

СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ДИСБІОЗІ ТА БАКТЕРІАЛЬНОМУ ВАГІНОЗІ

Грузевський О.А.¹, Мінухін В.В.²

¹Одеський національний медичний університет
МОЗ України,

²Інститут мікробіології та імунології імені І.І.
Мечникова НАМН України,

Вступ

Бактеріальний вагіноз (БВ) представляє собою інфекційний незапальний синдром, який є проявом дисбіозу вагінального біотопу та проявляється збільшеним вмістом у вагінальному секреті облигатно- і факультативно-анаеробних умовно патогенних мікроорганізмів та різким зниженням або відсутністю *Lactobacillus* spp. [1, 2]. Частота БВ постійно зростає і за останнє десятиліття збільшилася майже вдвічі, складаючи від 26 % до 40-45 % [1,3].

Важливою причиною розвитку БВ є локальний імунодефіцит із зниженням колонізаційної резистентності вагінального секрету [4, 5], що є наслідком порушення нормального мікробіоценозу піхви, секреції антимікробних речовин та забезпечення локального імунного захисту. З'ясування ролі та механізмів розвитку локального імунодефіциту, на думку [6], є важливим науковим досягненням в галузі імунології та патофізіології вагінальної мікрофлори людини.

Макрофаги слизової оболонки піхви, які активовані молекулярними патернами патогенів, через вивільнення прозапальних цитокінів запускають клітинну і гуморальну ланку імунітету [7]. Важливе значення у складному вагінальному імунному середовищі належить антитілам, які продукують В-лімфоцити, розташовані локально. Крім того, антитіла IgG і IgA із трансудатом потрапляють у слизову оболонку з системного кровообігу і опсонізують патогени [8]. Саме ці антитіла є важливим швидким механізмом боротьби з патогенними мікроорганізмами без необхідності системної відповіді імунної системи [9]. При БВ системна і локальна запальні реакції, як правило, знижені [10], що, відповідає збільшенню кількості патогенів, особливо – *Gardnerella vaginalis* і *Mycoplasma hominis* [11].

Таким чином, актуальним є співставлення системної і локальної реакції імунної системи при бактеріальному дисбіозі різного ступеню та БВ.

Мета – встановити стан гуморального імунітету за вмістом імуноглобулінів у крові та вагінальному секреті при різних ступенях бактеріального дисбіозу та БВ.

Матеріал та методи

В дослідженні обстежено 298 жінок у віці від 16 до 64 років, які звернулися до гінеколога для профілактичного огляду або з приводу скарг на дискомфорт в області геніталій. Критерієм

виключення була наявність у зішкрібках епітелію піхви безумовно патогенних мікроорганізмів (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* та *Herpes Simplex Virus 1,2*). Присутність у вагінальних мазках більш ніж 15-20 лейкоцитів в полі зору, що вказувало на наявність запальної реакції, також було критерієм виключення.

Під час огляду проводили взяття зішкрібка епітелію з задньобочкової стінки піхви за допомогою урогенітального зонда. Молекулярно-генетичні дослідження проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ДНК виділяли за допомогою набору реактивів «Проба-ГС» (ТОВ «ДНК-технологія», РФ). Ампліфікацію пробірок з реакційною сумішшю проводили в ампліфікаторі «DTLite» (ТОВ «ДНК-технологія», РФ). Для дослідження стану біоценозу піхви використовували тест-систему «Фемофлор 16», яка призначена для проведення ПЛР в режимі реального часу. Мікробіоту кількісно оцінювати за такими показниками [12]: загальна бактеріальна маса (ЗБМ), нормобіота (*Lactobacillus* spp.), облигатні анаероби (*Atopobium vaginalis*, *Eubacterium* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp., *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococ* spp., *Sneathia* spp., *Leptotrichia* spp., *Fusobacterium* spp.), факультативні анаероби (*Enterobacteriaceae* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.), мікоплазми (*Ureaplasma urealyticum* + *parvum*, *Mycoplasma hominis* + *genitalium*) і дріжджоподібних грибів (*Candida* spp.).

