

**А. А. Хрянин, Г. Ю. Кнорринг, В. К. Бочарова**

**НАРУШЕНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОМА  
И РИСК ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У ЖЕНЩИН:  
АНАЛИЗ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Поступила в редакцию 13.02.2022 г.

Рецензия от 11.04.2021 г.

89

Женщины представляют собой ключевую группу населения, являющуюся причиной новых случаев заражения ВИЧ и сохранения пандемии ВИЧ-инфекции. Ключевым фактором, определяющим восприимчивость к ВИЧ-инфекции, – состав вагинального микробиома, который может влиять на местную популяцию иммунных клеток и статус воспаления. Микробный состав с низким разнообразием и преобладанием *Lactobacillus crispatus* связан со сниженным риском заражения ВИЧ-инфекцией, а при наличии среды с высоким микробным разнообразием, ассоциированной с бактериальным вагинозом, увеличивает риск заражения ВИЧ. Таким образом, роль вагинального микробиома в определении восприимчивости к ВИЧ важна. Изменение микробиома в направлении доминирования *Lactobacillus spp.* – привлекательная дополнительная стратегия для снижения уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Представлен анализ механизмов и факторов, с помощью которых нарушение вагинального микробиома способствуют повышенному риску заражения ВИЧ-инфекцией. Большинство вирусных инфекций манифестируют на слизистых оболочках. При этом женский репродуктивный тракт обладает уникальной восприимчивостью к вирусной инфекции, поскольку тканеспецифический иммунитет должен вызывать быстрые антимикробные реакции на патогены, сохраняя при этом толерантность к сперматозоидам. Кроме того, влагалище выстлано многослойным плоским эпителием, в котором происходит непрерывный клеточный цикл: этот процесс требует, чтобы клетки дифференцировались, не провоцируя воспалительный иммунный ответ. Это определяет восприимчивость, уникальную для женщин репродуктивного возраста, которые подвергаются непропорционально высокому риску заболеваемости и смертности при ВИЧ-инфекции.

*Women are the core population group responsible for new HIV infections and the persistence of the HIV pandemic. A key determinant of susceptibility to HIV infection is the composition of the vaginal microbiome, which can influence the local immune cell population and inflammation status. While a low diversity microbial composition dominated by *Lactobacillus crispatus* is associated with a reduced risk of HIV infection, a high microbial diversity environment associated with bacterial vaginosis increases the risk of HIV infection. Given the important role of the vaginal microbiome in determining HIV susceptibility, changing the microbiome towards *Lactobacillus spp.* dominance is an attractive additional strategy to reduce the incidence of HIV infection. The review provides an analysis of the mechanisms and factors by which the vaginal microbiome can contribute to HIV infection. Most viral infections begin to develop on the mucous membranes. At the same time, the*



*female reproductive tract has a unique susceptibility to viral infection, since tissue-specific immunity must cause rapid antimicrobial responses to pathogens, while maintaining tolerance to spermatozooids. In addition, the vagina is lined with stratified squamous epithelium in which continuous cell turnover occurs, a process that requires cells to differentiate without provoking an inflammatory immune response. This defines a susceptibility unique to women of reproductive age, who are at disproportionate risk of morbidity and mortality associated with viral pathogens such as HIV infection.*

**Ключевые слова:** вагинальный микробиом, бактериальный вагиноз, ВИЧ-инфекция, женский репродуктивный тракт, женское здоровье

90

**Keywords:** vaginal microbiome, bacterial vaginosis, HIV infection, female reproductive tract, women's health

### Введение

Продолжающаяся пандемия ВИЧ-инфекции представляет собой глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения во всем мире, но группы населения, наиболее затронутые ее распространением, со временем изменились. Исследования ВИЧ-инфекции в 1980-х и начале 1990-х гг. были сосредоточены исключительно на гомосексуальных мужчинах, мужчинах — потребителях инъекционных наркотиков и людях с гемофилией. В настоящее время на долю женщин и девушек приходится до 59 % новых случаев инфицирования в России [1–3].

