

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Мехтиев Э. Р. О.¹, Радугина Н. В.¹, Затевалов А. М.^{1,3}, Ильясова Н. А.³, Жиленкова О. Г.¹,
Гудова Н. В.¹, Фёдоров Д. С.², Садеков Т. Ш.¹, Миронов А. Ю.^{1,4}

КРИТЕРИИ МЕТАЭКСПОСОМНОЙ ОЦЕНКИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ПАЦИЕНТОК АМБУЛАТОРНОГО ПРИЁМА

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», 143423, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Минздрава РФ, 117198, Москва, Россия;

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, 115682, Москва, Россия

Введение. Проблема лечения бактериального вагиноза не теряет своей актуальности и нуждается в расширении возможностей по диагностике и мониторингу заболевания. Исследование концентраций липидных компонентов клеточной стенки микроорганизмов в вагинальном секрете с помощью подходов системной биологии и медицины позволяют определить новые критерии для мониторинга лечения бактериального вагиноза у пациенток. Изучены метаэкспосомные профили компонентов клеточной стенки микроорганизмов у пациенток с бактериальным вагинозом по критериям метаэкспосомики.

Цель работы - установить критерии диагностики и мониторинга бактериального вагиноза по метаэкспосомным профилям методом метаэкспосомики.

Материал и методы. Исследованы образцы вагинального отделяемого 72 пациенток амбулаторного приёма Консультационно-диагностического центра при Московском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского в возрасте от 18 до 65 лет (39±10 лет) методом газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-МС) для определения концентраций компонентов клеточной стенки микроорганизмов в вагинальном отделяемом. Пациентки с установленным бактериальным вагинозом определены в основную группу (n=20), с установленным отсутствием бактериального вагиноза в группу норма (n=52). Диагноз бактериальный вагиноз установлен по результатам ПЦР исследования вагинального мазка на содержание *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и общего количества бактерий на панели «АмплиСенс Флорце-ноз / Бактериальный вагиноз – FL». Пациентки сопоставимы по возрасту и основным клинико-анамнестическим данным. Методом ГХ-МС определены концентрации 62 химических соединений (малые молекулы микробного происхождения), относящихся к жирным кислотам, альдегидам, гидроксикислотам, стеролам с длиной углеродной цепи от 10 до 26 атомов в вагинальном отделяемом.

Результаты и обсуждение. С помощью факторного анализа, анализа главных компонент, кластерного анализа выбраны 18 соединений кандидатов в маркёры бактериального вагиноза. Методом линейного дискриминантного анализа определено уникальное соотношение концентраций 9 малых молекул микробного происхождения, диагностирующего бактериальный вагиноз с прогностической точностью 88,9%, рассчитан коэффициент уникальности для всех пациенток исследуемой выборки. По сравнению прогностических характеристик соединений кандидатов и корреляции с коэффициентом уникальности бактериального вагиноза выбран маркёр бактериального вагиноза - концентрация изотетрадекановой кислоты в вагинальном секрете.

Выводы. При концентрации в вагинальном секрете изотетрадекановой кислоты выше 0,355 наномоль/г диагностируется бактериальный вагиноз с прогностической точностью 76% с 30% чувствительностью и 94% специфичностью.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; метаэкспосомика; микробиота; микробиоценоз влагалища; газовая хроматография масс-спектрометрия; метаболомика; математическое моделирование

Для цитирования: Мехтиев Э.Р.О., Радугина Н.В., Затевалов А.М., Ильясова Н.А., Жиленкова О.Г., Гудова Н.В., Федоров Д.С., Садеков Т.Ш., Миронов А.Ю. Критерии метаэкспосомной оценки бактериального вагиноза у пациенток амбулаторного приёма. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (11): 627-636.
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-11-627-636>

Для корреспонденции: Мехтиев Эмиль Рухуллы Оглы, мл. науч. сотр. лаб. диагностики и профилактики инфекционных заболеваний; e-mail: mer@gabrich.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.08.2024

Принята к печати 04.09.2024

Опубликовано 25.10.2024

Mehdiyev E.R.O.¹, Radugina N.V.¹, Zatevalov A.M.^{1,3}, Ilyasova N.A.³, Zhilenkova O.G.¹, Gudova N.V.¹, Fedorov D.S.², Sadekov T.Sh.¹, Mironov A.Yu.^{1,4}

CRITERIA FOR METAEXPOSOMAL ASSESSMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS IN OUTPATIENT PATIENTS

¹G. N. Gabrichovsky Research Institute for epidemiology and microbiology, Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

²State budgetary healthcare institution of the city of Moscow «Moscow City Oncology Hospital № 62 of the Moscow City Health Department», 143423, Moscow, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117198, Moscow, Russia;

⁴Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Introduction. The problem of bacterial vaginosis treatment remains relevant and requires expansion of diagnostic and disease monitoring capabilities. Study of concentrations of lipid components of microorganism cell walls in vaginal secretions using systems biology and medicine approaches allows defining new criteria for monitoring bacterial vaginosis treatment in female patients. In this article, metaexposomic profiles of microorganism cell wall components were studied in female patients with bacterial vaginosis using metaexposomics criteria.

The aim of the work is to establish criteria for the diagnosis and monitoring of bacterial vaginosis using metaexposomic profiles.

Material and methods. Vaginal discharge samples from 72 outpatients of the Consultative and Diagnostic Center at the Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky aged 18 to 65 years (39+10 years) were studied using gas chromatography mass spectrometry to determine concentrations of microorganism cell wall components in vaginal discharge. Patients with established bacterial vaginosis were assigned to the main group (20 people), and those with established absence of bacterial vaginosis to the norm group (52 people). The diagnosis of bacterial vaginosis was established based on the results of PCR testing of a vaginal smear for the content of *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* and the total number of bacteria on the panel "AmpliSens Florcenosis / Bacterial Vaginosis - FL". Patients were comparable in age and basic clinical and anamnestic data. The concentrations of 62 chemical compounds (small molecules of microbial origin) related to fatty acids, aldehydes, hydroxy acids and sterols with a carbon chain length from 10 to 26 atoms in vaginal discharge were determined using gas chromatography mass spectrometry.

Results and discussion. Using factor analysis, principal component analysis and cluster analysis, 18 compounds of bacterial vaginosis marker candidates were selected. Using the linear discriminant analysis method, the unique ratio of concentrations of 9 small molecules of microbial origin diagnosing bacterial vaginosis with a prognostic accuracy of 88.9% was determined, and the uniqueness coefficient was calculated for all patients in the study sample. Based on the comparison of the prognostic characteristics of the candidate compounds and the correlation with the uniqueness coefficient of bacterial vaginosis, a bacterial vaginosis marker - the concentration of isotetradecanoic acid in vaginal secretion - was selected.

