

Ежова С.А.

Микробный пейзаж влагалища ВИЧ-инфицированных женщин. Обзор литературы

Отделение дородовой госпитализации, ГБУЗ СО ОДКБ №1 Областной перинатальный центр, г. Екатеринбург

Ezhova S.A.

The microbial composition of vaginal HIV-infected women. (literature review)

Резюме

Почти половина новых случаев ВИЧ-инфекций во всем мире приходится на женщин, и половой путь передачи является в последнее время наиболее распространенным. В обзоре представлены результаты экспериментальных и клинических исследования, доказывающих, что нормальная вагинальная микрофлора играет защитную роль против заражения ВИЧ. Эпидемиологические исследования убедительно показали, что нарушения вагинального микробиома, а именно наличие промежуточной флоры и бактериального вагиноза, увеличивают риск приобретения ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, бактериальный вагиноз, вагинальный биоценоз, вульвовагинальный кандидоз

Summary

Almost half of new HIV infections worldwide occur in women, and vaginal intercourse is the most common mode of transmission. Experimental and clinical studies have provided evidence that the normal vaginal microbiota plays a protective role against acquisition of HIV and other sexually transmitted infections. Epidemiological studies have convincingly shown that disturbances of the vaginal microbiome, namely intermediate flora and bacterial vaginosis, increase the risk of acquisition of HIV infection.

Key words: HIV, bacterial vaginosis, vaginal biocenosis, vulvovaginal candidiasis

Введение

Ежегодно увеличивается доля женщин среди ВИЧ-инфицированных, при этом возрастает роль полового пути передачи инфекции. Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации. [Покровский, 2001] Высокая пораженность ВИЧ-инфекцией (более 0,5% среди всего населения) в 2015 г. была зарегистрирована в 26 регионах, где проживало 41,5% населения страны. К наиболее пораженным субъектам Российской Федерации (по предварительным данным) относится: Свердловская область (зарегистрировано 1511,0 живущих с ВИЧ на 100 тыс. населения). К 1 ноября 2015 г. в России было зарегистрировано более 364 тысяч инфицированных ВИЧ женщин, которые преимущественно инфицировались при половых контактах с мужчинами.

Среди впервые выявленных в 2015 г. ВИЧ-позитивных с установленными факторами риска заражения 53,6% инфицировались при употреблении наркотиков нестерильным инструментарием, 42,8% – при гетеросексуальных контактах, 1,5% – при гомосексуальных контактах, 2,1% составляли дети, инфицированные от матерей во время беременности, родов и при грудном вскармливании. Вовлечение в эпидемический процесс

женщин репродуктивного возраста имеет особое социальное значение, т.к. в результате увеличивается риск рождения ВИЧ-инфицированных детей. На 1 ноября 2015 года в Свердловской области выявлено 970 ВИЧ-инфицированных детей, из них 838 инфицированы ВИЧ-позитивными матерями. Реализация репродуктивной функции женщинами детородного возраста может способствовать прогрессии ВИЧ-инфекции.

Дисбиоз вагинальной микрофлоры и наличие заболеваний, передающихся половым путем, расценивают как факторы, повышающие риск инфицирования ВИЧ половым путем. Было показано, что в значительном числе случаев дисбиотические нарушения вагинальной микрофлоры у ВИЧ-инфицированных женщин не сопровождаются развитием клинической симптоматики [GuédouFA, 2012], и врач при постановке диагноза может ориентироваться только на данные лабораторных исследований.

У ВИЧ-инфицированных женщин рецидивы вульвовагинального кандидоза, на фоне других медицинских осложнений, вызванных их вирусной инфекцией, безусловно, вносят свой вклад в ухудшение качества их жизни.

Во всем мире, особенно в развивающихся странах, более 2 миллионов ВИЧ-инфицированных беременных женщин каждый год ежегодно умирают от осложнений

во время беременности и родов. Биологическая взаимодействие между ВИЧ и беременностью до сих пор вызывает много противоречий. Некоторыми исследователями утверждалось, что беременность может ускорить развитие ВИЧ, т.к. беременность ассоциируется с подавленной иммунной функцией, не зависящей от ВИЧ-статуса [Lindgren S., 1996], [Rich K.C., 1995]. Однако эпидемиологических доказательств, подтверждающие эту гипотезу немного.

