

A női alsó genitális traktus mikrobiom tulajdonságai és szerepe

Marschalkó Márta dr.¹ ■ Ambrus Luca dr.^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

²Országos Onkológiai Intézet, Dermatoonkológiai Osztály, Budapest

Az *Orvosi Hetilap* alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

A hüvelyi mikrobiom fontos tényező a patogén mikroorganizmusokkal szembeni védekezésben, az egészséges hüvelyi milió fenntartásában. A hüvelyi mikrobiom összetételéről, funkciójáról, változásairól az újgenerációs szekvenálási technikák révén rendelkezünk alapvetően új, széles körű ismeretekkel. Az összefoglaló tanulmány célja a kérdés alapismereteinek összefoglalása. A hüvelyi mikrobiom az életkorral párhuzamosan változik, reproduktív korban éri el funkcionális kiteljesedését. Alkotói a reproduktív korban elsősorban *Lactobacillus* speciestek, főként *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, melyek a fiziológiás stabilitásukat biztosítják. A hüvelyi mikrobiom a szervezet többi mikrobiomjával szemben alacsony diverzitású, a diverzitás szélesedése patogén állapothoz vezet. A hagyományos, tenyésztési technikák korában is ismert volt a *Lactobacillus* szerepe a tejsavfermentálás során kialakuló savas hüvelyi pH fenntartásában és antimikrobás anyagok termelésében. A közleményben részletesen tárgyaljuk az 5 típusú, különböző bakteriális összetételű hüvelyi közösséget, összetételüket, demográfiai előfordulásukat, a típusváltásokat, a domináló flóra átmeneti változásait, annak jelentőségét, összehasonlítva a nem *Lactobacillus* dominálta, fiziológiásnak tekinthető flórával. A mikrobiomnak lényeges szerepe van a lokális nyálkahártya-immunitásban, a patogénnel szembeni védekezésben, a fiziológiás változásokkal szembeni immuntolerancia kialakításában. A bakteriális vaginosis a nem egészséges flóra domináló szerepének klasszikus példája. Bakteriális vaginosisban a *Lactobacillus*-flóra drámaian csökken, és helyét nagy diverzitású anaerob baktériumok foglalják el. Az állapot az aktuális kellemetlenségek mellett súlyos nőgyógyászati, szülészeti következményekkel járhat: meddőség, vetélés, koraszülés, chorioamnionitis, endometritis, növekszik a fogékonyság a felső genitális traktusi és húgyúti infekciók, valamint a szexuális úton terjedő fertőzések, HIV-akviráció iránt, emellett a bakteriális vaginosisban szenvedő nők HIV-vírus-átadási képessége partnerük és az újszülött számára növekedett.

Orv Hetil. 2023; 164(24): 923–930.

Kulcsszavak: mikrobiota, bakteriális vaginosis, *Lactobacillus*, tejsav

Characteristics and physiologic role of female lower genital microbiome

Vaginal microbiome is substantial in the maintenance of vaginal health and defense against pathogenic microorganisms. New techniques, including next-generation sequencing broadened our knowledge with new findings on the composition and functions of the vaginal microbiome. Improvement of laboratory techniques provides a better understanding of the diverse patterns of the vaginal microbiome in reproductive-age women and their longitudinal changes in both healthy and dysbiotic conditions. The objective of this review was to summarize the basic learning of the vaginal microbiome. In the era of traditional cultivation-dependent techniques, the role of *Lactobacilli* in maintenance of the vaginal homeostasis, in lactic acid and various antimicrobial compounds production and in genital defense has been delineated. Much of our knowledge about the healthy microbial flora comes from cultivation-independent molecular-based techniques. The vaginal microbiome alters throughout a woman's life, its function develops fully in reproductive age. Healthy vaginal flora typically shows *Lactobacillus* predominance with a pH lower than 4.5, the healthy flora is dominated by one or two species of *Lactobacillus*, predominantly *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *L. jensenii*. The review provides background on the 5 community state types of *Lactobacillus* communities, their characteristics, demographic occurrence, the type shifts, the terminal changes of the dominant bacterial communities, and the comparison of them to non-*Lactobacillus* dominated healthy microbiomes. The microbiome contributes to the local immune response of the vaginal mucous membrane, in defense to pathogens and maintenance of immunologic tolerance to physiologic changes. Bacterial vaginosis is a clinical syndrome characterized by pathologic vaginal microbiome, *Lactobacillus* community decreased in abundance and replaced by different anaerobes with