Большинство новых диагнозов ВИЧ-инфекции среди женщин в основном связаны с гетеросексуальными контактами, особенно в контексте секса без согласия, когда женщины лишены возможности применять защитные меры, такие как презервативы [1–3]. Кроме того, даже в сфере секса по обоюдному согласию партнерши-женщины часто не имеют права вести переговоры о превентивных стратегиях [1]. Эти аспекты женского сексуального опыта заметно опаснее для женщин, находящихся в гетеросексуальном контакте, поскольку передача ВИЧ-инфекции при рецептивном (пассивном) сексе, как вагинальном, так и анальном, более вероятна, чем при инсертивном (активном) [1].

В нескольких исследованиях установлено, что женщины имеют более высокий биологический риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), чем мужчины, с более высокой вероятностью передачи от мужчин женщинам, чем наоборот [4–6]. Кроме того, наличие ИППП, таких как гонорея или сифилис, может еще больше повысить вероятность заражения ВИЧ [4–6]. Это важно, поскольку недавние наблюдения показывают, что половые партнеры-мужчины в значительной степени скрывают наличие у них ИППП; это еще одно свидетельство того, что женщины сталкиваются с укоренившимся дисбалансом прав, что ставит под угрозу их личное, сексуальное и репродуктивное здоровье [6].

Учитывая дополнительные факторы риска, связанные с нежелательным, незапланированным и незащищенным сексом, долгосрочные профилактические стратегии, снижающие риск передачи инфекции,



имеют первостепенное значение и должны считаться высокоприоритетными в научном сообществе. Установлено, что состав вагинальной микробиоты тесно связан с риском заражения ВИЧ-инфекцией [7–9].

Таким образом, способность оптимизировать баланс вагинальной микробиоты для снижения бремени ВИЧ-инфекции у женщин является критически важной областью научных исследований.

Цель исследования — анализ научных публикаций, описывающих различные механизмы и факторы, способствующие росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией у женщин при нарушениях баланса вагинального микробиома.

## Обсуждение

91

### *Нижний отдел женских половых путей и вагинальный микробиом*

Нижняя часть женских половых путей включает влагалище и эктоцервикс, а ее гистологическая структура представлена клетками плоского эпителия. Верхняя часть женских половых путей — фаллопиевы трубы, матка и эндоцервикс, которые покрыты столбчатыми эпителиальными клетками [10; 11]. Ткани шейки матки выделяют вязкую слизь, состоящую из муцинов, которая может обеспечить эффективный барьер для верхних отделов женского репродуктивного тракта (ЖРТ) от инвазии патогенов [12; 13]. Важно отметить, что вагинальная среда, в которой преобладают виды *Lactobacillus*, поддерживает гомеостатические иммунные функции, а шейечно-влагалищная слизь, связанная с преобладанием *Lactobacillus crispatus*, проявляет более высокую склонность к захвату вирионов ВИЧ-1 [10]. В эпителии влагалища отсутствуют клетки, вырабатывающие слизь. Вместо этого весь эпителиальный слой служит секреторной тканью с сетевыми каналами, которые проходят между плотными эпителиальными соединениями и заканчиваются на поверхности просвета в виде пороподобных отверстий [10; 11]. Метаболически активный плоский эпителий продуцирует антимикробные агенты, включающие бета-дефензины человека, лактоферрин, кальпротектин, лизоцим, ионы водорода и ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы, которые могут высвободиться через поверхностные поры в качестве предупреждающего химического барьера [11; 12].

Исследования, посвященные изучению стабильности вагинального микробиома, свидетельствуют, что бактерии, продуцирующие молочную кислоту, чаще всего *Lactobacillus spp.*, колонизируют ЖРТ вскоре после рождения [10]. Их количество значительно уменьшается по мере снижения уровня циркулирующих материнских гормонов, но с началом полового созревания уровни эндогенных эстрогенов увеличиваются, способствуя возвращению доминирования *Lactobacillus spp.* [10]. Считается, что это расширение происходит под влиянием высокого уровня циркулирующего эстрогена, способствующего отложению гликогена в вагинальном эпителии. Когда вагинальные клетки отторгаются, *Lactobacillus* используют доступный гликоген в качестве источника энергии с помощью имеющейся в окружающей среде альфа-амилазы [11; 12]. Мо-



лочная кислота является побочным продуктом этого метаболизма, и в результате среда с низким рН способствует доминированию *Lactobacillus* и развитию микробного сообщества с низким разнообразием [13]. Потеря доминирования *Lactobacillus* может привести к полимикробному состоянию, известному в клинической практике как бактериальный вагиноз (БВ), состояние, развитие которого может способствовать заражению ВИЧ-инфекцией и другими ИППП [10–16]. В ряде исследований рассматриваются потенциальные факторы, способствующие БВ: возраст, раса, географическое положение, сексуальные и гигиенические практики [17; 18].