Критерієм для розподілу пацієнток на групи був обраний індекс умовно-патогенної мікрофлори (ІУПМ), який розраховували, як різницю між сумою всіх умовно-патогенних мікроорганізмів і кількістю лактобактерій (в Іг ГЕ/зразок). При нормоценозі ІУПМ був нижчим від -3 Іг ГЕ/зразок (1-а група; n=53), при дисбіозі I ступеня ІУПМ був у діапазоні від -3 до -1 Іг ГЕ/зразок (2-а група; n=128) і при дисбіозі II ступеню ІУПМ був більше -1 Іг ГЕ/зразок (3-я група; n=117) [13]. Крім того, групи з дисбіозом, що було виділено, розподіляли на підгрупи за показником нормобіоти (ПНБ), який розраховували як різницю між ЗБМ і кількістю лактобактерій (в Іг ГЕ/зразок). У 2-й групі виділено три підгрупи: 1-а – з ПНБ ≤ 0,3 Іг ГЕ/зразок (n=23), 2-а – з ПНБ від 0,3 до 1,0 Іг ГЕ/зразок (n=83) і 3-я – з ПНБ > 1 Іг ГЕ/зразок (n=22). У 3-й групі виділено дві підгрупи: 1-а – з ПНБ ≤ 1 Іг ГЕ/зразок (n=34) і 2-а – з ПНБ > 1 Іг ГЕ/зразок (n=83). В останній підгрупі ступінь дисбіозу був максимальним та відповідав стану БВ [12].

Визначення вмісту імуноглобулінів А (ІгА), М (ІгМ) і G (ІгG) в крові і вагінальному секреті проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем НВЛ «Гранум» (Україна); вміст імуноглобулінів G₂ (ІгG₂) і секреторного ІгА (sІгА) – методом ІФА з використанням тест-систем ТОВ «Хема» (РФ). Кількісне визначення циркулюючих імунних

комплексів (ЦК) в крові і імунних комплексів у вагінальному секреті (П_{BC}) проводили спектрофотометричним методом [14].

Для описової статистики даних використовували середнє арифметичне (M) і помилку середньої (m). Парні незалежні вибірки даних порівнювали за критерієм Манна-Уїтні (U). Значимість всіх відмінностей приймали при $p < 0,05$. Для статистичної обробки отриманих даних використовували пакет програм Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результати та їх обговорення

CD22 є специфічним мембранним білком-рецептором В-лімфоцитів, який синтезується В-

клітинами починаючи зі стадії про-В-лімфоцитів. CD22 зберігається на поверхні активованих В-лімфоцитів і В-лімфоцитів пам'яті до їх перетворення на плазмацити. Біологічна роль CD22 полягає у зниженні надмірної антигенної стимуляції В-клітинного рецептора [15].

У наших дослідженнях (табл. 1) кількість у крові CD22 перевищувала таку при нормоценозі однаковою мірою у 3-й підгрупі 2-ої групи та у 1-й підгрупі 3-ї групи (у 1,5 рази; $p < 0,001$), тобто – за умов розвитку вираженого дисбіозу. Максимальною мірою вміст у крові CD22 був збільшений у 2-й підгрупі 3-ої групи (у 2,1 рази; $p < 0,001$), тобто – при БВ.

Таблиця 1. Показники гуморального імунітету, фагоцитарної активності лейкоцитів та її індексу, а також вмісту ЦК у крові (M±m)

Група, підгрупа		CD22, Г/л	ЦК, Од. Е	ІК _{BC} , Од. Е
1-а (нормоценоз), n=53		0,324±0,007	46,12±1,32	4,89±0,16
2-а (дисбіоз I ступеня), n=128	1-а, n=23	0,342±0,016	44,33±2,41	5,03±0,29
	2-а, n=83	0,338±0,008	54,91±1,03	5,13±0,09
	3-я, n=22	0,498±0,020	33,63±1,12	7,18±0,21
3-я (дисбіоз II ступеня), n=117	1-а, n=34	0,500±0,016	45,36±1,59	6,86±0,19
	2-а, n=83	0,679±0,011	25,23±0,39	2,46±0,04
Статистична процедура порівняння результатів				
p(MW) ¹		0,209	0,490	0,751
p(MW) ²		0,203	<0,001	0,153
p(MW) ³		<0,001	<0,001	6,16E-09
p(MW) ⁴		<0,001	0,804	6,39E-10
p(MW) ⁵		<0,001	<0,001	1,56E-21
F		195,803	121,061	174,747
p		<0,001	<0,001	<0,001

