

МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫФ.К. БАЛМАГАНБЕТОВА<sup>1</sup>, А. АМАНЖОЛҚЫЗЫ<sup>1</sup>, Р.Е. НУРГАЛИЕВА<sup>1</sup>,  
А.Н. ЖЕКСЕНОВА<sup>1</sup>, Р.Р. ТУХВАТШИН<sup>2</sup>, А.Т. КАЛДЫБАЕВА<sup>1</sup>, Г.Е. ТАСКОЖИНА<sup>1</sup>,  
Д.К. ЕГИЗБАЕВА<sup>1</sup><sup>1</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан<sup>2</sup>Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская РеспубликаБалмаганбетова Ф.К. – <http://orcid.org/0000-0001-9821-6528>Аманжолқызы А. – <http://orcid.org/0000-0002-1980-9032>Нурғалиева Р.Е. – <http://orcid.org/0000-0002-9713-8262>Жексенова А.Н. – <http://orcid.org/0000-0003-3697-2445>Тухватшин Р.Р. – <http://orcid.org/0000-0002-9329-8568>Калдыбаева А.Т. – <http://orcid.org/0000-0002-0854-8703>Таскожина Г.Е. – <http://orcid.org/0000-0001-8742-3134>Егизбаева Д.К. – <http://orcid.org/0000-0002-5677-940X>

## Citation/

библиографиялық сілтеме/

библиографическая ссылка:

Balmaganbetova FK, Amanzholkyzy A, Nurgaliyeva RE, Zheksenova AN, Tukhvatshin RR, Kaldybaeva AT, Taskozhina GE, Yegizbayeva DK. Vaginal microbiocenosis in women with breast cancer. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):139-145.

Балмағанбетова ФК, Аманжолқызы А, Нурғалиева РЕ, Жексенова АН, Тухватшин РР, Калдыбаева АТ, Таскожина ГЕ, Егизбаева ДК. Сүт безінің қатерлі ісігі кезіндегі әйелдер қынабының микробиоценозы. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):139-145.

Балмағанбетова ФК, Аманжолқызы А, Нурғалиева РЕ, Жексенова АН, Тухватшин РР, Калдыбаева АТ, Таскожина ГЕ, Егизбаева ДК. Микробиоценоз влагалища у женщин при раке молочной железы. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):139-145.

## Vaginal microbiocenosis in women with breast cancer

F.K.Balmaganbetova<sup>1</sup>, A.Amanzholkyzy<sup>1</sup>, R.E.Nurgaliyeva<sup>1</sup>, A.N. Zheksenova<sup>1</sup>,R.R. Tukhvatshin<sup>2</sup>, A.T.Kaldybaeva<sup>1</sup>, G.E. Taskozhina<sup>1</sup>, D.K.Yegizbayeva<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan<sup>1</sup>Kyrgyz state medical Academy named after I. K. Akhunbayev, Bishkek, Kyrgyz Republic<sup>2</sup>**Purpose:** to study the vaginal microbiocenosis in women before and after chemotherapy for breast cancer.**Methods.** The study involved 278 women with breast cancer. The women were included in the study and divided into two groups: the main group included 174 patients (62.5%) who received combined treatment (chemotherapy and hormone therapy); the control group consisted of 104 patients (37.4%) who had breast cancer. Quantitative and qualitative assessment of the vaginal microflora was performed by polymerase chain reaction (PCR). The microbial content was expressed as a decimal logarithm of the absolute amount of DNA. The relative number of bacteria was calculated as the logarithm of the ratio of the determined microorganism to the total bacterial mass.**Results.** Representatives of the normoflora *Lactobacillus* spp. in the main and control groups were reduced against the background of a decrease in the total bacterial mass, the biocenosis of which was considered as moderate dysbiosis. The characteristics of the vaginal microflora of women with breast cancer in both groups are given with increase in the relative content of *Gardnerellavaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Candida* spp., *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma* species. The comparative characteristics of the main and control groups for other species with increase in *Enterobacterium* spp., *Lachnobacterium* spp., *Mycoplasma genitalium* in the main group are indicated, which shows the presence of bacterial vaginosis, vaginal candidiasis, mycoplasmosis. The results of this study confirm the presence of a special microbe in the qualitative assessment of the vaginal microbiocenosis of *AtopobiumVaginae* against the background of reduced *Lactobacillus* spp., in two study groups. In addition, we found significant differences in the microbial composition of the lower parts of the vagina in women with breast cancer before and after chemotherapy, which were revealed in the studied group.**Keywords:** vaginal microbiocenosis, breast cancer, *Atopobiumvaginae*, *Lactobacillus* spp., diagnostics.

