является не только идентификация микроорганизмов, обнаруженных в клиническом материале, но и обоснование их этиологической роли в воспалительном процессе у данного больного. При этом важна объективная и комплексная оценка микроскопии клинического материала, результатов прямого посева на плотные питательные среды, клинико-анамнестических данных (рисунок).

Алгоритм микробиологического исследования отделяемого влагалища у женщин

Метод, основанный на масс-спектрометрическом профилировании рибосомальных белков микроорганизмов, позволил провести довидовую идентификацию культивируемых лактобактерий, коринебактерий, стрептококков группы *viridans* (всего 108 культур), которые обычно в рутинной практике лабораторий идентифицируются только до рода. Встречаемость микробных ассоциаций из 2 условно-патогенных агентов, идентифицированных до вида, наблюдалась почти у каждой четвертой пациентки с воспалительным процессом урогенитального тракта. Это, в свою очередь, необходимо для накопления знаний и лучшего понимания роли условно-патогенных микроорганизмов в патологии урогенитального тракта.

Видовая идентификация культивируемых лактобактерий методом масс-спектрометрии позволила установить, что наиболее часто в составе микробиоты влагалища встречаются *L. crispatus, L. jensenii* и *L. gasseri.* Наши данные и другие проведенные исследования опровергают ранее существовавшее мнение о доминирующем положении L.acidophilus в видовом составе влагалищных лактобактерий [3, 5, 6, 9]. Это связано с тем, что фенотипические характеристики *L. acidophilus* и тесно связанных с ними 6 видов лактобактерий оказались весьма ненадежными [5]. Следует отметить, что у 30,4 % женщин отсутствовали культивируемые на MRS агаре лактобактерии, которые обеспечивают колонизационную резистентность влагалища и препятствуют чрезмерному размножению и транслокации условно-патогенных микроорганизмов. В то же время у 62,0 % пациенток (n = 366) с сохранной нормобиотой наблюдалась воспалительная реакция в половых путях и повышенные титры УПМ, что говорит о значительной роли местной иммунологической резистентности.

Список литературы

1. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии // Гинекология. – 1999. –№ 3. – С. 80–82.

2. Анкирская А.С. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Клин. микробиолог. антимикроб. химиотер. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 190–194.

3. Мелкумян А.Р. Видовой состав лактобактерий при различном состоянии микробиоты влагалища у беременных /А.Р. Мелкумян, Т.В. Припутневич, А.С. Анкирская, Д.Ю. Трофимов, В.В. Муравьева, С.М. Муллабаева, М.Г. Завьялова // Клин. микробиолог. антимикроб. химиотер. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 72–79.

4. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Том 3. Клиническая микробиология / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабора, 2009. – С. 51–64.

5. Anderson A.C. Rapid species-level identification of vaginal and oral lactobacilli using MALDI-TOF MS analysis and 16S rDNA sequencing / A.C. Anderson, M. Sanunu, C. Schneider, L. Karygiann, A. Clad, E. Hellwig // BMC Microbiology 2014. – P. 14:312.

6. Backer E. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal Lactobacillus species, Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae indicates an inverse relationship between L. gasseri and L. iners / E. Backer, R. Verhelst, H. Verstraelen, M. Alqumber, J. Burton, J. Tagg, M. Temmerman and M. Vaneechoutte // BMC Microbiology 2007. P. 7:115.

7. Donders G.G.G. Aerobic vaginitis in pregnancy / Donders G., Bellen G., Rezeberga D. // International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2011.

8. Donders Gilbert G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora / Gilbert G.G. Donders // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2007. – №. 3. – P. 355–373.

9. Vasquez A. Vaginal Lactobacillus flora of healthy Swedish women / A. Vasquez, T. Jakobsson, S. Ahrne, U. Forsum, G. Molin // J Clin Microbiol. – 2002; 40:2746–49.

References

1. Ankirskaya A.S. Mikroekologiya vlagalishcha i profilaktika akusherskoy patologii // Ginekologiya 1999. no. 3. pp. 80–82.

2. Ankirskaya A.S. Opyt mikrobiologicheskoy diagnostiki opportunisticheskikh infektsiy vlagalishcha / A.S. Ankirskaya, V.V. Muraveva // Klin. mikrobiolog. antimikrob. khimioter. – 2001. T. 3. no. 2. pp.190–194.

3. Melkumyan A.R. Vidovoy sostav laktobakteriy pri razlichnom sostoyanii mikrobioty vlagalishcha u beremennykh / A.R. Melkumyan, T.V. Priputnevich, A.S. Ankirskaya, D.Y. Trofimov, V.V. Muraveva, S.M. Mullabaeva, M.G. Zavyalova // Klin. mikrobiolog. antimikrob. khimioter. 2013. T. 15. no. 1. pp. 72–79.

4. Metodiki klinicheskikh laboratornykh issledovaniy: Spravochnoe posobie. Tom 3. Klinicheskaya mikrobiologiya / Pod red. V.V. Men'shikova. M.: Labora, 2009. pp.51–64.

5. Anderson A.C. Rapid species-level identification of vaginal and oral lactobacilli using MALDI-TOF MS analysis and 16S rDNA sequencing / A.C. Anderson, M. Sanunu, C. Schneider, L. Karygiann, A. Clad, E. Hellwig // BMC Microbiology 2014, pp. 14:312.

6. Backer E. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal Lactobacillus species, Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae indicates an inverse relationship between L. gasseri and L. iners / E. Backer, R. Verhelst, H. Verstraelen, M. Alqumber, J. Burton, J. Tagg, M. Temmerman and M. Vaneechoutte // BMC Microbiology 2007, pp. 7:115.

7. Donders G.G.G. Aerobic vaginitis in pregnancy / Donders G., Bellen G., Rezeberga D.// International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2011.

8. Donders Gilbert G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora / Gilbert G.G. Donders // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2007. no. 3. pp. 355–373.

9. Vasquez A. Vaginal Lactobacillus flora of healthy Swedish women / A. Vasquez, T. Jakobsson, S. Ahrne, U. Forsum, G. Molin // J Clin Microbiol, 2002; 40:2746–49.