Примітки: вірогідність розбіжностей з використанням U-критерію Манна-Уїтні між відповідними показниками в 1-й групі та: p(MW)¹ – в 1-й підгрупі 2-ї групи, p(MW)² – в 2-й підгрупі 2-ї групи, p(MW)³ – в 3-й підгрупі 2-ї групи, p(MW)⁴ – в 1-й підгрупі 3-ї групи, p(MW)⁵ – в 2-й підгрупі 3-ї групи; F – результат і p – вірогідність дисперсійного аналізу оцінки розбіжностей відповідних показників між підгрупами

Наявність достеменного тренду, який показував зміни показника при розвитку дисбіозу та БВ, підтверджена дисперсійним аналізом оцінки розбіжностей відповідних показників між підгрупами (див. табл. 1): величина F склала 195,8 ($p < 0,001$). Отже така динаміка вказувала на взаємозалежність ступеню прогресування дисбіозу активації CD22 В-лімфоцитів, яка сягала максимального ступеню при БВ.

ЦК являють собою комплекси, які вільно циркулюють у крові й містять антигени, антитіла та зв'язані з ними компоненти комплементу C3, C4, C1q

[15]. В нормі ЦК швидко фагоцитуються та руйнуються, але при збільшенні їх розміру (надлишок антигену, зв'язаного з IgM і C1q), ЦК відкладаються у периваскулярному просторі і корковому шарі нирок та визивають розвиток тканинного запалення. Вміст ЦК у сироватці периферичної крові в нормі складає від 30 до 90 МЕ/мл [14]. У нашому дослідженні відзначена неоднозначна динаміка вмісту у крові ЦК (див. табл. 1). У порівнянні з нормоценозом у 2-й підгрупі 2-ої групи (при дисбіозі I ступеню) вміст ЦК статистично значуще підвищився (у 1,2 рази), тоді як

у 3-й підгрупі 2-ої групи був суттєво зниженим (у 1,4 рази). У 1-й підгрупі 3-ої групи (при дисбіозі II ступеня) він не відрізнявся від рівня при нормоценозі, тоді як у 2-й підгрупі 3-ої групи (при БВ) – був значно (у 1,8 рази) зменшеним ($p < 0,001$ для всіх перелічених порівнянь).

В цілому, можна було вважати, що рівень ЦК у крові по мірі розвитку дисбіозу фактично зменшується (рис. 1), але його більш високий рівень у 2-й підгрупі 2-ої групи та у 1-й підгрупі 3-ої групи вказували на наявність реактивних змін з боку імунної системи.