Большая часть исследований, посвященных изучению вагинальной микрофлоры у ВИЧ-позитивных женщин, проведена в Африке, в регионах южнее Сахары, среди женщин-работниц коммерческого секса негроидной расы. В исследованиях использованы преимущественно микроскопические методы исследования, что дает приблизительную картину о влагалищном биоценозе и чаще о качественном, а не о количественном составе. В мировой литературе практически отсутствуют данные об изучении микробного пейзажа влагалища европейских или американских нечернокожих женщин.

БВ как фактор передачи ВИЧ

Влагалищный микробиом – многокомпонентная система, защищающая репродуктивную систему организма. (Кира, 2012, Доброхотова, 2008) Функционирование вагинальной экосистемы направлено на снижение рисков возникновения воспалительных и инфекционных процессов. На фоне видового разнообразия микроорганизмов доминирующими являются лактобациллы. Помимо лактобацилл в состав нормальной микрофлоры входит широкий спектр микроорганизмов. Нормальной флоре в последнее время отводится большое значение, в виду создания и поддержания колонизационной резистентности вагинального биотопа. Потеря доминирующей роли лактобацилл, чревата чрезмерным размножением других микроорганизмов, преимущественно облигатных анаэробов, включая *Gardnerella vaginalis* и недавно описанный *Atopobium vaginae*. Имеются данные о роли дисбиоза влагалища в риске инфицирования самой женщины, а так же ее партнера, в случае, если он ВИЧ-серонегативный.

Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее распространенной вагинальной инфекцией женщин детородного возраста [Fethers K.A., 2008] Во всем мире, распространенность БВ широко варьирует. В Соединенных Штатах Америки распространенность БВ оценивается в 29,2% среди женщин в возрасте 14–49 лет и 50,0% у чернокожих женщин (по данным Национального опроса и экспертизы здоровья и питания (NHANES)). [Koumans E.N. 2007]. Исследования распространенности БВ в Южной Африке показали значения, начиная от 52,0% до 58,3% среди сексуально активных женщин всех возрастов. [Cohen C.R., 2012].

Связи между БВ и ВИЧ, была продемонстрирована в ряде исследований. Один из первых докладов был из Таиланда, [Cohen CR, 1995], показывающий корреляцию между БВ и ВИЧ среди женщин-работниц коммерческого секса.

Микробный дисбаланс при БВ является фактором риска заражения ВИЧ. Это объясняется отсутствием H_2O_2 производимой лактобациллами. Щелочная среда активирует лимфоциты CD4, которые затем становятся клетками-мишенями для ВИЧ. [Hill JA, 2005]. ФНО и ИЛ-1 β определяются в больших количествах в цервикальном секрете у женщин с БВ и эти цитокины могут активировать репликацию ВИЧ во влагалище. [Sturms-Ramirez K, 2000]. Микрофлора, сопутствующая БВ, такая как *Peptostreptococcus asaccharolyticus* и *Prevotella bivia*, как было показано, может стимулировать экспрессию ВИЧ в моноцитарных клетках и Т-клетках. [Hashemi FB, 2005].

Имеются данные о повышении концентрации вируса иммунодефицита человека во влагалищных секретах на фоне дисбиоза влагалища в связи с повышенной репликацией ВИЧ при стимуляции иммунного ответа на воспаление, увеличением клеток-мишеней, и нарушении защитного эпителиального барьера. [T.E.Taha, 1999].

Прямые свидетельства ассоциации ВИЧ с ЗППП были также представлены крупными рандомизированными исследованиями в Танзании, которые показали, что целенаправленное лечение венерических заболеваний позволяет снизить заболеваемость ВИЧ примерно на 40%. В ходе этих исследований было показано, что снижение титра лактобацилл может ограничить производство перекиси водорода. Высказывалось предположение, что низкий pH влагалища подавляет активность лимфоцитов CD4. Повышение pH влагалища может повысить вероятность инфицирования вирусом иммунодефицита человека путем присоединения к вагинальным эукариотическим клеткам. [Shayo, 2012]

Коулман и др. констатировали, что женщины с пониженным количеством лактобацилл имеют большую вирусную нагрузку РНК ВИЧ-1 в цервикальном канале, чем женщины с нормальным уровнем лактобактерий [Coleman JS, 2007]. Другое исследование в Кении [Martin HL, 1999] показало, что аномальная вагинальная флора способствует заражению ВИЧ-инфекцией и гонореей. Аналогичные данные были получены другими авторами, которые констатировали, что среди ВИЧ-инфицированных женщин с БВ, больше концентрация ВИЧ в их вагинальном секрете. [Mitmonsef P, 2012]. Это имеет особое значение, учитывая высокие темпы распространения ВИЧ и важно, чтобы контролировать распространение ВИЧ-инфекции.