Conclusions. At the concentration of isotetradecanoic acid in vaginal secretion above 0.355 nanomol/g, bacterial vaginosis is diagnosed with a prognostic accuracy of 76% with 30% sensitivity and 94% specificity.

Key words: bacterial vaginosis; metaexposomics; microbiota; vaginal microbiocenosis; gas chromatography mass spectrometry; metabolomics; mathematical modeling

For citation: Mehtiev E.R.O., Radugina N.V., Zatevalov A.M., Il'yasova N.A., Zhilenkova O.G., Gudova N.V., Fedorov D.S., Sadekov T.Sh., Mironov A.Yu. Criteria for metaexposomal assessment of bacterial vaginosis in outpatient patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (11): 627-636 (in Russ.). DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-11-627-636

For correspondence: Mehtiev E.R.O., junior researcher of the laboratory of diagnostics and prevention of infectious diseases; e-mail: mer@gabrich.ru

Information about authors:

Mekhiev E.R.O., <https://orcid.org/0000-0002-9942-2662>;

Radugina N.V., <https://orcid.org/0000-0002-9727-3544>;

Zatevalov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>;

Il'yasova N.A., <https://orcid.org/0000-0003-0665-3515>;

Zhilenkova O. G., <https://orcid.org/0000-0003-3206-6648>;

Gudova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-9579-1102>;

Fedorov D.S., <https://orcid.org/0009-0000-8920-0153>;

Sadekov T. Sh., <https://orcid.org/0000-0001-5337-0054>;

Mironov A. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>.

Acknowledgment. The work was carried out within the framework of the industry program of Rospotrebnadzor.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 07.08.2024

Accepted 04.09.2024

Published 25.10.2024

Введение. Проблема лечения бактериального вагиноза не теряет своей актуальности и нуждается в расширении возможностей по диагностике и мониторингу заболевания. Распространённость бактериального вагиноза среди женщин в среднем составляет 40-50% [1]. Частота встречаемости бактериального вагиноза зависит от контингента обследуемых: среди всех пациенток гинекологических отделений 10-35%, среди беременных 10-30%, среди женщин находящихся на лечении по поводу венерических

заболеваний до 20-60% [2]. Бактериальный вагиноз связывают с резким снижением молочно-кислой микрофлоры и колонизацией слизистой оболочки влагалища микроаэрофильными бактериями [3]. Существенное значение в развитии бактериального вагиноза имеют бактериальные эндотоксины за счёт действия липополисахарида (ЛПС), встраивающегося в биологические мембраны клеток органов человека и нарушающего их функции [4].

ЛПС - гетерополимер с молекулярной массой

от 200 до 1000 кДа, состоящий из трёх структурных частей: липида А, Core-фрагмента, O-антигена (специфической цепочки сахаров, отличающихся вариативностью и определяющих антигенность молекулы ЛПС). Фагоцитоз и деградация ЛПС происходит при связывании O-антигена с антителами, с последующей нейтрализацией образовавшегося комплекса. Строение липида А, отвечающего за токсические свойства ЛПС идентично у грамотрицательных бактерий: состоит из жирных кислот, глюкозамина, остатков фосфата [5].

Известны методы количественного определения компонентов клеточной стенки микроорганизмов в различных средах методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС) [6,7]. Методом ГХ-МС в биосубстратах можно определить высшие жирные кислоты, гидроксикислоты, спирты, альдегиды, стерин, имеющие микробное происхождение [8 - 10]. Состав компонентов клеточной стенки микроорганизмов видоспецифичен, что позволяет использовать производные липидов клеточной стенки для родовой и видовой идентификации микроорганизмов в чистой культуре [11]. Исследование заключается в прямом извлечении с помощью химической процедуры оболочек стенок влагища, их анализа методом ГХ-МС. Наличие 2,3-гидроксикислот связывают с присутствием ЛПС микробного происхождения грамотрицательных микроорганизмов [12]. Малые молекулы микробного происхождения вне зависимости от химической природы, составляют часть метаболома человека, привнесённую извне, но влияющую на метаболические процессы и относящуюся к экспосому. Поскольку малые молекулы, составляющие эту часть экспосомы имеют микробное происхождение, то их следует отнести к метаэкспосому [13]. Концепция реакции микробиоты вагинального тракта предполагает связь между видовым составом и функциональной активностью микробиома, как высоко интегрированного микробного сообщества. Идентификация особенностей функциональной активности микробиоценоза вагинального тракта проводится методами многомерной статистики и математического моделирования, поскольку множество разнонаправленных процессов ведут к высокой дисперсии сильно зашумлённых данных [14].

Цель исследования: установить критерии диагностики и мониторинга бактериального вагиноза по метаэкспосомным профилям методом метаэкспосомики.

Материал и методы. Проведено исследование 72 образцов вагинального секрета у пациенток амбулаторного наблюдения консультативно-диагностического центра при Московском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора. Возраст пациенток составил 3910 лет. В основную группу включены пациентки с диагнозом бактериальный вагиноз, установленном на основании клиникоинструментальных данных и критериев ПЦР-анализа мазка, взятого со слизистой оболочки влагища. Диагноз бактериальный вагиноз установлен по результатам ПЦР исследования вагинального мазка на содержание *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и общего количества бактерий на панели «Ам-

плиСенс Флорценоз/ Бактериальный вагиноз – FL». В группу сравнения включены пациентки, не имеющие в анамнезе диагноза бактериальный вагиноз и имеющие отрицательный результат ПЦР-анализа «АмплиСенс Флорценоз/ Бактериальный вагиноз - FL» [15]. Группы сопоставимы по возрасту и основным клинико-анамнестическим данным. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие об участии в исследовании.

Для определения концентрации химических соединений в вагинальном секрете, относящихся к микробным маркерам, использован метод ГХ-МС. Из вагинального секрета с помощью реакции кислотного метанолиза и экстракции гексаном выделены жирно-кислотные соединения. Разделение, идентификация, расчёт концентрации проведено на хроматографе МАЭСТРО 7820А, совмещённым с квадрупольным селективным масс-спектрометром Agilent Technologies 5975 с диапазоном масс 2-1000 аеи, имеющем разрешающую способность 0,5 аеи во всём рабочем диапазоне. Чувствительность прибора 50 пг по метил-стеарату в режиме непрерывного сканирования и 1 пг в режиме селективных ионов, на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой Ультра-1 Хьюлетт-Паккард длиной 25 м и внутренним диаметром 0,20 мм. Режим анализа - программированный, скорость нагрева термостата колонки - 5 град/мин в диапазоне 130-320 °С. Масс-спектрометр квадрупольный, с ионизацией электронами (70 эв) работает в режиме масс-фрагментографии (МФ) селективных ионов (multiple ions monitoring - МИМ), при периодическом детектировании до 30 ионов в пяти интервалах времени. Газ носитель - гелий. Расчёт концентраций проведён по методу внутреннего стандарта с использованием программы, поставляемой производителем хроматографа [8].