Вміст ІК_{ВС} у 1-й і 2-й підгрупах за дисбіозу I ступеня

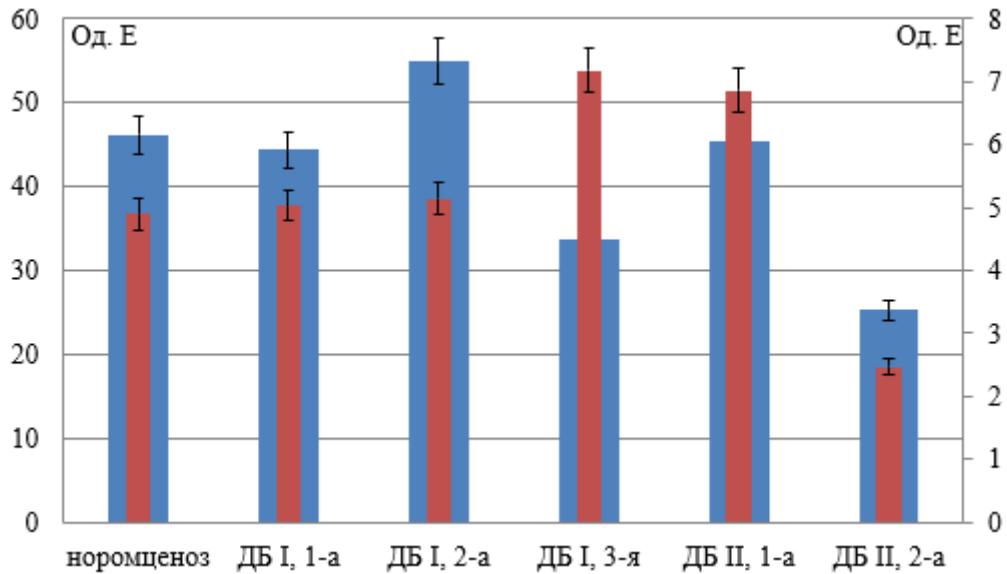


Рис. 1. Вміст у крові ЦК (Од. Е; права вісь) та у вагінальному секреті ІК_{ВС} (Од. Е; ліва вісь) залежно від ступеня дисбіозу; ДБ I – дисбіоз I ступеню, ДБ II – дисбіоз II ступеню; 1-а, 2-а, 3-я – підгрупи; статистичну значущість різниць наведено в таблиці 1.

Наявність достеменних трендів, які показували зміни показників ЦК та ІК_{ВС} при розвитку дисбіозу та БВ підтверджена дисперсійним аналізом оцінки розбіжностей відповідних показників між підгрупами (див. табл. 1): величини F

склали 121,1 і 174,7, відповідно ($p < 0,001$).

У даному дослідженні були визначені показники гуморального імунітету – вміст у крові ІgA, ІgM, ІgG, ІgG₂ і sІgA (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст у крові імуноглобулінів (M±m)

Група, підгрупа	ІgA, мкг/мл	ІgM, мкг/мл	ІgG, мкг/мл	ІgG ₂ , мкг/мл	sІgA, мкг/мл	
1-а (нормоценоз), n=53	1,225± 0,020	0,986± 0,023	12,68± 0,29	1,260± 0,026	2,746± 0,090	
2-а (дисбіоз I ступеня), n=128	1-а, n=23	1,287± 0,034	0,995± 0,041	12,37± 0,30	1,334± 0,035	2,969± 0,134
	2-а, n=83	1,342± 0,017	1,151± 0,025	12,01± 0,27	1,237± 0,014	3,261± 0,098
	3-я, n=22	1,256± 0,049	1,857± 0,071	15,57± 0,66	1,396± 0,040	3,670± 0,096
3-я (дисбіоз II ступеня), n=117	1-а, n=34	1,029± 0,049	1,874± 0,047	16,85± 0,50	1,295± 0,031	1,826± 0,054
	2-а, n=83	0,796± 0,014	1,958± 0,040	14,97± 0,28	1,311± 0,023	1,299± 0,022
Статистична процедура порівняння результатів (p)						
p(MW) ¹	0,135	0,769	0,482	0,133	0,222	

p(MW) ²	<0,001	<0,001	0,057	0,506	0,001
p(MW) ³	0,557	<0,001	<0,001	0,009	<0,001
p(MW) ⁴	<0,001	<0,001	<0,001	0,574	<0,001
p(MW) ⁵	<0,001	<0,001	<0,001	0,257	<0,001
F	124,154	142,666	34,773	3,802	120,394
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	<0,001

Примітки аналогічні таким у таблиці 1

Рівень у крові IgA у 2-й групі при дисбіозі I ступеню не відрізнявся за такий при нормоценозі, тоді як у 3-й групі він був суттєво зниженим (у 1,2 рази у 1-й підгрупі і у 1,5 рази у 2-й; p<0,001 у обох випадках). Тобто, чітко просліджувалася тенденція до вираженого зниження показника саме за умов

розвитку БВ. Таку ж саму тенденцію показував і вміст IgA у вагінальному секреті (табл. 3): у міру поглиблення дисбіозу було виявлено прогресуюче зниження вмісту IgA – до 45-75 % при дисбіозі II ступеня. Отже, зниження вмісту IgA було відмічено як локально, так і на системному рівні.