Исследование, проведенное профессором Крейг Р. Коеном из Университета Калифорнии в Сан-Франциско в 2012 г., так же показало, что риск передачи ВИЧ от мужчины к женщине увеличивается вдвое при наличии бактериального вагиноза у женщин. В этом исследовании была изучена связь бактериального вагиноза и передачи ВИЧ от женщины к мужчине. В нем приняло участие 2236 инфицированных женщин и их неинфицированных партнеров из семи африканских стран. Принимались во внимание социально-демографические факторы, сексуальное поведение, наличие обрезания у мужчин, наличие половых инфекций, беременности и уровень вирусной

нагрузки ВИЧ в крови. Было показано, что наличие бактериального вагиноза увеличивает риск передачи ВИЧ-инфекции. Кроме роста риска передачи ВИЧ, баквагиноз увеличивает вероятность передачи и других половых инфекций. Помимо этого, так же было показано, что при бактериальном вагинозе увеличивается концентрация вируса иммунодефицита человека во влагалищных секретах. [Craig Cohen, 2012]

Множество других исследований позволяют сделать вывод о связи дисбиотических процессов во влагалище с риском заражения и передачи ВИЧ-инфекции партнерам. [S.C. Cheng, S.Shiboski, 2012, H.M. Vanden-houdt, 2013, M.L. Alcaide, 2012].

В 1997 г. Sewankambo N. в Уганде проведено исследование влияния ВИЧ на микрофлору влагалища. Было показано, что у ВИЧ-позитивных снижена доля лактобактерий и чаще регистрируется баквагиноз. [Sewankambo N., 1997]

Исследование, проведенное Puran среди женщин-подростков с ВИЧ-инфекцией в возрасте 17-21 лет в Южной Африке выявило высокую общую распространенность БВ (54,9%). Разница в распространенности БВ между группой ВИЧ-инфицированных (62,5%) и ВИЧ-неинфицированных (50,0%) не была статистически значимой. ($\chi^2 = 1,23$, $p = 0,27$). [A.C. Puran, 2014]

Недавние исследования других авторов подтверждают данные предыдущих лет о том, что при ВИЧ высока доля дисбиозов и требуются дополнительные рандомизированные контролируемые исследования. [Guédou F.A., 2012]

Кроме того, непрерывно рецидивирующее течение БВ связано с более низким количеством CD4 клеток. [Jamieson D.J., 2001].

Исследование, проведенное в Зимбабве, было направлено на оценку распространенности ВИЧ и его ассоциацию с другими инфекциями репродуктивного тракта у бессимптомных женщин. Было показано, что ВИЧ-инфекция, положительно связан с БВ [Mbizvo E.M., 2001]

Имеются данные мета-анализа, согласно которым 15,0% случаев ВИЧ-инфекции могут быть связано с бактериальным вагинозом. [Atashili J. 2008].

Eade и соавторы опубликовали в 2015 году результат исследования, суть которого заключалась в культивации эпителия цервикального канала и *A. vaginae* с ВИЧ. Наблюдалось повышение активности ВИЧ за счет секретлируемых пептидов низкой молекулярной массой. Таким образом, БВ, обусловленный *Atorobium vaginae*, является фактором, способствующим передаче ВИЧ в гетеросексуальных контактах. [Eade, 2015]

Jespers V. и соавторы обследовали методом ПЦР 426 африканских женщин для выявления БВ и прогнозирования перехода к дисбактериозу. *G.vaginalis* ($p = 0,204$) и *A. vaginae* ($p = 0,001$) были более широко представлены в образцах от женщин с промежуточным типом мазка (оценка по Nugent 4-6 баллов) и с картиной бактериального вагиноза (оценка по Nugent 7-10 баллов) по сравнению с женщинами с нормальной оценкой по Nugent. [Jespers V. 2015]

Показано, что инфицированность трихомониазом и *Streptococcus* группы В у ВИЧ-инфицированных статистически значимо увеличивают возможное развитие септических осложнений при беременности и в послеродовом периоде ($P = 0,023$ и $P < 0,001$, соответственно), в то время как присутствие грибов рода *Candida*, оказывает противоположный («защитный») эффект (относительный риск (ОР) 0,69, $P = 0,014$). [H.M. Sebitloane, 2011].