## Сүт безінің қатерлі ісігі кезіндегі әйелдер қынабының микробиоценозы

Ф. К. Балмағанбетова<sup>1</sup>, А. Аманжолқызы<sup>1</sup>, Р.Е. Нурғалиева<sup>1</sup>, А. Н. Жексенова<sup>1</sup>,Р. Р. Тухватшин<sup>2</sup>, А. Т. Калдыбаева<sup>1</sup>, Г. Е. Таскожина<sup>1</sup>, Д.К.Егизбаева<sup>1</sup>Аманжолқызы А.  
e-mail: a.ainur.82@mail.ruReceived/  
Келіп түсті/  
Поступила:  
06.08.2020Accepted/  
Басылымға қабылданды/  
Принята к публикации:  
16.09.2020.ISSN 2707-6180 (Print)  
© 2020 The Authors  
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov  
Medical University

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

И. К. Ахунбаев атындағы Қырғыз мемлекеттік медицина академиясы, Бішкек, Қырғыз Республикасы

**Мақсаты:** Бұл зерттеудің мақсаты сүт безі қатерлі ісігіне арналған химиотерапияға дейін және одан кейінгі науқас әйелдерде вагинальды микробиоценозды зерттеу.

**Әдістері:** зерттеуге 278 әйел қатысты. Зерттеуге кірген әйелдер бұдан әрі бақылаудың екі тобын құрады: негізгі топқа аралас ем (химиотерапия және гормондық терапия) алған 174 пациент (62,5%) кірді; бақылау тобын СКІ ауырып кеткен 104 пациент (37,4%) құрады. Қынап микрофлорасын сандық және сапалық бағалау полимеразды тізбекті реакция (ПТР) арқылы жүргізілді. Микроорганизмдердің құрамы ДНК-ның абсолютті мөлшерінің ондық логарифмі түрінде көрсетілген. Бактериялардың салыстырмалы саны анықталған микроорганизмнің шамаға қатынасының логарифмі ретінде есептелді.

**Нәтижелері:** *Lactobacillus* spp қалыпты флорасының бір түрі негізгі және бақылау тобында жалпы бактериялық массаның төмендеуі аясында биоценоз орташа дисбиоз ретінде қарастырылды. *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp түрлерінің салыстырмалы құрамының ұлғаюымен екі топта да СКІ-мен ауыратын әйелдердің қынап микрофлорасына сипаттама берілген. *Candida* spp, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*. *Enterobacterium* spp ұлғаюымен басқа түрлер бойынша негізгі және бақылау топтарының салыстырмалы сипаттамасы көрсетілген. *Lachnobacterium* spp., *Mycoplasma genitalium* негізгі топта бактериялық вагиноздардың, вагинальды кандидоздардың, микоплазмоздардың болуын көрсетеді. Осы зерттеу нәтижелері бойынша *Lactobacillus* spp төмендеуі аясында *Atopobium vaginae* қынаптың микробиоценозын сапалы бағалауда зерттелген екі топта арнайы микроорганизмнің болуы расталады. Сонымен қатар, химиотерапияға дейін және одан кейін РМЖ бар әйелдерде қынаптың төменгі бөліктерінің микробтық құрамындағы айтарлықтай айырмашылықтар анықталды.

**Негізгі сөздер:** вагинальды микробиоценоз, сүт безі қатерлі ісігі, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus* spp., диагностика.

#### Микробиоценоз влагалища у женщин при раке молочной железы

Ф.К. Балмаганбетова<sup>1</sup>, А. Аманжолқызы<sup>1</sup>, Р.Е. Нурғалиева<sup>1</sup>, А.Н. Жексенова<sup>1</sup>, Р.Р. Тухватшин<sup>2</sup>, А.Т. Калдыбаева<sup>1</sup>, Г.Е. Таскожина<sup>1</sup>, Д.К. Егизбаева<sup>1</sup>

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Ақтөбе, Казахстан<sup>1</sup>

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика<sup>2</sup>

**Цель.** Изучение микробиоценоза влагалища у женщин до и после химиотерапии при раке молочной железы.

**Методы.** В исследовании участвовали 278 женщин, больных РМЖ. Вошедшие в исследование женщины составили две группы наблюдения: в основную группу вошли 174 пациентки (62,5%), которые получали комбинированное лечение (химиотерапию и гормонотерапию); контрольную группу составили 104 пациентки (37,4%), которые переболели РМЖ. Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Содержание микроорганизмов выражали в виде десятичного логарифма абсолютного количества ДНК. Относительное количество бактерий вычисляли как логарифм отношения определяемого микроорганизма к величине общей бактериальной массы.

**Результаты.** Представители нормофлоры *Lactobacillus* spp. в основной и контрольной группе снижены на фоне снижения общей бактериальной массы, биоценоз которых рассматривался как умеренный дисбиоз. Дана характеристика микрофлоры влагалища женщин, больных РМЖ в обеих группах, с увеличением относительного содержания видов *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Candida* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*. Указана сравнительная характеристика основной и контрольной групп по другим видам с увеличением *Enterobacterium* spp., *Lachnobacterium* spp., *Mycoplasma genitalium* в основной группе, что указывает на наличие у них бактериальных вагинозов, вагинальных кандидозов, микоплазмозов. По результатам данного исследования подтверждается наличие особого микроорганизма в качественной оценке

микробиоценоза влагалища *Atopobium vaginae* на фоне сниженного *Lactobacillus* spp., в двух исследуемых группах. Кроме того, выявлены значительные различия в микробном составе нижних отделов влагалища у женщин с РМЖ до и после химиотерапии.