Таблиця 3. Вміст у вагінальному секреті імуноглобулінів (M±m)

Група, підгрупа		IgA, мкг/мл	IgM, мкг/мл	IgG, мкг/мл	IgG ₂ , мкг/мл	sIgA, мкг/мл
1-а (нормоценоз), n=53		89,7± 1,4	9,41± 0,19	112,5± 2,2	38,3± 0,7	132,5± 2,8
2-а (дисбіоз I ступеня), n=128	1-а, n=23	84,8± 2,5	9,44± 0,24	111,6± 5,2	34,8± 1,5	155,4± 1,0
	2-а, n=83	85,2± 1,4	14,08± 0,25	113,7± 1,9	33,9± 0,6	131,0± 2,3
	3-я, n=22	72,6± 3,4	21,15± 0,86	81,4± 3,0	21,2± 1,0	80,4± 3,4
3-я (дисбіоз II ступеня), n=117	1-а, n=34	67,1± 1,6	24,09± 0,68	82,2± 2,2	25,3± 0,8	37,6± 0,6
	2-а, n=83	40,6± 0,7	32,97± 0,64	111,1± 1,9	29,4± 0,7	19,7± 0,4
Статистична процедура порівняння результатів (p)						
p(MW) ¹		0,084	0,743	0,717	0,050	1,55E-07
p(MW) ²		0,026	4,50E-19	0,869	4,21E-06	0,761
p(MW) ³		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p(MW) ⁴		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p(MW) ⁵		<0,001	<0,001	0,532	<0,001	<0,001
F		207,027	359,215	28,808	50,931	756,724
P		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки аналогічні таким у таблиці 1

Рівень у крові IgM, на відміну від IgA, у міру збільшення тяжкості дисбіозу збільшувався, та значуще перевищував такий при нормоценозі у 2-й підгрупі 2-ої групи – у 1,2 рази, у 3-й підгрупі 2-ої групи та у 1-й підгрупі 3-ої групи однаковою мірою – у 1,9 рази, а при БВ (2-а підгрупа 3-ої групи) – у 2,0 рази (p<0,001 для всіх перелічених порівнянь). Так само і вміст IgM у вагінальному секреті при дисбіозі планомірно підвищувався (див. табл. 3): у 2,6-3,5 рази (p<0,001). На нашу думку, саме зріст анаеробної флори «перемикає» гуморальну імунну відповідь з

IgA на IgM, який зв'язує ендотоксини грамнегативних бактерій (ліпополісахариди) [16, 17]. Рівень у крові IgG невеликою мірою, але статистично значуще збільшувався при наростанні ступеню дисбіозу у 1,2-1,3 рази (p<0,001). У вагінальному секреті при розвиненому дисбіозі та БВ вміст IgG був нижчим за рівень при нормоценозі (див. табл. 3). Таке зниження рівня IgG у вагінальному секреті в міру поглиблення дисбіозу відображало розвиток локального імунодефіциту за умов БВ [16, 17], оскільки на системному рівні вміст цього імуноглобуліну збільшувався.

Рівень у крові IgG₂ суттєво у групах та підгрупах не змінювався (див. табл. 2). У вагінальному секреті рівень IgG₂ при дисбіозі був зниженим у порівнянні з нормоценозом (див. табл. 3). Отже, можна було вважати, що дефіцит IgG та IgG₂ мав локальний, але не системний характер і, відповідно до цього, це було одним з факторів, що знижували колонізаційну резистентність піхви та сприяли розвитку БВ.

Рівень у крові sIgA (див. табл. 2) при дисбіозі I ступеню статистично значуще зростає (у 1,2-1,3 рази; $p < 0,001$), а при дисбіозі II ступеню суттєво знижувався (у 1,5-2,1 рази; $p < 0,001$). Такі факти могли вказувати на виснаження його синтезу за умов розвитку БВ. У вагінальному секреті вміст sIgA при розвитку вираженого дисбіозу (див. табл. 3) також значно знижувався (у 6,7 рази; $p < 0,001$). Отже, при дисбіозі мало місце суттєве зниження вмісту sIgA як у вагінальному секреті, так і у крові.