Lallar M. провел исследование распространенности инфекций нижних половых путей (LGTI) (бактериального вагиноза, трихомониаза, кандидоза) у ВИЧ-серопозитивных женщин Индии. [Lallar M, 2015] Была изучена корреляция с уровнем CD4 и присутствием антиретровирусной терапии (АРВТ). Среди 200 ВИЧ-1-серопозитивных женщин в возрасте от 18 до 45 лет распространенность бактериального вагиноза, кандидоза и трихомониаза, составила 47,7, 43,2 и 8,8% соответственно. ВИЧ-серопозитивным женщинам сопутствует более высокая распространенность БВ, трихомониаза и кандидозного вульвовагинита, особенно при низких показателях лимфоцитов CD4.

Влагалищный дисбиоз, беременность и ВИЧ

Бактериальный вагиноз и заболевания во время беременности увеличивают риск передачи ВИЧ от матери к ребенку во время беременности. Примерно 20-30% случаев передачи ВИЧ от матери к ребенку происходит во время беременности. Поэтому, основными мерами профилактики, особенно в развивающихся странах, является профилактика во время родов и отказ от грудного вскармливания.

Биологическая взаимодействие между ВИЧ и беременностью до сих пор вызывает много противоречий. Некоторыми исследователями утверждалось, что беременность может ускорить развитие ВИЧ, т.к. беременность ассоциируется с подавленной иммунной функцией, не зависящей от ВИЧ-статуса [Rich K.C., 1995]. Однако эпидемиологических доказательств, подтверждающие эту гипотезу немного.

Врачами, работающими в условиях широкого распространения ВИЧ, уже сообщалось о высокой частоте прямых акушерских осложнений у ВИЧ-инфицированных беременных женщин [Verkuyl D.A., 1995], хотя ряд исследований основывался на небольших размерах выборки [McIntyre J., 2003].

В 1998 г. учеными Университета США было проведено обследование беременных женщин Малави. БВ выявлялся чаще у женщин с сероконверсией ВИЧ до родов и в послеродовом периоде. Относительный риск БВ составил 23% для родовой ВИЧ сероконверсии и 14% для послеродовой сероконверсии. [Hoover D.R., 1998]

В 1999 г. эта же группа исследователей показала, что у беременных с ВИЧ в 30 % случаев диагностировался БВ, в 59% были легкие или умеренные нарушения вагинальной флоры, и только в 11% имелся нормальный биоценоз влагалища. Рост распространенности ВИЧ был в значительной степени связан с увеличением тяжести

нарушений вагинальной флоры, наличием ЗППП, сексуальной активностью, социально-экономическими факторами.

Аналогичные результаты были получены в ходе исследования в Найроби и показало, что риск передачи ВИЧ во время беременности связан с приемом препарата AZT (зидовудин, Ретровир) менее трех недель во время беременности и более высокой вирусной нагрузкой. С передачей ВИЧ во время беременности не было связано наличие инфекций, передаваемых половым путем, включая гонорею, хламидиоз, трихомониаз, и женщины получали соответствующее лечение этих инфекций. Тем не менее, бактериальный вагиноз гораздо чаще встречался у женщин, детям которых ВИЧ передавался во время беременности. Результаты исследования имеют большое медицинское значение, так как многие заболевания у женщин с ВИЧ могут быть предотвращены, а бактериальный вагиноз поддается лечению. [S. Khoja, P. Ojwang, 2008] Авторы исследования считают, что важно не только стараться снизить вирусную нагрузку во время беременности, но и заботиться о здоровье матери в целом, в частности своевременно санировать бактериальный вагиноз и кандидозный вульвовагинит. [S.Khoja, P. Ojwang, 2008]

Влияние беременности на изменение микрофлоры влагалища при ВИЧ-инфекции было представлено в исследовании Vallone, 2012. Исследование, проведенное в популяции высокого риска в США среди 854 ВИЧ-инфицированных женщин, позволило сделать вывод о том, что частота встречаемости бактериального вагиноза составила 47% у ВИЧ-положительных женщин по сравнению с 44% у ВИЧ-отрицательных женщин: это различие не было статистически значимым ($P=0,36$). [Vallone, 2012]

Исследование, проведенное в Камеруне среди ВИЧ-положительных беременных в первом триместре охватывало 198 женщин [E.R. Mbuzi, 2008]. Все инфекции нижних отделов мочеполовой системы, кроме кандидоза, более часто встречались среди ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-отрицательными женщинами: вагинальный кандидоз (36,9% против 35,4%; $P=0,678$), трихомониаз (21,2% против 10,6%; $P<0,001$), гонорея (10,1% против 2,5%, $P<0,001$), бактериальный вагиноз (21,2% против 15,2%; $P=0,026$), сифилис (35,9% против 10,6%; $P<0,001$), хламидиоз (38,4% против 7,1%; $P<0,001$).