Метод ПЦР-РВ с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации (ПЦР-РВ) выполнен на коммерческой панели «АмплиСенс Флорценоз/ Бактериальный вагиноз – FL» (АмплиСенс, Москва).

Выявление и дифференциация специфических фрагментов генома бактериальной микрофлоры в соскобах эпителиальных клеток боковых стенок влагища, вагинального отделяемого пациенток осуществлена методом ПЦР-РВ с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием наборов реагентов «АмплиСенс Флорценоз/Бактериальный вагиноз - FL» в соответствии с инструкцией по их применению. Амплификацию осуществляли на термоциклёре Rotor-Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN GmbH, Германия). Определяли общую бактериальную массу (ОБМ), количество фрагментов генома нормофлоры (*Lactobacillus* spp.), факультативно-анаэробных (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), облигатно-анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*/*Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp./*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp./*Corinebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*) в относительных количествах генетически родственных групп микроорганизмов в ОБМ. Определяли абсолютные значения концентраций микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*

(*urialiticum+parvum*)), дрожжеподобных грибов (*Candida* spp.). Анализ и интерпретацию результатов проводили с помощью программного обеспечения термоциклера Rotor-Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN GmbH, Германия) [15].

Статистическая обработка данных проведена методами простой описательной статистики, методами многомерной статистики и математического моделирования. Оценка характера распределения проведена по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Учитываем отклонение от нормальности распределения, применены непараметрические методы с расчётом медианы (Med) и интерквартильного размаха (IQR) (25%-75%), U-критерий Манна-Уитни. Для анализа силы и направленности связи концентраций компонентов клеточной стенки и коэффициентов уникальности использована корреляция Пирсона. Для оценки структуры системы концентраций компонентов клеточной стенки микроорганизмов в вагинальном секрете использован факторный анализ с анализом главных компонент и кластерный анализ корреляций по методу Варда. Определение сигнатуры бактериального вагиноза из

концентраций компонентов клеточной стенки проведено с помощью линейного дискриминантного анализа с кросс-валидацией моделей. Пороговые значения концентраций компонентов клеточной стенки в вагинальном секрете, точность, чувствительность и специфичность критерия определены с помощью бинарной логистической регрессии (ROC-анализа). Уровень статистической значимости для всех расчётов принимался 95% ($p<0,05$) [16]. Статистические расчёты и математическое моделирование проведено с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение. Исследование содержания компонентов клеточной стенки микроорганизмов проведено в вагинальном секрете и смывах со слизистой оболочки стенок влагалища методом ГХ-МС. Исследование характера распределения по критерию Шапиро-Уилка показало отсутствие нормального распределения. Для характеристики средних значений по группам использованы медиана и интерквартильный разброс. Сравнение статистической значимости между группами проведено по критерию Манна-Уитни. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Концентрации компонентов клеточной стенки микроорганизмов во влагалищном секрете у пациенток с бактериальным вагинозом, нмоль/г

Наименование	Основная группа	Группа сравнения	Статистическая значимость
Декановая кислота (10:0)	0,407 [0,329-0,571]	0,349 [0,269-0,523]	0,2019
Додекановая кислота (12:0)	2,152 [1,716-3,498]	1,863 [1,418-3,568]	0,3687
Изодекановая кислота (i12)	0,024 [0,012-0,039]	0,018 [0,01-0,027]	0,2909
Антеизодекановая кислота (a13)	0,059 [0,043-0,085]	0,052 [0,037-0,094]	0,7485
Изотетрадекановая кислота (i14)	0,503 [0,335-1,923]	0,288 [0,172-0,581]	p<0,01
9,10-тетрадеценная кислота (14:1d9)	0,153 [0,104-0,262]	0,163 [0,093-0,299]	0,885
11,12-тетрадеценная кислота (14:1d11)	0,053 [0,03-0,107]	0,079 [0,043-0,133]	0,2398
Цис-7-тетрадекановая кислота (14:1d7)	0,021 [0,015-0,036]	0,023 [0,014-0,038]	0,885
Изопентадекановая кислота (i15)	0,793 [0,399-2,459]	0,539 [0,359-1,116]	0,1235
Антеизопентадекановая кислота (a15)	1,759 [0,803-3,214]	1,027 [0,65-1,789]	0,0311
9,10-пентадеценная кислота (15:1d9)	0,092 [0,06-0,167]	0,094 [0,056-0,152]	0,9649
10-метилпентадекановая кислота (10me15)	0,344 [0,246-0,57]	0,364 [0,245-0,761]	0,5504
Изогексадеценная кислота (i16:1d9)	0,145 [0,106-0,232]	0,153 [0,08-0,281]	0,8553
Изогексадекановая кислота (i16)	3,248 [1,826-6,408]	2,394 [1,626-4,624]	0,3425
7,8-гексадеценная кислота (16:1d7)	2,547 [2,04-4,465]	2,749 [1,817-4,024]	0,8553
Цис-11-гексадекановая кислота (16:1d11)	0,392 [0,261-0,645]	0,433 [0,232-0,617]	0,7773
10-метилгексадекановая кислота (10me16)	4,781 [3,656-7,153]	4,871 [2,783-9,186]	0,7107
Транс-9,10-гексадеценная кислота (16:1d9t)	1,011 [0,711-1,548]	0,935 [0,593-1,679]	0,6284
Гептадекановая кислота (17:0)	82,32 [42,44-111,28]	69,7 [39,14-111,96]	0,7581
Антеизогептадеценная кислота (a17:1)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,3892
Антеизогептадекановая кислота (a17)	6,924 [3,302-10,122]	5,844 [3,62-10,237]	0,9549
Цис-9-изогептадеценная кислота (i17:1d9)	0,859 [0,668-2,167]	0,993 [0,486-1,948]	0,7485
Цис-9-гептадеценная кислота (17:1d9)	2,01 [0,852-3,031]	1,971 [0,924-4,557]	0,6106
Циклогептадекановая кислота (17cyc)	0,071 [0,031-0,195]	0,044 [0,029-0,089]	0,2203
10-метилгептадекановая кислота (10me17)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,5558
Изооктадекановая кислота (i18)	0,013 [0,005-0,052]	0,022 [0,004-0,054]	0,8455
Цис-11-октадеценная кислота (18:1d11)	52,485 [30,21-81,494]	47,4 [28,841-72,412]	0,7014
10-метилоктадекановая кислота (10me18)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,5558
Изонанадекановая кислота (i19)	0,859 [0,623-1,553]	0,647 [0,498-0,996]	0,0732
Антеизонанадекановая кислота (a19)	1,867 [1,116-2,834]	1,736 [1,077-3,494]	0,9749
Циклононадекановая кислота (19cyc)	0,041 [0,01-0,115]	0,022 [0,008-0,053]	0,1806
Эйкозановая кислота (20:1)	4,692 [2,546-6,968]	3,088 [2,169-6,487]	0,2768
Цис-11-эйкозановая кислота (20:1d11)	5,429 [1,927-7,922]	4,844 [2,288-7,748]	0,7869