Лишається відкритим питання – чому при посиленні дисбіозу секреція sIgA спочатку компенсаторно збільшується, а потім, при розвитку БВ, значно знижується і локально, і на системному рівні? Нашу думку, це обумовлено здатністю симбіоти при БВ створювати активну біоплівку, яка і пригнічує імунні реакції, сприяє хронізації запалення та обумовлює стійкість до антибіотикотерапії [18]. За даними [19] для дисбіозу і БВ характерно зниження як системної, так і місцевої запальної реакції. З іншого боку, недостатність місцевого імунітету обумовлює виникнення БВ [20, 21].

Відомо [22], що на поверхні слизової оболонки sIgA розпізнає і нейтралізує чужорідні антигени, полегшує транспорт антигенів, взаємодіє з фагоцитами і бере участь у видаленні патогенів та їх токсинів з поверхонь слизової оболонки. Дефіцит sIgA у слизовій оболонці підвищує чутливість господаря до інфекцій слизової оболонки, а також алергічних і аутоімунних станів [23] і, на нашу думку, є одним з основних факторів, які знижують колонізаційну резистентність вагінального секрету. Розуміння причин дефіциту sIgA дає робота [24], в якій показано, що клінічні зразки вагінального секрету жінок з БВ здатні гідролізувати сіалову кислоту з sIgA. Кінцеві залишки сіалової кислоти на sIgA захищають молекулу імуноглобуліну від гідролізу екзоглікозидазами (галактозидазою та гексозамінідазою). Також високу чутливість до протеолізу показали важкі ланцюги IgG. На думку авторів, ці дані підтверджують модель БВ, в якій sIgA і IgG піддаються посиленому протеолізу, що і є ймовірною причиною зниження здатності слизової піхви нейтралізувати і знищувати патогенні мікроорганізми.

Зниження рівня IgA у сироватці крові жінок з БВ показано [25]. При цьому дисбіотичні зсуви вагінальної мікроекологічної системи були пов'язані з проривом бактеріальних ліпополісахаридів у системний кровообіг, що забезпечує тривалий торпедний перебіг дисбактеріозу.

Отже, проведене дослідження показало, що гуморальна ланка імунологічної резистентності на

тлі дисбіозу різного ступеня перебувала у різному функціональному стані – активувалася у процесі переходу до дисбіозу II ступеня та пригнічувалася (попри досить високий рівень IgM) на тлі БВ. В останньому випадку вкрай низькі рівні sIgA у вагінальному секреті, а також, як було показано у наших попередніх повідомленнях [16, 17] – лізоциму та фагоцитарної активності лейкоцитів вагінального секрету, доповнювали картину глибокого локального неспецифічного імунодефіциту та дозволяли констатувати наявність при БВ комбінованого локального імунодефіциту.

Таким чином, стан системи гуморального імунітету за умов розвитку БВ зазнавав певних змін, що не завжди відповідало стану вагінального секрету. Локальний імунодефіцит на місцевому рівні проявлявся зниженням вмісту у вагінальному секреті IgA та sIgA, що відповідало системним реакціям, які теж характеризувалися зменшенням рівнів цих імуноглобулінів у крові. При цьому активувався синтез IgM, як у вагінальному секреті, так і системно. IgG і IgG₂ мали тенденцію до зниження у вагінальному секреті та збільшення – у крові. Тобто був наявний дисонанс реакції цих імуноглобулінів: активація на системному рівні та пригнічення на локальному.

Висновки

1. У крові при розвитку бактеріального дисбіозу та БВ прогресуючи наростає CD22 лімфоцитоз, вміст IgM та IgG і IgG₂. Вміст IgA, sIgA та ЦІК мав тенденцію до зменшення.
2. У вагінальному секреті при розвитку бактеріального дисбіозу та БВ прогресував гуморальний локальний імунодефіцит із зниженням вмісту IgA і sIgA та ІК_{BC}.
3. Стан системного гуморального імунітету за умов розвитку БВ зазнавав певних змін, що не завжди відповідало стану вагінального секрету. Загалом був наявний дисонанс реакції цих систем: активація на системному рівні та пригнічення на локальному.