**Ключевые слова:** микробиоценоз влагалища, рак молочной железы, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus* spp., диагностика.

## Введение

Во всем мире рак молочной железы является ведущей причиной смерти среди онкологически больных женщин. Микробиоценоз влагалища практически всегда вовлечен в процесс канцерогенеза рака молочной железы [1]. Состояние микробиоценоза различных частей тела человека играет важную роль в физиологии, при этом известно, что большинство микробов считаются симбионтами организма или условно-патогенными. Очевидным является и то, что при различных изменениях в организме некоторые бактерии становятся патогенными для здоровья человека. Не исключением являются микроорганизмы, активность которых связана с раком или другими заболеваниями, сопровождающимися аберрантным воспалением. Такие факты указывают на обоснованность исследования основного микробного сообщества и микробного дисбактериоза для здоровья и при болезнях, включая рак и инфекцию [2].

Дисбактериоз дестабилизирует иммунную и метаболическую передачу сигналов, изменяет их влияние на признаки хронического воспаления, на эпителиальный барьер, на клеточную пролиферацию и апоптоз, вызывает нестабильность генома, ангиогенеза и метаболическую дисрегуляцию. Эти патофизиологические изменения можно рассматривать как причину рака молочной железы. Новые литературные данные показывают, что превалирование определенных бактерий может играть активную роль в развитии и прогрессировании или метастазировании гинекологических злокачественных новообразований, таких как рак шейки матки, эндометрия и яичников. Но при этом безучастными не могут быть как прямые, так и косвенные механизмы, включая модуляцию метаболизма эстрогенов. Лечение рака изменяет микробиоту на участках всего организма. В свою очередь, состав микробиоты тоже может влиять на эффективность и токсические эффекты лечения рака, а также на качество жизни больного после лечения рака [3]. Между раком и микроорганизмами существует сложная связь. Несмотря на тот факт, что рак в основном обусловлен генетическими факторами и факторами окружающей среды (например, диетой, алкоголем, курением и радиацией), не менее около 2 миллионов новых случаев рака были вызваны инфекциями [4]. Изучено, что бактерии могут влиять на канцерогенез четырьмя путями: 1) путем стимуляции пролиферации и/или гибели клеток, 2) нарушения функции иммунной системы, 3) воздействия на метаболизм в клетке-хозяине, 4) геномная нестабильность и повреждение ДНК [5]. В онкогенез вовлечены не-

сколько механизмов, включая факторы окружающей среды и генетические факторы. Бактерии могут влиять на развитие некоторых видов рака, поскольку бактериальные компоненты, их продукты и метаболиты взаимодействуют с чувствительными тканями. Комменсализм и дисбактериоз - важные потенциальные механизмы, участвующие в онкогенезе [6]. Микробиом может способствовать развитию рака, вызывая неконтролируемую врожденную и адаптивную иммунную систему через специфические эпителиальные рецепторы с проникновением в подслизистый слой, либо микробиом может опосредовать воспалительные реакции через посредников, таких как цитокины и хемокины [7]. Существует взаимосвязь между воспалительными заболеваниями органов малого таза, микробиомом влагалища и бактериальным вагинозом. Следовательно, нарушение микробиома можно рассматривать как один из косвенных факторов риска рака. И, наоборот, риск рака может быть снижен за счет косвенного воздействия микробиома влагалища, модуляции местного иммунного надзора и регионального воспаления. Однако, в исследованиях доказано, что злокачественные новообразования вызываются множественными взаимодействиями, включая гормональные и иммунные факторы, но некоторые группы рака связаны с нарушением микробного сообщества, дисбактериозом [8].

С такой точки зрения, микробиоценоз влагалища не является исключением возникновения в нем состояния дисбактериоза и развития бактериальных вагинозов. По мнению некоторых авторов, ведущую роль в развитии и течении бактериальных вагинозов играет *Atopobium vaginae* на фоне снижения нормофлоры *Lactobacillus* spp. [9]. В результатах исследовании последних лет показано, что нормальная микрофлора может поддерживаться в отсутствие *Lactobacillus* spp. Другие микроорганизмы - *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp. и *Leptotrichia*, являясь продуцентами молочной кислоты, также как и *Lactobacillus* spp., могут доминировать. И, когда доля *Lactobacillus* spp. в вагинальном микробиоценозе снижается вследствие каких-либо причин, то лактат-продуцирующие бактерии занимают нишу *Lactobacillus* spp. в микробиоценозе влагалища [10]. В литературных источниках описываются виды *Atopobium*, продуцирующие большое количество молочной кислоты [11], что характерно для лактобацилл.