Наименование	Основная группа	Группа сравнения	Статистическая значимость
3-гидроксидодекановая кислота (3h12)	0,015 [0,011-0,032]	0,012 [0,008-0,015]	0,0585
2-гидроксидодекановая кислота (2h12)	0,009 [0,007-0,015]	0,011 [0,007-0,016]	0,4544
3-гидрокситетрадекановая кислота (3h14)	0,048 [0,035-0,212]	0,037 [0,025-0,047]	0,0197
2-гидрокситетрадекановая кислота (2h14)	0,179 [0,09-0,359]	0,177 [0,1-0,283]	0,9749
3-гидроксиизопентадекановая кислота (3hi15)	0 [0-0,01]	0 [0-0]	p<0,01
2-гидроксиизопентадекановая кислота (2hi15)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,2841
3-гидроксипентадекановая кислота (3h15)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,4798
3-гидроксигексадекановая кислота (3h16)	0,749 [0,384-1,626]	0,495 [0,309-0,782]	0,0536
10-гидроксиоктадекановая кислота (10h18)	2,51 [0,504-5,575]	2,173 [0,216-6,063]	0,8455
3-гидроксиоктадекановая кислота (3h18)	0,157 [0,09-0,218]	0,106 [0,065-0,165]	0,0933
3-гидроксиэйкозановая кислота (3h20)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,023
3-гидроксикбегеновая кислота (2h22)	3,935 [2,066-5,399]	3,21 [1,351-5,373]	0,5504
2-гидроксилигноцериновая кислота (2h24)	40,22 [15,03-64,04]	36,26 [12,65-61,01]	0,7773
2-гидроксицеротиновая кислота (2h26)	30,26 [6,50-41,26]	26,64 [8,24-43,76]	0,8357
Тетрадекановый альдегид (14a)	1,251 [0,373-3,061]	0,643 [0,328-8,134]	0,9649
Изотетрадекановый альдегид (i14a)	0,188 [0,066-0,473]	0,127 [0,066-0,331]	0,3961
Изопентадекановый альдегид (i15a)	0,091 [0,061-0,184]	0,073 [0,039-0,115]	0,2203
Антеизопентадекановый альдегид (a15a)	0,088 [0,044-0,137]	0,079 [0,045-0,189]	0,7677
Изо-гексадекановый альдегид (i16a)	2,108 [1,043-2,864]	1,535 [0,897-2,542]	0,3891
Изогепта декановый альдегид (i17a)	0,841 [0,507-2,313]	0,696 [0,404-1,274]	0,2996
Цис-11-октадеценный альдегид (18:1d11a)	0,886 [0,315-2,871]	0,919 [0,401-2,735]	0,985
Цис-9-октадеценный альдегид (18:1d9a)	3,302 [1,97-15,996]	3,214 [2,317-6,298]	0,4697
Холестадиион (cholestandion)	0,057 [0,036-0,137]	0,118 [0,055-0,191]	0,0908
Холестандиенон (cholestadienon)	0,095 [0,06-0,238]	0,142 [0,065-0,331]	0,2824
Холистердиол (cholestendiol)	0,154 [0,098-0,241]	0,152 [0,095-0,297]	0,885
Кампестерол (campesterol)	0,144 [0,132-0,169]	0,132 [0,073-0,2]	0,4697
Копростанол (coprostanol)	0,02 [0,015-0,036]	0,031 [0,012-0,046]	0,5092
β-ситостерол (b-sitosterol)	0,105 [0,043-0,316]	0,203 [0,074-0,332]	0,3115
Холестерол (cholesterol)	4,146 [0,418-10,527]	0,526 [0,22-7,534]	0,3961

Примечание. Полу жирным курсивом обозначены показатели, имеющие статистическую значимость, рассчитанную по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