The stay of humoral immunity in bacterial dysbiosis and bacterial vaginosis

Hruzevskiy O.A., Minukhin V.V.

Introduction. The state of dysbiosis and bacterial vaginosis (BV) is characterized by the formation of both systemic and local immune deficiency, which corresponds to the increase in the number of pathogenic microbiota. An important reason of bacterial vaginosis' development is local immunodeficiency corresponding with decreasing of colonization resistance of vaginal fluid. This phenomenon develops due to disturbance of normal vaginal microbiocenosis, secretion of antimicrobial substances and provision of normal immune defense. Recognition of the role and mechanisms of local immunodeficiency's development can be very important scientific achievement in the field of microbiology, immunology and pathology of human vaginal microflora. However, nowadays ratio of systemic and local immune reactions in bacterial

vaginosis isn't revealed completely. Thus, the aim of the investigation was to determine the stay of humoral immunity according to the content of immunoglobulins (Ig) in the blood and vaginal fluid in different degrees of bacterial dysbiosis and BV. **Material and methods.** Data from 298 women were divided into groups according to index of pathogenic microbiota condition (IPMC) and the pathogenic microbiota indicator (PMI): normocenosis (n=53), dysbiosis I (n=128) and II degree (n=117), among the last allocated 83 patients with PMI>1 lg gE/sample, where was drawn diagnosis "Bacterial Vaginosis". The criterion of exclusion there was presence of pathogenic microorganisms in vaginal epithelium scrapings. These representatives were: *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* та *Herpes Simplex Virus 1,2*. Presence of leucocytes more than 15-20 cells in the field of vision in vaginal smears indicated inflammatory reaction also was the criterion of exclusion. Molecular genetic studies of posterolateral wall of the vagina epithelium scrapings was performed by Real-time polymerase chain reaction. A content of facultative and obligate anaerobic bacteria, myco- and ureaplasma, yeast-like fungi was studied quantitatively. With the help of Enzyme-Linked Immunoassay (ELISA) contents of IgA, IgM, IgG, IgG₂, secretory IgA (sIgA) were determined in blood and vaginal fluid. Spectrophotometry was used for quantitative evaluation of circulating immune complexes (CIC) contents in the blood and immune complexes in vaginal fluid (IC_{VF}). For descriptive statistics of data there were used arithmetical mean (M) and average error (mistake). Paired independent data samplings were compared according to Mann-Whitney U-test (U). Significance of all differences accepted when p<0,05. For statistic and regressive analyses package of software "Statistica 10" (StatSoft, Inc., USA) was applied. **Results and discussion.** While development of bacterial dysbiosis and BV there was observed progressive increasing of CD22 lymphocytosis, contents of IgM, IgG i IgG₂. In our investigations quantity of CD22+ lymphocytes was constantly larger in manifested dysbiosis in comparison with normocenosis. Maximal content of CD22+ lymphocytes was noted in BV. Contents of IgA, sIgA and CIC had tendency to decreasing. In general, it's possible to conclude that blood CIC level decreases according to the progressing of dysbiosis. Hence, its more level in 2 subgroup of 2 group and in 1 subgroup of 3 could indicate reactive changes in immune system. Content of IC_{VF} in I degree dysbiosis in comparison with normocenosis was not change significantly. Simultaneously, in I degree dysbiosis and in 1-st subgroup of II degree dysbiosis this index was significantly more. In BV content of IC_{VF} was twice less than in normocenosis. These phenomena were synchronous with blood CIC levels, and reflected sharp parallel decreasing of CIC formation both in the bloodstream and in vaginal fluid during BV. Local immunodeficiency with immunoglobulins' (especially, IgA and sIgA) and IC_{VF} levels decreasing progressed while development of bacterial dysbiosis and BV also. Therefore, the stay of systemic humoral immunity in

BV didn't correlate always with such one in vaginal fluid. **Conclusion.** Systemic humoral immunity while development of BV was changed, but it wasn't reflected completely the stay of defences in vaginal fluid. In general, there was present dissonance of these two systems' reaction: activation of systemic level and suppression on local level.