great diversity. In pregnant women, bacterial vaginosis increases the risk of miscarriage, abortion, preterm birth, chorioamnionitis and endometritis. In non-pregnant women, bacterial vaginosis is associated with an increased risk of upper genital tract and urinary tract infections. Women with bacterial vaginosis are more sensitive to sexually transmitted infections and acquisition of HIV. Women with bacterial vaginosis may transmit HIV virus to their partner and newborn.

Keywords: microbiota, bacterial vaginosis, *Lactobacillus*, lactic acid

Marschalkó M, Ambrus L. [Characteristics and physiologic role of female lower genital microbiome]. *Orv Hetil.* 2023; 164(24): 923–930.

(Beérkezett: 2023. március 2.; elfogadva: 2023. április 4.)

Rövidítések

16S rRNS= 16S riboszomális ribonukleinsav; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; H₂O₂ = hidrogén-peroxid; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; HPV = humán papillomavírus; HSV = herpes simplex vírus; IL = interleukin; MAMP = (microbe-associated molecular pattern) mikroorganizmushoz társult molekuláris mintázat; MRS = Man–Rogosa–Sharpe; NGS = (next-generation sequencing) újgenerációs szekvenálás; PAMP = (pathogen-associated molecular pattern) patogénhez társult molekuláris mintázat; PRR = (pattern recognition receptor) mintázatfelismerő receptor; SLPI = (secretory leukocyte protease inhibitor) szekretoros leukocytaproteáz-inhibitor; TLR = (toll-like receptor) toll-szerű receptor

A mikrobiota az élő mikroorganizmusok közösségét jelenti egy adott szervben, szervrendszerben, a mikrobiom a mikrobiális közösség örökítőanyagának összessége. A női alsó genitális traktusban – hüvely és ectocervix – az emberi mikrobiom speciális csoportja található, mely dinamikus változásban lévő, számtalan belső és külső tényező által befolyásolt bonyolult ökoszisztéma [1]. Alacsony diverzitású, néhány mikrobafajból, rendszerint tejsavfermentáló *Lactobacillus*okból áll, és döntően hormonális hatások befolyásolják. A szervezetben lévő többi mikrobiotával szemben a diverzitás növekedése paradox módon dysbiosishoz, patológiás állapotokhoz vezet [1, 2].

Specifikus sajátossága a humán reprodukcióban történő részvétel, a szexuális aktivitás folytán a különböző flórákkal való gyakori érintkezés, valamint alkalmazkodás az életkori sajátosságokhoz, várandóssághoz, gyermekszüléshez.

A hüvelymikrobiom-vizsgálatok száma az utóbbi években jelentősen növekedett, többezres nagyságrendben található közlemények, melyek a téma széles körű feldolgozását mutatják. Csak a leggyakoribb területeket említve: a hüvelyi mikrobiom szerepe terhességben, meddőségben, szülészeti szövődményekben, nőgyógyászati megbetegedésekben, malignus tumorokban, lokális bőr-nyálkahártya folyamatokban, genitális fertőzésekben, azok krónikussá, visszatérővé válásában, veneréás fertőzésekben, szisztémás folyamatokban. A kérdés mul-

tidiszciplináris megközelítést igényel: a nőgyógyászok mellett mikrobiológusok, urológusok, a bőrgyógyászati szakmán belül elsősorban venerológusok, a szexuális úton terjedő fertőzésekkel foglalkozók érintettek. A kérdést itt elsősorban a szexuálisan terjedő fertőzések, betegségek kiemelt szempontjából tárgyaljuk, és a jelentős nőgyógyászati, szülészeti szempontok háttérben maradnak.