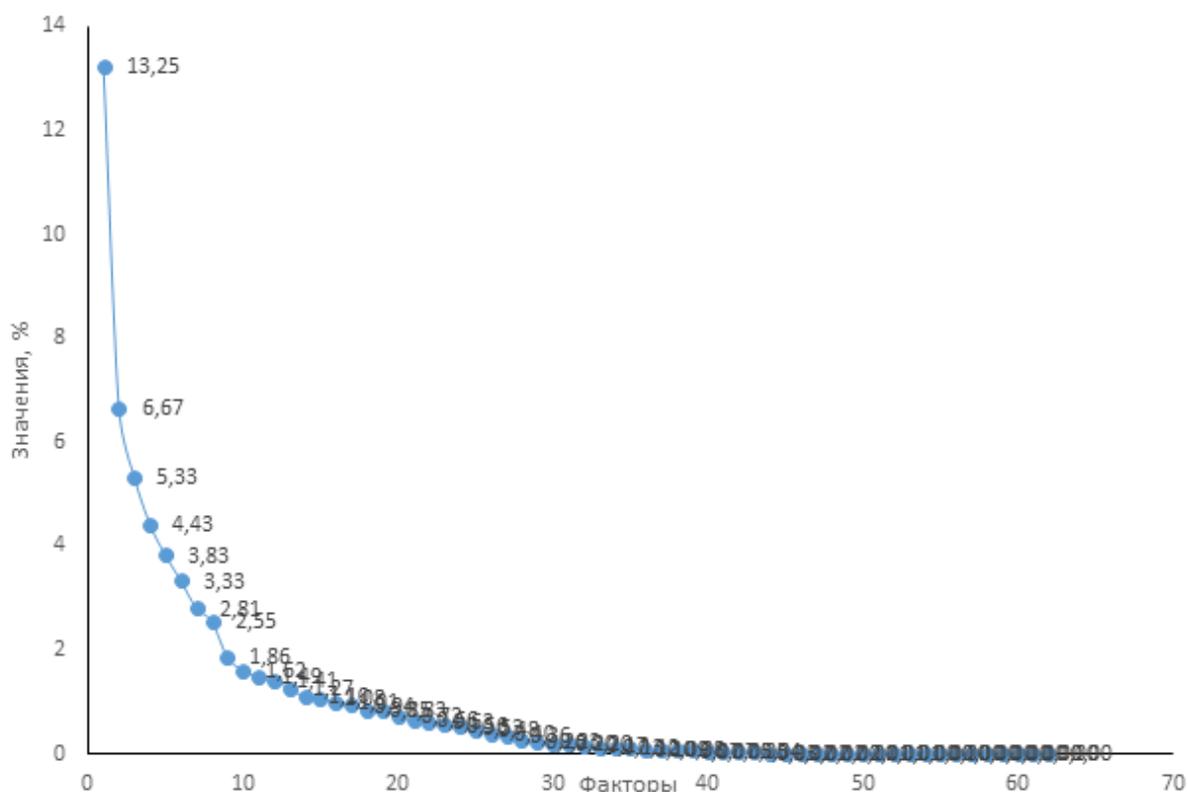


Рис. 1. Оценка количества значимых факторов по методу «каменистой осыпи».

Из данных, представленных в табл. 1 следует, что большинство концентраций компонентов клеточной стенки не имеют статистически значимых различий. В основной группе концентрации изотетрадекановой, антеизопентадекановой, 3-гидрокситетрадекановой, 3-гидроксиизопентадекановой кислоты повышены по сравнению с группой сравнения. Бактериальный вагиноз характеризуется повышением уровня отдельных малых молекул микробного происхождения. Увеличение концентраций компонентов клеточной стенки может быть связано с увеличением количества микроорганизмов, накоплением липидов клеточной стенки в микробно-тканевом комплексе слизистой оболочки влагалища, в том числе в полимикробных биоплёнках. Сложная система взаимодействия организма и микробиоты вагинального тракта, представляет многофакторную динамическую структуру, что отражается в изменении концентраций малых молекул микробного происхождения. Для поиска критериев бактериального вагиноза в системе концентраций в вагинальном секре-

те малых молекул микробного происхождения использована многомерная статистика.

Анализом главных компонент исследована система из 62 компонентов, предварительно нормализуя данные по выборке. Методом «каменистой осыпи» определено 10 значимых факторов системы, описывающих 73,7% всех корреляционных связей в системе (рис. 1).

Проведённый факторный анализ из 10 значимых факторов показал, что значимые корреляции с фактором 1 (13,2% корреляций) наблюдаются для 6 концентраций, для 2 и 6 факторов (6,7%, 3,3% корреляций соответственно) – по одной концентрации.

Для уточнения направленности изменений системы проведён кластерный анализ корреляций Спирмена по методу Варда. Методом «каменистой осыпи» определено 12 кластеров. По результатам кластеризации определены группы концентраций малых молекул, имеющие статистически значимые корреляции в факторном анализе, объединённые в различные кластеры (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции факторного анализа распределённые по кластерам

Наименование	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 6
Кластер А			
10-метилгексадекановая кислота (10Me16)	-0,785*	-0,158	-0,009
Антеизогептадекановая кислота (a17)	-0,851*	0,243	0,001
Цис-9-изогептадеценевая кислота (i17:1d9)	-0,822*	-0,107	-0,076
Цис-9-гептадеценевая кислота (17:1d9)	-0,753*	-0,172	-0,115
Кластер В			
3-гидроксидодекановая кислота (3h12)	-0,058	-0,021	-0,585
Изопентадекановая кислота (i15)	-0,513	0,151	-0,705*
Антеизопентадекановая кислота (a15)	-0,558	0,414	-0,581
3-гидроксигексадекановая кислота (3h16)	-0,521	-0,078	-0,623
3-гидроксиоктадекановая кислота (3h18)	-0,705*	-0,170	-0,334
Изотетрадекановая кислота (i14)	-0,523	0,583	-0,283
3-гидроксиэйкозановая кислота (3h20)	-0,574	-0,135	-0,071
Кластер С			
Гептадекановая кислота (17:0)	-0,720*	-0,148	-0,027
Цис-11-октадеценевая кислота (18:1d11)	-0,632	-0,134	0,081
Цис-11-эйкозановая кислота (20:1d11)	-0,682	-0,236	0,218
Изотетрадекановый альдегид (i14a)	-0,260	-0,166	-0,088
Холестерол (Cholesterol)	-0,574	-0,135	-0,071
Кластер D			
Изогексадекановая кислота (i16)	-0,621	0,673	0,090
Изооктадекановая кислота (i18)	-0,505	0,584	0,071
Антеизононадекановая кислота (a19)	-0,599	0,561	0,002
Кампестерол (Campesterol)	-0,430	0,330	-0,041
β-ситостерол (b-Sitosterol)	-0,334	0,100	0,003
Антеизодекановая кислота (a13)	-0,389	0,705*	0,138
11,12-тетрадеценевая кислота (14:1d11)	-0,299	0,454	0,106

Примечание. * - Коэффициенты корреляции, имеющие статистическую значимость по критерию Фишера ($p < 0,05$).

Как следует из табл. 2, наибольшей корреляцией в факторе 1 обладает антеизогептадекановая кислота (a17). Другие компоненты, объединённые в кластер А, также имеют высокие показатели коэффициентов корреляции, но статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения не отмечается (см. табл. 1). Соединения 1 фактора объеди-

нённые в кластер А указывают на значительное изменение системы, не связанное с бактериальным вагинозом. В кластере В наблюдаются статистически значимые корреляции для фактора 1 у 3-гидроксиоктадекановой кислоты (3h18) и для фактора 6 у изопентадекановой кислоты (i15). Эти соединения не имеют статистически значимых различий между исследуемыми группа-

ми (см. табл. 1), но в данном кластере присутствуют антеизопентадекановая (a15) и изотетрадекановая (i14) кислоты, которые статистически значимо выше в основной группе относительно группы сравнения. Следовательно, вещества кластера В могут характеризовать изменения системы, связанные с бактериальным вагинозом. В кластере С статистически значимая корреляция отмечена для гептадекановой кислоты (17:0), но статистически значимые различия между исследуемыми группами отсутствуют. В кластере D отмечена корреляция в факторе 2 для антеизодекановой кислоты (a13), но для данного компонента отсутствуют различия между основной группой и группой сравнения. Изменения, выявленные факторным и кластерным анализом для компонентов, объединенных в кластеры С и D не связаны с бактериальным вагинозом.