*Atopobium vaginae* (Атопобиум) – микроорганизм семейства *Coriobacteriaceae*, по природе грамположительная анаэробная палочка, которая при метаболизме выделяет различные органические кисло-

ты - молочную, уксусную, муравьиную, масляную [12]. Вариабельная морфология клеток *Atorobium vaginae* позволяет ему жить полностью замаскированным и, как следствие, быть не обнаруживаемым среди смеси других видов, присутствующих в бактериальных сообществах.

*Atorobium vaginae* - патогенетически значимый микроорганизм в развитии и течении бактериального вагиноза и является причиной подавляющего случаев рецидивов бактериальных вагинозов при адекватной эстроген-заместительной терапии. На сегодня *Atorobium vaginae* считают более специфическим маркером заболевания, чем *Gardnerella vaginalis* [12].

Цель данного исследования – изучить микробиоценоз влагалища у женщин до и после химиотерапии при раке молочной железы.

Задачи заключались в следующем: 1) Ранжировать исследуемых женщин с РМЖ по получению комбинированного лечения на 2 группы до и после химиотерапии; 2) Сравнить качественный и количественный состав микробиоценоза у обеих групп обследуемых женщин с РМЖ.

#### Методы

Научно-исследовательская работа выполнена в городе Актобе Республики Казахстан, на базе Медицинского Центра Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, в рамках грантового финансирования Министерством науки и образования РК научно-технического проекта, в течении 2018-2020 годов. Протокол исследования был одобрен локальным биоэтическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан (2018/1).

Дизайн исследования: описательное исследование. Выборка составила 278 женщин, больных РМЖ, которая была рассчитана с помощью онлайн калькулятора на сайте Raosoft.com. Вошедшие в исследование женщины далее составили две группы наблюдения: основная группа включала 174 женщины (62,5%), которые получали комбинированное лечение (химиотерапию и гормонотерапию) и контрольная группа - 104 или (37,4%), которые переболели РМЖ. Пациентками было подписано добровольно информированное согласие на исследование.

Проводили анализ лабораторных характеристик биоценоза, качественного и количественного состава влагалищной флоры. Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием реагентов Фемофлор. Для исследования у женщин делали соскобы эпителиальных клеток из заднебоковых сводов влагалища. Взятие генитальных соскобов проводилось стерильным одноразовым зондом в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл транспортной средой для биопроб. Эти пробирки в последующем доставлялись в ПЦР лабораторию на-

учно-практического центра (НПЦ) Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова.

Возможности современной ПЦР-лаборатории позволили провести многофакторные количественные исследования, выявляя ДНК различных микроорганизмов в полученных образцах. Набор реагентов Фемофлор позволил из одной биологической пробы методом ПЦР в режиме реального времени выполнить количественную оценку общей бактериальной массы, генитальной нормофлоры - лактобактерий, типичных для генитального тракта женщин и комплекса аэробных и анаэробных микроорганизмов, микоплазм, грибов рода *Candida*, участвующих в развитии дисбиотических процессов в генитальном микробиоценозе. ПЦР провели путем использования процесса амплификации ДНК, заключающегося в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройки полинуклеотидных цепей с этих праймеров Таq-полимеразой. Для повышения чувствительности и специфичности реакции предусмотрели применение «горячего» старта, который обеспечивается методикой приготовления реакционной смеси, состоящей из двух слоёв, разделённых прослойкой из парафина. Смешение слоёв и превращение их в амплификационную смесь происходило только после плавления парафина, что исключает неспецифический отжиг праймеров на ДНК-мишени при начальном прогреве пробирки. В реакционную смесь для проведения ПЦР вводили ДНК-зонды, каждый из которых несёт флуоресцентную метку и гаситель флуоресценции. При образовании специфичного продукта ДНК-зонд разрушался, действие гасителя на флуоресцентную метку прекращалось и это приводило к возрастанию уровня флуоресценции. Количество разрушенных зондов и, следовательно, уровень флуоресценции нарастал пропорционально количеству образовавшихся специфических ампликонов и измерялся на каждом цикле амплификации. Исследование выполняли поэтапно: выделение ДНК или пробоподготовка; ПЦР-амплификация ДНК в режиме реального времени с использованием набора реагентов Фемофлор. В образцах биологического материала, содержащих ДНК выявляемого микроорганизма, во время проведения амплификации детектирующий амплификатор регистрировал экспоненциальный рост уровня флуоресценции в соответствующей пробирке. После прохождения амплификации по показателю индикаторного цикла программно рассчитывалось количество общей бактериальной массы, лактобактерий и различных условно патогенных микроорганизмов. По их соотношению проводили оценку состояния биоценоза. Для исключения ложноотрицательных результатов учитывался показатель амплификации геномной ДНК человека (контроль взятия биологического материала) [13].