Диагноз БВ исторически основывался на клинической картине в сочетании с полуколичественной микроскопией, которая учитывает морфологию бактерий и выделение ключевых клеток, то есть «оценка Ньюджента» или «критерии Амсея» [18; 19]. Недавние успехи в изучении геномной характеристики микробиома расширили возможности обнаружения и определения БВ-ассоциированных бактерий (БВАБ), которые часто встречаются во время симптоматических эпизодов вагиноза [17]. Важно отметить, что оценка урогенитального микробного состава выявила присутствие этих организмов и у бессимптомных лиц, что усложняет диагностику и оценку риска.

Важно отметить, что для инициирования сдвига и установления высокого разнообразия сообщества БВАБ, вероятно, необходим ряд сложных факторов. Так, потеря *Lactobacillus*, иногда наблюдаемая во время менструаций, дает основу для понимания того, как может происходить отход от доминирования *Lactobacillus*. В частности, исследования, изучающие стабильность вагинального микробиома, продемонстрировали, что доминирование *Lactobacillus spp.* может быть нарушено во время менструации, когда повышение уровня железа способствует росту оппортунистических БВАБ, таких как *Gardnerella vaginalis* [18].

Образование микробной биопленки, организованной *G. Vaginalis*, в настоящее время рассматривается как центральный механизм устойчивости БВАБ. Интересно, что в то время как с помощью критериев Амсея установили в 1983 г., что «ключевые» клетки (влагилищные эпителиальные клетки с прикрепленными к ним грамтрицательными палочками) являются основным признаком БВ, представление о биопленках не было четко сформулировано до 2005 г., когда А. Свидсински и соавторы впервые применили флуоресцентную гибридизацию *in situ*, чтобы доказать, что *G. vaginalis* прикрепляются к вагинальному эпителию посредством образования микробных биопленок [19].

Микробные биопленки представляют собой сложные внеклеточные среды обитания, которые создаются коллективными усилиями гомогенного или полимикробного сообщества. С взрослением экосистемы бактериальной биопленки нишевое пространство в ней может быть разделено по мере развития градиентов питательных веществ, рН и кислорода, и, что важно, обычно считается, что увеличение разнообразия в экологическом пространстве повышает устойчивость его обитателей к стрессовым факторам окружающей среды [20; 21]. В генетически идентичных популяциях микроорганизмов, внутри бактериальных



биопленок, наблюдались различные паттерны экспрессии генов [20]. Биопленочные структуры обеспечивают важный барьер против антимикробных соединений хозяина и иммунного надзора. Это позволяет резидентным бактериям замедлять метаболизм в субоптимальных условиях роста без необходимости активного уклонения от хозяина. Важно, что эта способность впадать в «спячку» также обеспечивает защиту во время антибиотикотерапии.

Относительная численность *Lactobacillus spp.* обычно восстанавливается с возвращением к фолликулярной фазе, однако у некоторых женщин увеличение количества БВАБ, таких как *G. vaginalis*, может привести к стабильному сдвигу в структуре сообщества [22]. В случае доминирования биопленки продуцируемые *G. vaginalis* могут действовать, как каркас для БВАБ, включая *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, BVAB1-3 и других анаэробных кокков, которые являются продуцентами короткоцепочечных жирных кислот. Считается, что в условиях повышенного pH, связанного с БВ, эти микроорганизмы коллективно стабилизируют полимикробное состояние за счет деградации эпителиального барьера, что, в свою очередь, способствует адгезии и усвоению питательных веществ. В частности, *Prevotella spp.*, продуцируя полиамины, способствует деградации муцина и наряду с сиалидазами и пролидазами также способствует эксфолиации эпителия [18]. Это разрушение эпителиального барьера совпадает с увеличением продукции аммиака, который сохраняет повышенный уровень pH и может поддерживать другие БВАБ [18]. Факторы вирулентности *Sneathia* включают муколитические агенты, а также адгезины, инвазины и эндопептидазы. Кроме того, их продукция супероксиддисмутазы может обеспечить защиту от H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [18], а анаэробные кокки, такие как *Fingoldia*, *Parvimonas*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus* и *Megasphaera*, продуцируют масляную кислоту, которая, как считается, способствует ремоделированию хроматина хозяина.