Для расчёта сигнатуры бактериального вагиноза по концентрациям компонентов клеточной стенки микроорганизмов в вагинальном секрете использован линейный дискриминантный анализ. Для построения модели использован алгоритм пошагового исключения компонентов с анализом сопряжённости. Вся выборка разделена на пять частей для проведения кросс-валидации модели. По результатам кросс-валидации определена модель с наилучшими прогностическими показателями (r^2), а для остальных моделей определена средняя прогностическая точность (q^2). При выполнении соотношения $r^2 - q^2 < 0,2$ модель может быть использована для диагностики бактериального вагиноза и для определения коэффициента уникальности бактериального вагиноза. По результатам дискриминантного анализа в модель включены 9 компонентов (табл. 3).

Таблица 3

Концентрации компонент клеточной стенки микроорганизмов, включенные в модель и их характеристики

Название компонентов клеточной стенки микроорганизмов и их обозначения	λ – Уилкса	Частичная λ – Уилкса	Уровень статистической значимости, $p < 0,05$
Изотетрадекановая кислота (i14)	0,686576	0,721795	0,000008
11,12-тетрадеценная кислота (14:1d11)	0,658463	0,752611	0,000029
Изопентадекановая кислота (i15)	0,631712	0,784482	0,000112
9,10-пентадеценная кислота (15:1d9)	0,6273	0,789999	0,00014
3-гидрокситетрадекановая кислота (3h14)	0,660931	0,749801	0,000026
3-гидроксиизопентадекановая кислота (3hi15)	0,587924	0,84291	0,001186
Цис-11-октадеценная кислота (18:1d11)	0,640806	0,773349	0,00007
Тетрадекановый альдегид (14a)	0,535534	0,925369	0,028951
Антеизопентадекановый альдегид (a15a)	0,541958	0,914401	0,018974

Как следует из табл. 3, самое низкое значение частичной λ – Уилкса отмечено для изотетрадекановой кислоты (i14), что свидетельствует о том, что изотетрадекановая кислота (i14) вносит наибольший вклад в разделение групп. Полу-

ченное уравнение дискриминантной функции позволяет статистически значимо разделить основную группу и группу сравнения с уровнем значимости $p = 0,000001$. Классификационная матрица представлена в табл. 4.

Таблица 4

Классификационная матрица

Исследуемые группы	Определено моделью			
	% корректно определенных	Основная группа	Группа сравнения	Всего
Основная группа	65%	13	7	20
Группа сравнения	98%	1	51	52
Всего	89%	14	58	72

В табл. 4 показано, что прогностическая точность модели составляет 88% при 65% чувствительности и 98% специфичности. Показатели кросс-валидации ($r^2 = 0,89$, $q^2 = 0,72$ $r^2 - q^2 < 0,2$) указывают на возможность использования математической модели для проведения клинической лабораторной диагностики и мониторинга.

Полученный диагностический коэффициент имеет следующий вид:

$$K_d = 2,163 \cdot i14 - 8,608 \cdot 14:1d11 - 1,171 \cdot i15 - 17,637 \cdot 15:1d9 + 19,468 \cdot 3h14 + 33,024 \cdot 3hi15 + 0,057 \cdot 18:1d11 - 0,075 \cdot 14a - 3,207 \cdot a15a - 3,350,$$

где i14, 14:1d11, i15, 15:1d9, 3h14, 3hi15, 18:1d11, 14a, a15a – концентрации соответствующих компонен-

тов клеточных стенок в вагинальном секрете (нмоль/г). Значение K_d больше 0 свидетельствует о бактериальном вагинозе, меньше 0 – об его отсутствии.

Для каждой пациентки рассчитан коэффициент уникальности, указывающий на чёткость метаэкспозомного отпечатка. Для расчёта коэффициента уникальности использованы расстояния Махаланобиса от значения дискриминантной функции анализа пациентки до соответствующего центроида по формуле:

$$KU = \frac{M_{ГС}}{M_{ГС} + M_{ОГ}},$$

где $M_{ГС}$ и $M_{ОГ}$ – расстояния Махаланобиса от значе-

ния дискриминантной функции пациентки до центра до центра группы сравнения и опытной группы соответственно.

KU - коэффициент уникальности, который изменяется от 0 до 1 и указывает на чёткость сигнатуры бактериального вагиноза.

Использован коэффициент уникальности для выбора компонента клеточной стенки, характеризующего бактериальный вагиноз по силе корреляционной связи концентрации и коэффициента уникальности. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Коэффициенты корреляции факторного анализа, коэффициента уникальности и кратность различий между основной группой и группой сравнения, распределенные по кластерам

Наименование	Факторы	Коэффициент уникальности	Кратность значений
Кластер А			
10-метилгексадекановая кислота (10Me16)	-0,785 ¹	0,22	-
Антеизогептадекановая кислота (a17)	-0,851 ¹	0,39	-
Цис-9-изогептадеценная кислота (i17:1d9)	-0,822 ¹	0,29	-
Цис-9-гептадеценная кислота (17:1d9)	-0,753 ¹	0,18	-
Кластер В			
3-гидроксидодекановая кислота (3h12)	-	0,22	-
Изопентадекановая кислота (i15)	-0,705 ⁶	0,28	-
Антеизопентадекановая кислота (a15)	-	0,34	1,47
3-гидроксигексадекановая кислота (3h16)	-	0,32	-
3-гидроксиоктадекановая кислота (3h18)	-0,705 ¹	0,3	-
Изотетрадекановая кислота (i14)	-	0,34	1,75
Кластер С			
Гептадекановая кислота (17:0)	-0,720 ¹	0,22	-
Цис-11-октадеценная кислота (18:1d11)	-	0,39	-
Цис-11-эйкозановая кислота (20:1d11)	-	0,32	-
Изотетрадекановый альдегид (i14a)	-	0,1	-
Холестерол (Cholesterol)	-	0,25	-
3-гидроксиэйкозановая кислота (3h20)	-	0,19	1,01
Кластер D			
Изогексадекановая кислота (i16)	-	0,3	-
Изооктадекановая кислота (i18)	-	0,22	-
Антеизононадекановая кислота (a19)	-	0,19	-
Кампестерол (Campesterol)	-	0,12	-
β-ситостерол (b-Sitosterol)	-	0,07	-
Антеизододекановая кислота (a13)	0,705 ²	0,12	-
11,12-тетрадеценная кислота (14:1d11)	-	0,12	-

Примечание. В данной таблице обозначены только коэффициенты корреляции факторного анализа, имеющие статистическую значимость, а верхний индекс обозначает номер фактора. Полу жирным курсивом обозначены коэффициенты корреляции коэффициентов уникальности, имеющие статистическую значимость.