Frank и соавт. сообщили об аналогичной распространенности вагинального кандидоза у ВИЧ-инфицированных беременных женщин (22,3%) и неинфицированных беременных женщин (20,1%). [Frank D.N., 2012]

Так же было показано в ходе исследования, проведенного в Южной Африке среди 418 ВИЧ-инфицированных и 383 неинфицированных женщин, родоразрешившихся через естественные родовые пути, что 54,8% женщин имели положительные результаты обследований на бактериальный вагиноз ($P=0,002$) [H.M. Sebiloane, 2011].

Кроме *Candida spp.*, сообщалось об увеличении распространенности бактериального вагиноза среди ВИЧ-положительных беременных женщин. Было отме-

чено, что бактериальный вагиноз повысил восприимчивость к ВИЧ-инфекции и другим половым инфекциям. [E. John., G.T. Spear 2007].

Изучению наличия биопленок у ВИЧ-положительных лиц уделено наибольшее внимание в научных обзорах по стоматологии, преимущественно рассматривающих смешанные бактериально-кандидозные сообщества. [Rautema R., G Ramage, 2012]

Грибы рода *Candida* и ВИЧ

Кандидозный вульвовагинит представляет собой заболевание, вызванное аномальным ростом дрожжеподобных грибов рода *Candida* на слизистой женских половых органов, поражает миллионы женщин ежегодно, вызывая большой дискомфорт, мешающий сексуальным и эмоциональным отношениям [Dalben-Dota, 2010, Sobel, 2007]. Дрожжи, в частности *C. Albicans*, хорошо приспособлены для существования в человеческом организме, и способны колонизировать его, не вызывая признаков заболевания в условиях физиологического равновесия [Wei Y.P, 2010]. Тем не менее, при определенных условиях, в частности иммуносупрессивных состояниях, таких, как ВИЧ, развиваются паразитарные отношения и формируется вульвовагинальный кандидоз. [Martins, 2012, Moragues, 2003]

Использование высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) продлило срок жизни ВИЧ-инфицированных лиц. Тем не менее, некоторые исследования показывают, что даже на фоне непрерывной ВААРТ оппортунистические инфекции продолжают оставаться серьезной проблемой [Oliveira, 2011]

Некоторыми авторами показано, что связанная с ВИЧ вагинальная колонизация грибами рода *Candida*, при использовании ВААРТ в различных популяциях, относительно не велика среди ВИЧ-инфицированных женщин. [Moragues, 2003, Merenstein, 2013, Grinsztejn, 2006, Ribeiro, 2005.]

В ряде исследований частота ВВК в группе ВИЧ была сходна с контрольной серонегативной группой, но частота колонизации была выше [Duett, 2003, Moragues, 2003.] Кроме того, имеются данные, что риск колонизации у ВИЧ-инфицированных женщин с CD4 + Т-клетками ниже 100-200 клеток / мм³ в три-четыре раза выше, по сравнению с ВИЧ-отрицательными женщинами [Beltrame, 2006, Duett, 2003] Это может свидетельствовать о протективной защите от ВВК при использовании ВААРТ ВИЧ-положительными пациентами.

Недавние исследования показали, что женщины с вагинальными дрожжами, быстрее инфицируются ВИЧ, а так же лечение ВВК у ВИЧ-инфицированных женщин может снизить концентрацию РНК ВИЧ и ДНК во влагалищном секрете в 3 раза [Nardin, 2000, J. van de Wijgert, 2009]

C. glabrata так же часто регистрируется у ВИЧ-положительных пациентов [Beltrame, 2006, Moragues, 2003]. В некоторых исследованиях показаны более высокие темпы колонизации влагалища не-*Albicans* видами среди ВИЧ-инфицированных, чем неинфицированных женщин

[Duett, 2003, Nardin, 2000] Хотя встречаются и противоположные данные, когда *S. Albicans* чаще колонизирует влагалище у ВИЧ-инфицированных женщин [Ribeiro, 2004].

Учитывая устойчивость *S. Glabrata* к антифунгицидному лечению, реализация рутинной идентификации культуры вагинального кандидоза у ВИЧ-инфицированных женщин, может помочь в оказании помощи и повышении качества жизни этих пациентов. [Alczuk Sde, 2015]

Распространенность вагинального кандидоза у ВИЧ-инфицированных женщин зависит от числа лимфоцитов CD4. Burns D.N, и др. сообщили о 3-кратном увеличении частоты встречаемости вагинального кандидоза у ВИЧ-инфицированных женщин с низким числом CD4 по сравнению с ВИЧ-инфицированными женщинами с нормальным количеством CD4 во время беременности [D.N Burns, 1997].