Содержание микроорганизмов выражали в виде

десятичного логарифма абсолютного количества ДНК. Относительное количество бактерий вычисляли как логарифм отношения определяемого микроорганизма к величине общей бактериальной массы. Состояние нормоценоза определялось содержанием *Lactobacillus* spp. При этом содержание *Lactobacillus* spp в значениях 106-108 расценивали как состояние нормоценоза. Величины 104-105 соответствовали состоянию умеренного дисбиоза, показатели менее 104 характеризовали состояние выраженного дисбиоза. Содержание факультативных анаэробов более 104 расценивали как анаэробный дисбиоз, неспецифический вагинит. Повышенное значение облигатных анаэробов более 104 указывало на бактериальный вагиноз. Увеличение содержания *Candida* spp. более 103 отражало наличие вагинального кандидоза, а также повышение величины представителей микоплазм: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma* более 103 указывало на наличие микоплазмозов, неспецифического вагинита [14].

Статистическая обработка результатов анализа проводилась с помощью лицензионной программы Statistica 10,0. Использовались методы описательной статистики с вычислением центральных тенденций и их размаха для количественных переменных, процентной доли признака для качественных данных. Результаты выражали в виде медианы и межквартильного интервала, среднего арифметического, его стандартного отклонения. Для сравнения исследуемых групп по количественным переменным применяли непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследуемые 278 женщин распределены в зависимости от стадии РМЖ на 3 группы: I стадия – 20 больных (7,2%), II стадия – 204 больных (73,4%), III стадия – 54 больных (19,4%), изложенное свидетельствует о превалировании больных женщин со II-ой стадией заболевания. Распределение больных РМЖ женщин по возрастным группам было следующим: 1-ая группа – 25-39 лет – 21 женщин; 2-ая группа – 40-49 лет – 49; 3-я группа – 50-79 лет – 208. Последняя возрастная категория была самой многочисленной, что вероятнее всего связано с постменопаузальными изменениями в организме женщин старше 50 лет.

### Результаты

Преобладающим представителем нормофлоры является *Lactobacillus* spp., который на фоне снижения общей бактериальной массы, и в основной и в контрольной группах оказался сниженным и биоценоз оценивали как умеренный дисбиоз. У женщин, больных РМЖ в обеих группах микрофлора влагалища характеризовалась увеличением относительного содержания видов *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Candida* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*. При сравнении основной и контрольной групп по другим видам микроорганизмов выявлено увели-

чение *Enterobacterium* spp., *Lachnobacterium* spp., *Mycoplasma genitalium* в основной группе, что указывало на наличие у них бактериальных вагинозов, вагинальных кандидозов, микоплазмозов. Такие изменения у женщин с РМЖ предполагают об агрессивном влиянии химиотерапии на микрофлору влагалища.

Среди большого количества бактерий в женском репродуктивном тракте главная роль в создании нормальной флоры во влагалище принадлежит *Lactobacillus* spp. Достаточно упомянуть, что *Lactobacillus* spp. подкисляют влагалище молочной кислотой и могут играть роль в снижении числа вагинальных бактерий и некоторых инфекций репродуктивного тракта. Соответственно таблице 1 в настоящем исследовании, несмотря на значительное снижение общего количества *Lactobacillus* spp. у пациенток с РМЖ, при сравнении данных двух групп не получено статистически значимых изменений количества микроорганизмов к общей бактериальной массе.

Наличие изолированных лабораторных признаков бактериального вагиноза свидетельствовало о существовании повышенного риска возникновения очередного эпизода заболевания. Как показано на рисунке 1, представитель облигатно-анаэробной флоры *Atopobium vaginae* в основной группе был значительно выше, чем у женщин контрольной группы. Статистический значимое различие данной характеристики у женщин до и после комбинированного лечения, свидетельствует о преопределяющей роли микроорганизмов влагалища в создании микробиоценоза.

### Обсуждение результатов

По данным Селиванова Е.В., Кубышкиной Т.Ю. о возбудителях старого заболевания бактериального вагиноза и новой бактерии *Atopobium vaginae*: наличие *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* является высокочувствительным признаком бактериального вагиноза — 96% и 99%, соответственно. *Atopobium vaginae* при этом оказалось более специфичным (77%) микроорганизмом для бактериального вагиноза по сравнению с *Gardnerella vaginalis* (35%). У женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом в 100% случаев обнаруживалась *Gardnerella vaginalis*, а *Atopobium vaginae* — в 75% случаев [15]. В наших исследованиях в контрольной группе содержание *Atopobium vaginae* были в пределах нормы, в исследовательской группе *Atopobium vaginae* было выявлено у 76% женщин с высокочувствительным признаком бактериального вагиноза.