Большинство распространенных БВАБ также могут быть иммуноактивными за счет образования уровней короткоцепочечных жирных кислот в ЖРТ [23; 24]. Субклиническое воспаление, которое начинается одновременно с потерей пула лактобацилл, приводит к увеличению воспалительных и иммунных маркеров [23; 24]. В одном из проведенных исследований повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-1α, IL-8 и IL-12(p70) были связаны с вагинальным дисбиозом [25; 26]. Точно так же у женщин с микробным дисбактериозом, которые спринцевались, по сравнению с теми, кто этого не делал, наблюдался повышенный уровень воспалительных и хемотаксических цитокинов [25; 26].

Хотя клинический БВ диагностируется по шкале Ньюджента, бессимптомный микробный дисбактериоз не диагностируется клинически, поскольку БВ также связан с повышенным уровнем противовоспалительных цитокинов [25; 26]. *G. vaginalis* опосредованно ингибирует синтез противовоспалительных цитокинов (IL-7, IL-9) и тем самым подавляет воспаление [15; 16].



Таким образом, дисбактериоз здоровой микробной среды с преобладанием *Lactobacillus spp.* приводит к воспалительным реакциям, которые имеют решающее значение для риска заражения ВИЧ-инфекцией у женщин.

### **Воспаление половых путей и риск заражения ВИЧ-инфекцией**

Воспаление половых органов увеличивает риск передачи и заражения ВИЧ. У неинфицированных людей воспаление приводит к рекрутированию (привлечению) клеток-мишеней ВИЧ-инфекции и повреждению эпителиального барьера [22; 27]. Более того, иммунная активация и повышение уровня цитокинов в крови и половых путях в значительной степени связаны с повышенным риском заражения ВИЧ [26; 27]. Во многих исследованиях сообщалось о снижении иммунной активации у ВИЧ-серонегативных лиц, что подчеркивает важность модулирования воспаления или стимулирования покоящегося иммунного ответа, чтобы свести к минимуму риск заражения или дальнейшей передачи ВИЧ [28–30]. Различные последствия воспаления создают благоприятную среду для заражения ВИЧ-инфекцией.

Эпителиальные клетки слизистой оболочки ЖРТ секретируют провоспалительные цитокины при воздействии ВИЧ-1. Кроме того, фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерферон гамма (INF- $\gamma$ ) способствуют снижению функции эпителиального барьера за счет повышения его проницаемости [29; 30]. TNF- $\alpha$  и интерлейкин 1 (IL-1) также напрямую влияют на репликацию ВИЧ посредством активации ядерного фактора  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), фактора транскрипции, который связывает промоторную область ВИЧ [70].

Механизм рекрутирования клеток-мишеней может заключаться в привлечении воспалительного белка макрофагов 3 альфа (MIP-3 $\alpha$ ) и интерлейкина 8 (IL-8) в плазмацитоидные дендритные клетки (pDC), которые секретируют воспалительный белок макрофагов 1 альфа (MIP-1 $\alpha$ ), а воспалительный белок макрофагов 1 бета (MIP-1 $\beta$ ) привлекает С-С-рецептор хемокина 5 (CCR5+) клетки CD4+ Т-лимфоцита в процессе экспериментального моделирования ВИЧ-инфекции у обезьян-макак. В этой модели воспаление и возвращение клеток-мишеней в половые пути являются важными предшествующими событиями для инфицирования ВИЧ [22; 30]. В отличие от макак сажистые мангабеи (естественные хозяева ВИЧ, которые не прогрессируют до СПИД-подобного состояния) имеют более низкие уровни системных и слизистых CD4+CCR5+ Т-клеток и с меньшей вероятностью заражаются ВИЧ. Кроме того, повышенный уровень воспалительных цитокинов половых путей MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IL-8 и IFN- $\gamma$ -индуцируемый белок (IP)-10 повышают риск заражения ВИЧ более чем в три раза [22]. Последующее исследование, сравнивающее уровни цитокинов в плазме и половых путях, доказало, что повышенные концентрации в слизистой оболочке IP-10, MIP-1 $\beta$ , IL-8 и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) связаны с повышенным риском заражения ВИЧ [22; 30]. MIP-3 $\alpha$  и IL-8 являются важными хемокинами, которые облегчают инфицирование благо-