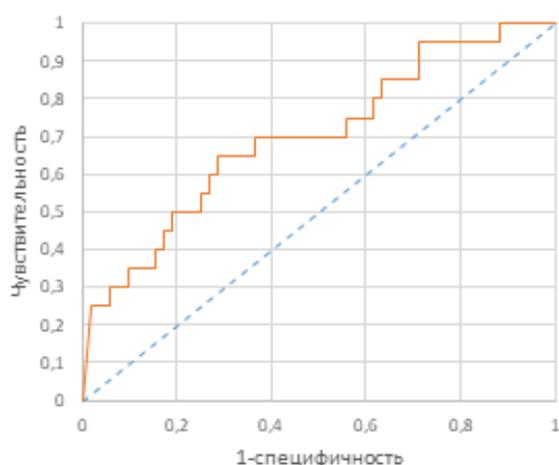
Как следует из табл. 5, наибольшее значение коэффициента корреляции коэффициента уникальности отмечено для антеизогептадекановой кислоты (a17) в кластере А и цис-11-октадеценной кислоты (18:1d11) кластера С. Различия между основной группой и группой сравнения для этих компонентов не имеют статистической значимости, что не позволит им служить качественными классификаторами и критериями оценки бактериального вагиноза. Наибольшее число статистически значимых корреляций с коэффициентом уникальности отмечено для компонентов, объединенных в кластер В, а наибольшую кратность увеличения для бактериального вагиноза показывают концентрации антеизопентадекановой (a15) и изотетрадекановой (i14) кислот. При помощи ROC-анализа сравним характеристики логистической регрессии для этих компонентов (рис. 2).

На рис. 2 ROC-кривая находится над диагональю, что указывает на состоятельность классификатора. Разница значений AUC для компонентов незначительна,

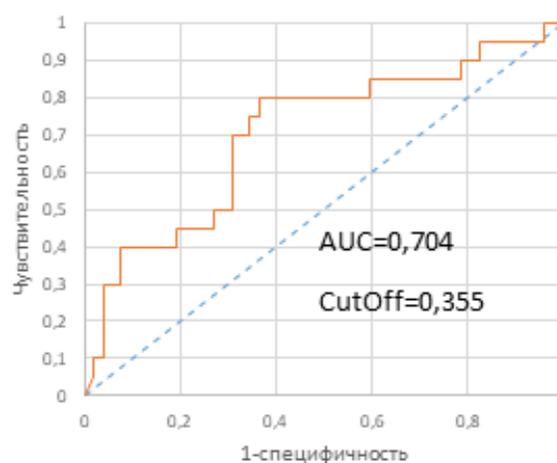
что указывает на равное качество классификации бактериального вагиноза по данным концентрациям компонентов клеточной стенки.

Показатели точности концентраций антеизопентадекановой (a15) и изотетрадекановой (i14) кислот имеют одинаковые показатели точности, при этом чувствительность концентрации изотетрадекановой (i14) кислоты выше на 10%, при снижении чувствительности на 3,9% по сравнению с концентрацией изотетрадекановой (i14) кислоты в вагинальном секрете табл. 6.

Учитывая, присутствие в модели дискриминантного анализа концентрации изотетрадекановой (i14) кислоты с наибольшим вкладом в разделение групп (наименьшим значением частичной лямбды Уилкса), можно использовать концентрацию изотетрадекановой (i14) кислоты как диагностический критерий бактериального вагиноза с референсным значением 0,355 нмоль/г. Превышение значения 0,355 нмоль/г указывает на бактериальный вагиноз с точностью 76,4%, специфичностью 94,2%, чувствительностью 30%.



а) Антеизопентадекановая кислота (a15)



б) Изотетрадекановая кислота (i14)

Рис. 2. ROC-кривые классификации бактериального вагиноза по концентрациям компонентов клеточной стенки микроорганизмов в вагинальном секрете.

Таблица 6

Качественные характеристики классификатора бактериального вагиноза для концентраций антеизопентадекановой (a15) и изотетрадекановой (i14) кислот, %

Параметры	Антеизопентадекановая кислота (a15)	Изотетрадекановая кислота (i14)
Чувствительность	20	30
Специфичность	98,1	94,2
Точность	76,4	76,4

Заключение. Продукция эндотоксина микрофлорой вагинального тракта при бактериальном вагинозе происходит за счёт увеличения количества клеточной стенки микроорганизмов. Система микробно-тканевого комплекса - является сложной динамической с множеством различных процессов, которые могут способствовать как увеличению, так и снижению концентраций различных компонентов клеточной стенки. Исследование сложной многофакторной системы требует системного подхода, реализуемого в ОМИК-технологиях. Проведение факторного и кластерного анализа показало 10 значимых факторов изменения системы, с кластеризацией на 12 кластеров. После отсева незначимых концентраций компонентов клеточной стенки выделено 4 кластера. Линейным дискриминантным анализом определён вектор (коэффициент уникальности), позволяющий выделить компоненты, связанные именно с развитием бактериального вагиноза. Кластер В, объединяющий жирные и гидроксикислоты с длинной углеродной цепи от 12 до 18 атомов углерода, показал наибольшую связь с бактериальным вагинозом. Полученный в результате линейного дискриминантного анализа диагностический коэффициент имеет более высокие прогностические характеристики, чем концентрации критерия бактериального вагиноза изотетрадекановой (i14) кислоты.

Использование полученных критериев бактериального вагиноза позволяет расширить возможности клинической лабораторной диагностики, возможности мониторинга лечения и профилактики бактериального вагиноза в результате накопления эндотоксинов на сли-

зистой оболочке стенок влагалища.