В работе Геворкян Н. В. и соавторов представлены данные по изучению частоты выявления *Atopobium vaginae* у женщин детородного возраста на наличие резидентной и аэробно-анаэробной микрофлоры. Показано, что *Atopobium vaginae* достаточно часто включается в ассоциацию с другими анаэробными бактериями у пациенток с декомпенсированным бактериальным вагинозом (47%). В то же время при наличии резидентной микрофлоры, представленной

Таблица 1. Содержание микроорганизмов влагалища у женщин исследуемых групп

Виды бактерий, lg[N/ОБМ]	Основная группа (n=174)	Контрольная группа (n=104)	p - уровень
Общая бактериальная масса	10 <sup>6,5</sup> [10 <sup>4,8</sup> - 10 <sup>6,7</sup> ]	10 <sup>7,8</sup> [10 <sup>4,9</sup> - 10 <sup>6,8</sup> ]	0,400
Lactobacillus spp.	10 <sup>5,7</sup> [10 <sup>4,5</sup> - 10 <sup>6,7</sup> ]	10 <sup>5,1</sup> [10 <sup>3,9</sup> - 10 <sup>6,2</sup> ]	0,900
Enterobacterium spp.	10 <sup>3,8</sup> [10 <sup>3,1</sup> - 10 <sup>4,6</sup> ]	10 <sup>4,6</sup> [10 <sup>2,8</sup> - 10 <sup>5,1</sup> ]	0,600
Streptococcus spp.	10 <sup>3,6</sup> [10 <sup>2,8</sup> - 10 <sup>4,3</sup> ]	10 <sup>3,8</sup> [10 <sup>3,1</sup> - 10 <sup>4,7</sup> ]	0,300
Staphylococcus spp.	10 <sup>3,4</sup> [10 <sup>2,9</sup> - 10 <sup>3,8</sup> ]	10 <sup>3,5</sup> [10 <sup>3,2</sup> - 10 <sup>3,9</sup> ]	0,500
Sneathia spp.	10 <sup>3,9</sup> [10 <sup>3,3</sup> - 10 <sup>5,2</sup> ]	10 <sup>3,8</sup> [10 <sup>3,1</sup> - 10 <sup>4,1</sup> ]	0,200
Mobyluncus spp.	10 <sup>3,8</sup> [10 <sup>3,3</sup> - 10 <sup>4,4</sup> ]	10 <sup>3,8</sup> [10 <sup>3,4</sup> - 10 <sup>4,3</sup> ]	0,900
Megasphaera spp.	10 <sup>3,8</sup> [10 <sup>3,4</sup> - 10 <sup>5,3</sup> ]	10 <sup>3,5</sup> [10 <sup>3,1</sup> - 10 <sup>4,9</sup> ]	0,400
Atopobium vaginae	10 <sup>4,0</sup> [10 <sup>2,9</sup> - 10 <sup>5,6</sup> ]	10 <sup>3,1</sup> [10 <sup>2,1</sup> - 10 <sup>4,1</sup> ]	0,006
Gardnerella vaginalis	10 <sup>4,7</sup> [10 <sup>3,5</sup> - 10 <sup>6,0</sup> ]	10 <sup>4,2</sup> [10 <sup>3,4</sup> - 10 <sup>5,5</sup> ]	0,200
Eubacterium spp.	10 <sup>4,7</sup> [10 <sup>3,4</sup> - 10 <sup>5,4</sup> ]	10 <sup>4,6</sup> [10 <sup>3,3</sup> - 10 <sup>5,3</sup> ]	0,400
Lachnobacterium spp.	10 <sup>4,1</sup> [10 <sup>3,3</sup> - 10 <sup>5,1</sup> ]	10 <sup>3,9</sup> [10 <sup>3,2</sup> - 10 <sup>5,2</sup> ]	0,700
Peptostreptococcus spp.	10 <sup>4,2</sup> [10 <sup>3,4</sup> - 10 <sup>5,5</sup> ]	10 <sup>4,1</sup> [10 <sup>3,1</sup> - 10 <sup>5,6</sup> ]	0,400
Candida spp.	10 <sup>3,4</sup> [10 <sup>2,2</sup> - 10 <sup>4,7</sup> ]	10 <sup>3,6</sup> [10 <sup>2,8</sup> - 10 <sup>4,2</sup> ]	0,600
Mycoplasma hominis	10 <sup>3,3</sup> [10 <sup>2,5</sup> - 10 <sup>4,8</sup> ]	10 <sup>3,6</sup> [10 <sup>2,8</sup> - 10 <sup>3,9</sup> ]	0,700
Mycoplasma genitalium	10 <sup>3,3</sup> [10 <sup>2,1</sup> - 10 <sup>4,9</sup> ]	10 <sup>2,5</sup> [10 <sup>2,1</sup> - 10 <sup>4,2</sup> ]	0,400
Ureaplasma (urealyticum + parvum)	10 <sup>3,6</sup> [10 <sup>2,6</sup> - 10 <sup>4,4</sup> ]	10 <sup>3,8</sup> [10 <sup>2,8</sup> - 10 <sup>4,7</sup> ]	0,400

\*Примечание: lg[N/ОБМ] – логарифм отношения количества микроорганизма к общей бактериальной массе.  
Me – медиана, 25% - нижний квартиль, 75%- верхний квартиль

Lactobacillus spp., в условиях нормоценоза не выявлен [16]. Эти данные совпадают с полученными результатами нашего исследования, которые указывают на высокую чувствительность Atopobium vaginae в группах женщин после комбинированного лечения, а также при сниженном Lactobacillus spp. в двух исследуемых группах.