даря своей хемотаксической активности, связанной с рекрутированием клеток-мишеней ВИЧ. Кроме этого установлено, что IP-10, MIP-1 $\alpha$  и MIP-1 $\beta$  рекрутируют клетки-мишени ВИЧ [22; 30]. При этом взаимодействие воспалительного белка макрофагов 1 альфа и С-С-рецептора хемокина 5 (MIP-1 $\alpha$ -CCR5) активирует сигнальный путь янус-киназы и преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (JAK/STAT), участвующий в клеточной пролиферации, и воспалительный каскад. Однако нейтрализация монокина, индуцируемого интерфероном- $\gamma$  (MIG) путем связывания антител, снижала репликацию ВИЧ-1 в модели ткани шейки матки человека *ex vivo* [28]. Кроме того, моноцитарный хемотрактантный белок 1 (MCP-1) положительно коррелировал с вирусной нагрузкой и способствовал Х4-тропной ВИЧ-инфекции покоящихся CD4+ Т-клеток [28].

Несмотря на врожденную защиту слизистой оболочки ЖРТ, ВИЧ и другие ИППП действительно нарушают слизистый барьер, захватывая местную иммунную систему, подпитывая воспалительный процесс, вызывая клеточную активацию и увеличивая доступность мишеней для создания оптимальных условий и развития инфекционного процесса. Важно отметить, что механизмы, управляющие защитной реакцией слизистой оболочки ЖРТ, все больше зависят от стимуляции вагинальной микробиоты, и нарушение этих сообществ явно связано с повышенным риском передачи ВИЧ-инфекции [29; 30].

### Заключение

Нарушение вагинального микробиома способствует повышенному риску заражения ИППП и ВИЧ-инфекцией у женщин. Сохранение оптимального баланса микрофлоры влагалища должно занимать центральное место в усилиях по профилактике ВИЧ-инфекции во всем мире, а решения должны быть широко применимы, долговечны и доступны. В совокупности становится ясно, что нарушения вагинального микробиома являются ключевым фактором риска заражения ВИЧ, и его следует учитывать при разработке безопасных и эффективных вариантов профилактики ВИЧ-инфекции. Женское здоровье крайне мало изучено, и необходимо приложить согласованные усилия для лучшего понимания оптимального баланса вагинальной микробиоты.

### Список литературы

1. Centers for Disease Control and Prevention. HIV and Women. 2021. URL: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/group/gender/women/cdc-hiv-women.pdf>
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, №3. С. 9–25.
3. Хрянин А.А., Решетников О.В. ВИЧ-инфекция в терапевтической практике. М., 2018.
4. Pathela P., Braunstein S.L., Blank S. HIV incidence among men with and those without sexually transmitted rectal infections: estimates from matching against an HIV case registry // Clin. Infect. Dis. 2013. №57. P. 1203–1209.



5. Peterman T.A., Newman D.R., Maddox L. High risk for HIV following syphilis diagnosis among men in Florida, 2000–2011 // *Public Health Rep.* 2014. Vol. 129, №2. P. 164–169.

6. Pfeiffer E.J., McGregor K.A., Der Pol B.V.D. Willingness to disclose sexually transmitted infection status to sex partners among college-aged men in the United States // *Sex. Transm. Dis.* 2016. Vol. 43, №3. P. 204–206.

7. Cone R.A. Vaginal microbiota and sexually transmitted infections that may influence transmission of cell-associated HIV // *J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 210 (Suppl. 3). P. S616–21.

8. Joag V., Obila O., Gajer P. et al. Impact of standard bacterial vaginosis treatment on the genital microbiota, immune milieu, and ex vivo human immunodeficiency virus susceptibility // *Clin. Infect. Dis.* 2019. Vol. 68, №10. P. 1675–1683.

9. Petrova M.I., v.d. Broek M., Balzarini J. et al. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection // *FEMS Microbiol. Rev.* 2013. Vol. 37, №5. P. 762–792.