ЛИТЕРАТУРА (П. 11 СМ. REFERENCES)

- Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. *Русский медицинский журнал*. 2008; 16(1): 18.
- Цветкова А.В., Муртазина З.А., Маркушева Т.В., Мавзютов А. Р. Сравнительный анализ информативности основных клинических критериев, используемых для диагностики бактериального вагиноза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(5): 41-4.
- Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Донников А.Е., Трофимов Д.Ю., Байрамова Г.Р., Межевитинова Е.А. и др. Молекулярное типирование штаммов *Gardnerella vaginalis*, выделенных у женщин репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом бактериального вагиноза. *Бактериология*. 2018; 3(4): 26-32.
- Рябиченко Е. В., Веткова В. М., Бондаренко В. М. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2004; 3: 98-105.
- Гайсина Ю.Р., Ахмадуллина Ю.А., Гильманов А.Ж., Мавзютов А. Р. Эндотоксемия и влияние микробных липополисахаридов на систему гемостаза у женщин с бактериальным вагинозом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011; 6(3): 155-9.
- Митрука Б.М. Применение газовой хроматографии в микробиологии и медицине. М.: Медицина; 1978.
- Радугина Н.В., Миронов А.Ю., Жиленкова О.Г., Селькова Е.П., Затевалов А.М., Мехтиев Э.Р.О. Сравнительная характеристика состояния микробиоценоза вагинального тракта и его функциональной активности при кандидозной, микоплазменной, ВПЧ-инфекции и бактериальном вагинозе. *Успехи медицинской микологии*. 2018; 18: 52-61.
- Миронов А.Ю., Пашков Е.П. Использование газо-жидкостной хроматографии в анаэробной бактериологии (обзор литературы). *Лабораторное дело*. 1988; 3: 3-9.

9. Воробьев А. А., Миронов А. Ю., Пашков Е. П. Современные методы лабораторной диагностики инфекций, вызываемых неспорообразующими анаэробными бактериями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1996; 1: 14-6.
10. Платонова А.Г., Осипов Г.А., Бойко Н.Б., Кириллова Н.В., Родионов Г.Г. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микробных жирных кислот в биологических жидкостях человека и их клиническая значимость. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(12): 46-55.
12. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В., Ручкина И.Н., Бойко Н.Б. Количественный in situ анализ микробиоты кишечной стенки и фекалий методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 9: 67-8.
13. Затевалов А. М., Безродный С. Л., Марданлы С. Г., Помазанов В. В. Микробиом-ассоциированная экспосомика – новое перспективное направление предиктивной диагностики. Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации: Сборник материалов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной Году науки и технологий (Орехово-Зуево, 26 ноября 2021 г.). С.Г. Марданлы, В.В. Помазанов, В.А. Киселева, ред. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет; 2021: 106-9.
14. Безродный С.Л., Марданлы С.Г., Затевалов А.М., Помазанов В.В., Терешина Е.В. Развитие концепции экспосома в оценке влияния микробиома на нарушения липидного и углеводного обмена человека. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. 2021; 4: 26-42.
15. Бактериальный вагиноз: Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». М.: Деловой экспресс; 2022.
16. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA: Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинь; 1997.
5. Gaysina Yu.R., Axmadullina Yu.A., Gil'manov A.Zh., Mavzyutov A.R.. Endotoxemia and the effect of microbial lipopolysaccharides on the hemostatic system in women with bacterial vaginosis. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2011; 6(3):155-9. (in Russian)
6. Mitruka B.M. Application of gas chromatography in microbiology and medicine. Moscow: Meditsina; 1978. (in Russian)
7. Radugina N.V., Mironov A.YU., Zhilenkova O.G., Sel'kova Ye.P., Zatevalov A.M., Mekhtiyev E.R.O. Comparative characteristics of the state of microbiocenosis of the vaginal tract and its functional activity in case of candidiasis, mycoplasma, HPV infection and bacterial vaginosis. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*. 2018; 18:52-61. (in Russian)
8. Mironov A.Yu., Pashkov Ye.P. Use of gas-liquid chromatography in anaerobic bacteriology (literature review). *Laboratornoye delo*. 1988; 3:3-9. (in Russian)
9. Vorob'yev A.A., Mironov A.Yu., Pashkov Ye.P. Modern methods of laboratory diagnostics of infections caused by non-spore-forming anaerobes. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 1996; 1:14-6. (in Russian)
10. Platonova A.G., Osipov G.A., Boyko N.B., Kirillova N.V., Rodionov G.G.. Chromatographic mass spectrometric study of microbial fatty acids in human biological fluids and their clinical significance. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60(12):46-55. (in Russian)
11. Axelsson B.-O., Saraf A., Larsson L. Determination of ergosterol in organic dust by gas chromatography - mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 1995; 666:77-84.
12. Osipov G.A., Parfenov A.I., Verkhovtseva N.V., Ruchkina I.N., Boyko N.B. Quantitative in situ analysis of the microbiota of the intestinal wall and feces by gas chromatography-mass spectrometry. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2004; 9:67-8. (in Russian)
13. Zatevalov A.M., Bezrodny S.L., Mardanly S.G., Pomazanov V.V. Microbiome-associated exposomics - a new promising direction in predictive diagnostics. Prospects for the implementation of innovative technologies in medicine and pharmacy: Collection of materials VIII All-Russian scientific and practical conference with international participation, dedicated to the Year of Science and Technology (Orekhovo-Zuevo, November 26, 2021). S.G. Mardanly, V.V. Pomazanov, V.A. Kiseleva, eds. Orekhovo-Zuevo: Gosudarstvennyi gumanitarnotekhnologicheskii universitet; 2021:106-9. (in Russian)
14. Bezrodny S.L., Mardanly S.G., Zatevalov A.M., Pomazanov V.V., Tereshina Ye.V. Development of the exposome concept in assessing the influence of the microbiome on human lipid and carbohydrate metabolism disorders. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya*. 2021; 4:26-42. (in Russian)
15. Bacterial vaginosis. [Klinicheskiye rekomendatsii. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov». Moscow: Delovoy ekspress; 2022. (in Russian)
16. Bоровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA: STATISTICA: Statistical analysis and data processing in the Windows environment. Moscow: Filin'; 1997. (in Russian)

REFERENCES

1. Yefimov B.A., Tyutyunnik V.L. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 16(1):18. (in Russian)
2. Tsvetkova A.V., Murtazina Z.A., Markusheva T.V., Mavzutov A.R. The comparative analysis of information value of main clinical criteria used to diagnose of bacterial vaginosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60(5):41-4. (in Russian)
3. Priputnevich T.V., Murav'eva V.V., Donnikov A.E., Trofimov D.Yu., Bay-ramova G.R., Mezhevitina E.A. et al. Molecular typing of *Gardnerella vaginalis* strains isolated in women of reproductive age with a verified diagnosis of bacterial vaginosis. *Bakteriologiya*. 2018; 3(4):26-32. (in Russian)
4. Ryabichenko Ye.V., Vekova V.M., Bondarenko V.M. Molecular aspects of the damaging effect of bacterial lipopolysaccharides. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2004; 3:98-105. (in Russian)