Заключение

Не смотря на проведенные исследования, по-прежнему остается не ясно, является ли ВИЧ-инфекция фактором увеличивающим риск развития вагинальных дисбиозов. Большинство исследований, доказывающих более высокую распространенность вагинальных инфекций по сравнению с серонегативными ВИЧ-инфицированными женщинами было проведено сре-

ди популяции жительниц Африки, южнее Сахары. Существует ряд доказательств, среди населения негроидной расы Африки, о возможном более частом выявлении алагалистных дисбиозов по сравнению с ВИЧ-отрицательными женщинами.

Таким образом, большинство исследований особенностей алагалистной микрофлоры проведены среди популяции ВИЧ-инфицированных женщин Африки. Причем пик исследований приходится на конец 90-х годов. В литературе, посвященной данной тематике, имеются немногочисленные данные об изучении алагалистной микрофлоры ВИЧ-инфицированных женщин других континентов (Америка, Азия). Изучению данного вопроса среди ВИЧ-позитивных женщин европеоидной расы не уделено должного внимания в мировой научной литературе. Кроме того, все исследования ранее носили общий характер. Отсутствует конкретика в дифференцировке вариантов нарушений вагинальной биоты ВИЧ-инфицированных женщин вне и во время беременности. Существует необходимость в оценке качественного и количественного состава микрофлоры ВИЧ-позитивного социально адаптированного населения нашей страны в виду отсутствия данных об этом вопросе.■

С.А. Ежова, Отделение дородовой госпитализации, ГБУЗ СО ОДКБ №1 Областной перинатальный центр, г. Екатеринбург

Литература:

1. Доброхотова Ю.Э. Современные представления о механизмах развития дисбиоза влагалища / Ю. Э. Доброхотова, Н. Г. Затикин // *ОРЖИН*. — 2008. — Т. 1. — С. 7-9.
2. Кура Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кура.-Спб.- Медицинское информационное агентство - 2012. - 364с.
3. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции: Практическое руководство для студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов и врачей всех специальностей / ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; Сост. В.В. Покровский. -М., 2001.-96 с.
4. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 1 ноября 2015 г. // Информационное письмо [Электронный ресурс] / ФНМЦ ПБ СПИД – Москва, 2015. – Режим доступа : <http://aids-centr.perm.ru/>
5. A DNA tool for early detection of vaginal dysbiosis in African women. / V. Jaspers, T. Crucitti, J. van de Wijgert [et al.] // *Res Microbiol*. – 2015. - Vol 11. P.180-181.
6. Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from vaginal exudates. / K. Dalben-Dota, M. Faria, M. Bruschi [et al.] // *J Altern Complement Med*. – 2010. – Vol.16. – P. 285–290.
7. A monoclonal antibody directed against a *Candida albicans* cell wall mannoprotein exerts three anti-*C. albicans* activities./ M. Moragues, M. Omaetxebarria, N. Elguezabal [et al.] // *Infect Immun*. – 2003. – Vol.71. – P.5273–5279.
8. Assessing sexually transmitted infections in a cohort of women living with HIV/AIDS, in Rio de Janeiro, Brazil. / B. Grinsztejn, F. Bastos, V. Veloso [et al.] // *Int J STD AIDS*. – 2006. – Vol.17. – P. 473–478.
9. Atashili J. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. / J. Atashili, C. Poole, P.M. Ndumbe // *AIDS*. – 2008. –Vol.22. – P.1493-1501
10. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV / T.E. Taha, D.R.Hoover, G.A. Dallabetta [et al.] // *AIDS*. - 1998. - Vol. 12. - N13. - P.1699-1706.
11. Bacterial vaginosis and vaginal yeast, but not vaginal cleansing, increase HIV-1 acquisition in African women. / J. van de Wijgert, C. Morrison, P. Cornelisse [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr*. - 2008. – Vol.48. – P. 203–210.
12. *Candida* species isolated from the vaginal mucosa of HIV-infected women in Salvador, Bahia, Brazil. / P.Oliveira, R. Mascarenhas, C. Lacroix [et al.] // *Braz J Infect Dis*. - 2011. – Vol.15. – P. 239–244.
13. CD4+ lymphocytes in perinatal human immunodeficiency virus (HIV) infection: evidence for pregnancy-induced immune depression in uninfected and HIV-infected women. / K. Rich, J. Siegel, C.