10. Nunn K.L., Wang Y.Y., Harit D. et al. Enhanced Trapping of HIV-1 by human cervicovaginal mucus is associated with *Lactobacillus crispatus*-dominant microbiota // *mBio.* 2015. Vol. 6, №5. P. e01084–15.

11. Kroon S.J., Ravel J., Huston W.M. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes // *Fertil. Steril.* 2018. Vol. 110, №3. P. 327–336.

12. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease // *Annu. Rev. Microbiol.* 2012. №66. P. 371–389.

13. Fichorova R.N., Morrison S.C., Chen P.L. et al. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age // *PLoS One.* 2020. Vol. 15, №1. P. e0224359.

14. Cohen C.R., Jairam R.L., Baeten J.M. et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples // *PLoS Med.* 2012. Vol. 9, №6. P. e1001251.

15. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022. №1, С. 13–18.

16. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе // *Гинекология.* 2021. №1. С. 37–42.

17. McKinnon L.R., Achilles S.L., Bradshaw C.S. et al. The evolving facets of bacterial vaginosis: implications for HIV transmission // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2019. Vol. 35, №3. P. 219–228.

18. Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis // *Clin. Microbiol. Rev.* 2016. Vol. 29, №2. P. 223–238.

19. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106 (5 Pt 1). P. 1013–1023.

20. Hardy L., Cerca N., Jaspers V. et al. Bacterial biofilms in the vagina // *Res. Microbiol.* 2017. Vol. 168, №9-10. P. 865–874.

21. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов // *Фарматека.* 2020. №6. С. 34–42.

22. Gustin A., Cromarty R., Shifanella L. et al. Microbial mismanagement: how inadequate treatments for vaginal dysbiosis drive the HIV epidemic in women // *Seminars in Immunology.* 2021. Vol. 51. P. e101482.

23. Thurman A.R., Kimble T., Herold B. et al. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2015. Vol. 31, №11. P. 1139–1152.

24. Borgdorff H., Gautam R., Armstrong S.D. et al. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier // *Mucosal Immunol.* 2016. Vol. 9, №3. P. 621–633.





25. *Alcaide M.L., Rodriguez V.J., Brown M.R. et al.* High levels of inflammatory cytokines in the reproductive tract of women with BV and engaging in intravaginal douching: a cross-sectional study of participants in the women interagency HIV study // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2017. Vol. 33, №4. P. 309–317.

26. *Arnold K.B., Burgener A., Birse K. et al.* Increased levels of inflammatory cytokines in the female reproductive tract are associated with altered expression of proteases, mucosal barrier proteins, and an influx of HIV-susceptible target cells // *Mucosal Immunol*. 2016. Vol. 9, №1. P. 194–205.

27. *Masson L., Passmore J.-A.S., Liebenberg L.J. et al.* Genital inflammation and the risk of HIV acquisition in women // *Clin. Infect. Dis*. 2015. Vol. 61, №2. P. 260–269.

28. *Macura S.L., Lathrop M.J., Gui J. et al.* Blocking CXCL9 decreases HIV-1 replication and enhances the activity of prophylactic antiretrovirals in human cervical tissues // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2016. Vol. 71, №5. P. 474–482.

29. *Abt M.C., Osborne L.C., Monticelli L.A. et al.* Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity // *Immunity*. 2012. Vol. 37, №1. P. 158–170.

30. *Kennedy E.A., King K.Y., Baldrige M.T.* Mouse microbiota models: comparing germ-free mice and antibiotics treatment as tools for modifying gut Bacteria // *Front. Physiol*. 2018. Vol. 9. P. 1534.

#### Об авторах

Алексей Алексеевич Хрянин — д-р мед. наук, проф., Новосибирский государственный медицинский университет, Россия.

E-mail: khryanina@mail.ru

ORCID: 0000-0001-9248-8303

Герман Юрьевич Кнорринг — канд. мед. наук, доц., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия.

E-mail: knorring@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4391-2889

Валентина Константиновна Бочарова — врач-ординатор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия.

E-mail: valuha-95@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-4671-7288

#### The authors

Prof. Alexey A. Khryanin, Novosibirsk State Medical University, Russia.

E-mail: khryanina@mail.ru

ORCID: 0000-0001-9248-8303

Dr German Yu. Knorring, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia.

E-mail: knorring@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4391-2889

Valentina K. Bocharova, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia.

E-mail: valuha-95@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-4671-7288