Key words: bacterial vaginosis, humoral immunodeficiency, vaginal dysbiosis

References

1. Kira EF. Bacterial vaginosis. Moscow: Medical Information Agency, 2012. 472 p.
2. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016 Feb 13;3:4. doi: 10.1186/s40779-016-0074-5.
3. Mark KS, Tenorio B, Stennett CA, Ghanem KG, Brotman RM. Bacterial vaginosis diagnosis and treatment in postmenopausal women: a survey of clinician practices. *Menopause.* 2020 Mar 2. doi: 10.1097/GME.0000000000001515.
4. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis – A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Feb;245:143-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
5. Muzny CA, Taylor CM, Swords WE, Tamhane A, Chattopadhyay D, Cerca N, Schwebke JR. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2019 Sep 26;220(9):1399-405. doi: 10.1093/infdis/jiz342.
6. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis. *Womens Health (Lond).* 2016 Jun;12(3):283-91. doi: 10.2217/whe.16.5.
7. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res.* 2012 Oct;160(4):267-82. doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.008.
8. Anderson DJ, Marathe J, Pudney J. The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Jun;71(6):618-23. doi: 10.1111/aji.12230.
9. Ventolini G. New Insides on Vaginal Immunity and Recurrent Infections. *J Genit Syst Disor.* 2013;2:1. doi:2325-9728.1000e104.
10. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214 Suppl 1:S1-5. doi: 10.1093/infdis/jiw121.
11. Cox C, Watt AP, McKenna JP, Coyle PV. *Mycoplasma hominis* and *Gardnerella vaginalis* display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 mapr; 35 (3): 481-7. doi: 10.1007 / s10096-015-2564-x.
12. Lipova EV, Boldyreva MN, Trofimov DYu, Vitvitskaya YuG. [Femoflor. Urogenital infections caused by opportunistic biota in women of reproductive age (clinical and laboratory diagnostics). Manual for doctors]. Moscow: DNA technology. 2015. 30 p. [in

Russian]

13. Hruzevskiy OA., Vladymirova MP. Results of a complex bacteriological study of vaginal contents under the conditions of bacterial vaginosis. *Ach biol and med.* 2014;2:54-7.
14. Tits NU. *Encyclopedia of clinical laboratory tests.* Moscow: Labinform. 1997. 960 p.
15. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's Essential Immunology, 13th Edition.* 2016. Wiley-Blackwell, 576 p.
16. Hruzevskiy OA. Colonization resistance in vaginal dysbiosis: the state of humoral and cellular links. *Bul marine med.* 2017; 4(77):103-7.
17. Hruzevskiy OA. Colonization resistance of vaginal secretion. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9 (2): 583-95.
doi <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.39931>.
8. Vestby LK, Grønseth T, Simm R, Nesse LL. Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. *Antibiotics (Basel).* 2020 Feb 3;9(2). pii: E59.
doi: 10.3390/antibiotics9020059.
19. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214 Suppl 1:S1-5.
doi: 10.1093/infdis/jiw121.
20. Muzny CA, Taylor CM, Swords WE, Tamhane A, Chattopadhyay D, Cerca N, Schwebke JR. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2019 Sep 26; 220 (9): 1399-405.
doi: 10.1093/infdis/jiz342.
21. Hruzevskiy OA. Colonization resistance in vaginal dysbiosis: the state of humoral and cellular links. *Bul marine med.* 2017. 4(77).103-7.
22. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:273-93.
doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101317.
23. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010 Jan;30(1):10-6. doi: 10.1007/s10875-009-9357-x.
24. Lewis WG, Robinson LS, Perry J, Bick JL, Peipert JF, Allsworth JE, Lewis AL. Hydrolysis of secreted sialoglycoprotein immunoglobulin A (IgA) in ex vivo and biochemical models of bacterial vaginosis. *J Biol Chem.* 2012 Jan 13;287(3):2079-89.
doi: 10.1074/jbc.M111.278135.
25. Mavziutov AR, Bondarenko KR, Bondarenko VM. Endotoxemia and anti-endotoxin immunity in women with bacterial vaginosis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2009 Sep-Oct;(5):57-61.