- Jennings [et al.] // *J. Infect. Dis.* - 1995. - Vol. 172(5). - P.1221-1227.
14. Chlamydia and Gonorrhea Infections in HIV-positive Women in Urban Lusaka, Zambia. / M. Alcaide, D. Jones, N. Chitalu [et al.] // *J. Glob. Infect. Dis.* - 2012. - Vol.4(3). - P.141-144.
 15. Characterization of vaginal microflora of healthy, nonpregnant women by haperonin-60 sequence-based methods / J.E. Hill, S.H.Goh, D.M.Money [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2005. - Vol.193. -P.682-692.
 16. Cohen C.R. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples / C.R. Cohen, J.R. Lingappa [et al.] // *PLoS Med.* - 2012. - Vol.9. - P.6
 17. Coleman J.S. Infectious correlates of HIV-1 shedding in the female upper and lower genital tracts./ J.S. Coleman, J. Hiitti, E.A. Bukasi // *AIDS.* - 2007. - Vol. 21. - Vol. 755-759.
 18. Colonization by *Candida* species of the oral and vaginal mucosa in HIV-infected and noninfected women. / D. Merenstein, H. Hu, C. Wang [et al.] // *AIDS Res Hum Retroviruses.* - 2013. - Vol.29. - P. 30-34.
 19. Effect of highly active antiretroviral therapy on vaginal *Candida* spp. isolation in HIV-infected compared to HIV-uninfected women. / S. Alczuk Sde, S. Bonfim-Mendonça, S. Rocha-Brischiliari [et al.] // *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* - 2015. - Vol.57. №2. - P. 169-74.
 20. Efficacy of fluconazole and nystatin in the treatment of vaginal *Candida* species. / H. Martins, M. da Silva, L. Paiva [et al.] // *Acta Derm Venereol.* -2012. - Vol. 92. - P. 78-82.
 21. Fethers K.A. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. / K.A. Fethers // *Clin Infect Dis.* - 2008. - Vol.47. - P.1426-1435.
 22. Frank D.N. Altered vaginal microbiota are associated with perinatal mother-to-child transmission of HIV in African women from Burkina Faso. / D.N.Frank, O. Manigari, V. Leroy [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* - 2012. - Vol.60. - P.299-306.
 23. Intermediate vaginal flora is associated with HIV prevalence as strongly as bacterial vaginosis in a cross-sectional study of participants screened for a randomised controlled trial. / F. Guédou, L. Van Damme, F. Mirembe [et al.] // *Sex Transm Infect.* - 2012. - Vol. 88(7). - P.545-551
 24. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: risk factors and severity. / A. Duerr, C. Heilig, S. Meikle [et al.] // *Obstet Gynecol.* - 2003. - Vol.101. - P.548-556.
 25. Hashemi F.B. HIV-inducing factor in cervicovaginal secretions is associated with bacterial vaginosis in HIV-1-infected women. / F. B. Hashemi, M. Camarca M // *J Acquir Immune Defic Syndr.* - 2005. - Vol.39. - P. 340-346
 26. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis / N. Sewankambo, R.H. Gray, M.J. Wawer [et al.] // *Lancet.*-1997. - Vol. 350. - N 9077. - P.546-550.
 27. HIV-Enhancing Factors Are Secreted by Reproductive Epithelia upon Inoculation with Bacterial Vaginosis-Associated Bacteria. / C.R. Eade, C. Diaz, S. Chen [et al.] // *Protein Pept Lett.* - 2015. - Vol. 22. - P. 672-680.
 28. Intersection of HIV and Reproductive Health / C. Cohen, E. Bukasi, H. Rees [et al.] // *AIDS Res. Treat.* - 2013. - Vol.24. - P.418
 29. Jamieson D.J. Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study. / D.J. Jamieson, A. Duerr, R.S. Klein // *Obstet Gynecol.* - 2001. - Vol.98. - P. 656-63.
 30. Khoja S., Ojwang P. Genetic analysis of HIV-1 subtypes in Nairobi, Kenya. / S. Khoja, P. Ojwang // *PLoS One.* - 2008. - Vol. 3
 31. Koumans E.H. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. / E.H. Koumans, M Sternberg.// *Sex Transm Dis.* - 2007.- Vol. 34. P. 864-869
 32. Mbitvo E.M. HIV seroprevalence and its associations with the other reproductive tract infections in asymptomatic women in Harare, Zimbabwe. / E.M. Mbitvo, S.E. Msuya, B. Stray-Pedersen // *Int J STD AIDS.* - 2001. -Vol. 12. - P. 524-31.
 33. Mbu E.R. Gynaecological morbidity among HIV positive pregnant women in Cameroon / E.R. Mbu, E. J. Kongnyuy, F.X. Mbopi-Keou // *Reprod Health.* - 2008. - Vol.5. - P.3.
 34. McIntyre J. Mothers infected with HIV / J. McIntyre // *Br Med. Bull.* - 2003. - Vol.67. - P.127-135
 35. Mirmonsef P. The role of bacterial vaginosis and trichomonas in HIV transmission across the female genital tract. / P. Mirmonsef, L. Krass, A. Landay // *Curr. HIV Res.* - 2012. - Vol.10. - P.202-10.
 36. Lallar M. Lower Genital Tract Infections in HIV-Infected Women: Can We Afford to Miss? / M. Lallar, S.Nanda, R. Nandal // *J Obstet Gynaecol India.* - 2015. - Vol. 65(1). - P. 45-49
 37. Phenotypic and genotypic evaluation of fluconazole resistance in vaginal *Candida* strains isolated from HIV-infected women from Brazil. / M Ribeiro, C. Paula, R. John [et al.] // *Med Mycol.* - 2005. - Vol.43. - P. 647-650.
 38. Prevalence of bacterial vaginosis and associated factors among pregnant women attending at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. / P. Shayo, A. Kihunrwa, A. Massinde [et al.] // *Tarzan. J. Health Res.* - 2012. - Vol. 14(3) - P.175-82.
 39. Prevalence of the vulvovaginal candidosis and its relationship with some risk factors. / M. Nardin, S. Morano, C. Ahumada [et al.] // *Rev Argent Micol.* - 2000. - Vol.22. - P.13-19.
 40. Prevalence and exoenzyme secretion by *Candida albicans* isolates from oral and vaginal mucosas of HIV-infected women. / M Ribeiro, A. Miranda, W. Gambale [et al.] // *Mycopathologia.* - 2004. - Vol.157. - P.255-261.