Из проведенных обследований соискателями из Уппсальского университета, Швеция, количественное определение наличия G. vaginalis, A. vaginae, Eggerthella, Prevotella, BVAB2 и Megasphaera типа 1,

а также истощения Lactobacillus указывает на нарушение микробиоты влагалища. Оно характеризуется истощением нормальной микробиоты с преобладанием лактобацилл, сопровождающимся сдвигом в сторону более высокого бактериального разнообразия и интенсивным разрастанием комменсальных анаэробных бактерий [17], что по аналогии получено и в нашей работе. В результатах исследований сотрудников Университетской больницы г. Гента, Бельгия с помощью ПЦР специфичная A. vaginae выявлена у 19,6% из 112 образцов класса I. Исследователи предположили, что A. vaginae может быть составной частью в небольшом количестве влагалища человека и допускается достижение репликативной способности [18], Преобладание A. vaginae в сочетании со снижением уровня лактобацилл прослеживалось по результатам в нашем исследовании также с применением ПЦР диагностики.

Историческая научная литература, посвященная бактериальному вагинозу в основном была сосредоточена на G. vaginalis и по описанным результатам исследования имеет место обилие A. vaginae в нарушенной микрофлоре влагалища и присутствие нескольких новых видов. Такие сведения о биоценозах свидетельствуют о том, что многое предстоит узнать о качественном составе микрофлоры влагалища и ее связи с вагинозом, о роли в канцерогенезе.

Полученные результаты исследования указывают на наличие особого микроба при качественной оценке микробиоценоза влагалища, в частности, обнаружение Atopobium vaginae на фоне сниженно-

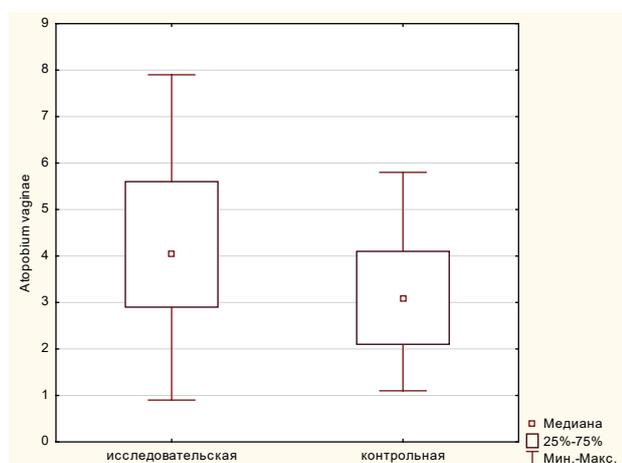


Рисунок 1. Диаграмма размаха Atopobium vaginae между основной и контрольной группами.

го *Lactobacillus* spp., такая характеристика биоценоза была в двух исследуемых группах.

Значительные различия в микробном составе нижних отделов влагалища у женщин с РМЖ до и после химиотерапии обнаружены в исследовательской группе. Изученную степень сдвига в микробиоцено-

зе влагалища трудно связать с влиянием на течение рака молочной железы. Остается неясным возможность влияния на канцерогенез присутствие высоко чувствительного патогенного штамма или отсутствие полезного штамма.

Список литературы:

- Mathys J, Redelinguys, Janri Geldenhuys, Hyunsul Jung, and Marleen M. Kock. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:354. doi: 10.3389/fcimb.2020.00354.
- Hieken TJ, Chen J, Hoskin TL, Walther-Antonio M, Johnson S, Ramaker S, Xiao J, Radisky DC, Knutson KL, Kalari KR, Yao JZ, Baddour LM, Chia N, Degnim AC. The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease. *Sci Rep.* 2016. doi: 10.1038/srep.30751.
- Mac Bride MB, Neal L, Dilaveri CA, Sandhu NP, Hieken TJ, Ghosh K, Wahner-Roedler DL. Factors associated with surgical decision making in women with early-stage breast cancer: a literature review. *JWomens Health (Larchmt).* 2013;22(3):236–42. doi: 10.1089/jwh.2012.3969.23428286
- Chen J, Douglass J, Prasath V, Neace M, Atrchian S, Manjili MH, Shokouhi S, Habibi M. The microbiome and breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;178(3):493–496. doi: 10.1007/s10549-019-05407-5. 2019.31456069
- Alizadehmohajer N, Shojaeifar S, Nedaeinia R, Esparvarinha M, Mohammadi F, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, Manian M, Balouchi A. Association between the microbiota and women's cancers - Cause or consequences?. *BiomedPharmacother.* 2020;127:110203. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110203.
- Plaza-Díaz J, Álvarez-Mercado AI, Ruiz-Marín CM, Reina-Pérez I, Pérez-Alonso AJ, Sánchez-Andujar MB, Torné P, Gallart-Aragón T, Sánchez-Barrón MT, Reyes Lartategui S, García F, Chueca N, Moreno-Delgado A, Torres-Martínez K, Sáez-Lara MJ, Robles-Sánchez C, Fernández MF, Fontana L. Association of breast and gut microbiota dysbiosis and the risk of breast cancer: a case-control clinical study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):495. doi: 10.1186/s12885-019-5660-y.
- Yang J, Tan Q, Fu Q, Zhou Y, Hu Y, Tang S, et al. Gastrointestinal microbiome and breast cancer: correlations, mechanisms and potential clinical implications. *Breast Cancer.* 2017;24(2):220–228. doi: 10.1007/s12282-016-0734-z.
- Rita Verhelst, Hans Verstraelen, Geert Claeys, Gerda Verschraegen, Joris Delanghe, Leen Van Simaey, Catharine De Ganck, Marleen Temmerman, and Mario Vaneechoutte. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobiumvaginae*, *Gardnerellavaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol.* 2004;4:16. doi: 10.1186/1471-2180-4-16
- Weiss GA, Hennemel T and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;74(16):2959–2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x.
- Mac Bride MB, Neal L, Dilaveri CA, Sandhu NP, Hieken TJ, Ghosh K, Wahner-Roedler DL. Factors associated with surgical decision making in women with early-stage breast cancer: a literature review. *JWomens Health (Larchmt).* 2013;22(3):236–42. doi: 10.1089/jwh.2012.3969.23428286
- Мани С. Микробиота и рак молочной железы. *ProgMolBiolTransl Sci.* 2017;15:217–229. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017. *Мани С. Микробиота и рак молочной железы. ProgMolBiolTransl Sci.* 2017;15:217–229. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017. [In Russian]
- Савичева АМ, Щипицына ЕВ. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе. Аспекты диагностики и терапии. *Медицинский совет.* 2014;9:90–95. *Savicheva AM, Shipitsyna EV. Mikrobiota vlagalisha pri bakterialnom vaginoze. Aspekty diagnostiki i terapii. Meditsinskiy sovet.* 2014;9:90–95. [In Russian]
- Liselotte Hardy, Vicky Jespers, Said Abdellati, Irith De Baetselier, Lambert Mwambarangwe, Viateur Musengamana, Jannekevande Wijgert, Mario Vaneechoutte and Tania Crucitti. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobiumvaginae* and *Gardnerellavaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487–491. doi: 10.1136/sextrans-2015-052475
- Alves P, Castro J, Sousa C. et al. *Gardnerellavaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from BV patients in an in vitro biofilm formation model. *JInfectDis.* 2014;210(4):593–596 [Epubaheadofprint].doi:10.1093/infdis/jiu131.
- Селиванов ЕВ, Кубышкина ТЮ. Бактериальный вагиноз и бактерия *AtopobiumVaginae*: новые данные о возбудителях старого заболевания. *Вестник «Лаборатории днк-диагностики».* 2010;1:2–4. *Selivanov EV, Kubyshkina TŪ. Bakterialnyi vaginoz i bakteria AtopobiumVaginae: novye dannye o vozbyditel'akh starogo zabolevaniya. Vestnik «Laboratorii dnk-diagnostiki».* 2010;1:2–4. [In Russian]
- Геворкян РС, Павлович НВ, Водопьянов АС. Выявление *Atopobiumvaginae* у женщин детородного возраста с синдромом бактериального вагиноза. *Клин. Микробиолантимикробхиотер.* 2011;13(1):85–89. *Gevorkan RS, Pavlovich NV, Vodop'yanov AS. Vyiavlenie Atopobiumvaginae u jenshin detorodnogo vozrasta s sindromom bakterialnogo vaginoza Klin. Mikrobiolantimikrobhmioter.* 2011;13(1):85–89. [In Russian]
- Andrew B, Onderdonk, Mary L, Delaney and Raina N. Fichorova. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *ClinMicrobiol Rev.* 2016;29(2):223–238. doi: 10.1128/cmr.00075-15
- Donati L, Di Vico A, Nucci M. et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281:589–600.

Авторство

Исследовательская работа выполнена в рамках грантового финансирования научного проекта МОН РК по теме проекта: № AP05136061 «Сравнительная экспериментально-клиническая оценка и методы коррекции осложнений вызванных химиотерапией неопластических процессов молочных желез ассоциированных с мутациями генов *BRSA1*, *BRSA2*».