41. Puran A.C. *Incidental Findings of Bacterial Vaginosis and Other Infections in Papanicolaou Smears of HIV-infected and HIV-uninfected Adolescent Females in South Africa.* / A.C. Puran, D. Adler, M. Wallace // *J AIDS HIV Res.* – 2014. – Vol. 6. – P. 172-176.
42. Sebitloane H.M. *Pathogenic lower genital tract organisms in HIV-infected and uninfected women, and their association with postpartum infectious morbidity.* / H.M. Sebitloane, J. Moodley, T. Esterhuizen. // *S Afr Med J.* - 2011.- Vol.101. - P.466-469.
43. Sobel J.D. *Vulvovaginal candidosis.* / J.Sobel // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P.1961–1971.
44. Spear G.T. *Bacterial vaginosis and human immunodeficiency virus infection* / G.T.Spear, E.St John, M.R.Zariffard // *AIDS Research and Therapy.* - 2007. - Vol.4. - P.25-30.
45. Sturm-Ramirez K. *High levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in bacterial vaginosis may increase susceptibility to human immunodeficiency virus.* / K. Sturm-Ramirez, A. Gaye-Diallo, G. Eisen G [et al.] // *J Infect Dis.* – 2000. – Vol.182. – P. 467-473
46. *Vaginal colonization with Candida spp. in human immunodeficiency virus-infected women: a cohort study.* / A. Beltrame, A. Matteelli, A. Carvalho [et al.] // *Int J STD AIDS.* – 2006. – Vol.17. – P. 260–266.
47. *Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition.* / H. Martin, B. Richardson, P. Nyange [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 180(6). – P.1863-1868.
48. Vallone C. *Pregnancy in HIV-positive patients: effects on vaginal flora.* / C.Vallone, G. Rigon, V. Lucantoni [et al.] // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2012. - Vol.12. – P. 121-123
49. Verkuyl D.A. *Practising obstetrics and gynaecology in areas with a high prevalence of HIV infection.* / D. Verkuyl // *Lancet.* – 1995. – Vol.346. – P.293-296.
50. Wei Y.P. *Isolation and genotyping of vaginal non-albicans Candida spp. in women from two different ethnic groups in Lanzhou, China.* / Y.We, J.Feng, Z. Luo // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2010. – Vol.110. – P.227–230.