A mikrobiom-vizsgálatok módszertanilag nem a hagyományos, tenyésztéses eljárásokon alapulnak. Az újgenerációs szekvenálás (next-generation sequencing – NGS) jelentősége nemcsak genetikai vizsgálatokban kiemelkedő [3], segítségével mikrobák ezreit lehet egyszerre vizsgálni, szemben a klasszikus technikákkal. A baktériumok molekuláris identifikálására a legelterjedtebben vizsgált target a 16S riboszomális ribonukleinsav gén kis riboszomá(lis) alegysége, a vizsgálatban univerzális vagy specifikus primerek használatosak. A 16S rRNS gén jelen van az összes baktériumban, konzervált és heterogén régiókat egyaránt tartalmaz, ami alkalmassá teszi baktériumok azonosítására és a filogenetikai rokonságok vizsgálatára [4–8].

A jelen összefoglaló célja a hüvelyi mikrobiom egészséges állapotának, változásainak, funkcióinak, valamint a hüvelyi mikrobiom megváltozásával járó patológiás állapotnak, a bakteriális vaginosisnak az ismertetése az irodalmi adatok alapján.

A hüvelyi mikrobiom változása az élet során

A magzat sterilén fejlődik az anyaméhben, a szülés során az anya hüvelyét kolonizáló baktériumok telepednek meg a szervezetében. Császármetszéskor az újszülöttet először kézbe vevő személy bőrmikrobáinak van lehetőségük kolonizálni az újszülöttet [9].

Gyermekkorban körülbelül 10 éves korig a petefészkek nem termelnek ösztrogént, a hüvelynyálkahártya vékony laphámmal fedett [10], a hüvelyhamban alacsony a glikogénszint, így a tejsavtermelésért felelős *Lactobacillus*ok csak kis mennyiségben vannak jelen, a savas pH nem alakul ki. A hüvelyt a pubertás előtt különböző

aerob, anaerob és bélbaktériumok kolonizálják, dominálnak a Gram-negatív anaerob baktériumok (*Veilonella*, *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*), a pH neutrális. Serdülőkorban a tüszőérés során termelődő ösztrogén hatására megvastagszik a hüvelyhám és a mucosa, hormonális hatásra megindul a glikogéntermelés a hüvely hámsejtjeiben, mely a reprodukív időszak végéig nagy mennyiségű marad [10, 11]. A domináló *Lactobacillus*-hüvelyflóra a glikogént tejsavvá fermentálja, mely jelentős tényező a hüvelyi homeostasis fenntartásában [12, 13]. Menopausában számos változás következik be, az ösztrogénszint csökkenése következtében a hüvelyhám elvékonyodik, csökken a glikogéntartalom, a hüvelyt kolonizáló *Lactobacillus*ok száma csökken, és domináns szerepüket diverz flóra [10, 14] (*Lactobacillus*ok, alfa-hemolizáló *Streptococcus*ok, élesztő, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, koaguláznegatív *Staphylococcus*ok) veszi át, ami a hüvelyváladék termelődésének csökkenéséhez és a pH emelkedéséhez vezet [12, 14].

Lactobacillusok a hüvelyi mikrobiomban, a hüvelyi mikrobiom szerepe a reprodukív korban

A reprodukív korú nőkre leginkább jellemző, savas pH-jú hüvelyflórát az itt megtelepedő *Lactobacillus*ok alakítják ki [10, 12, 15, 16]. A *Firmicutes* törzshez tartozó *Lactobacillus*ok tejsavtermelésük révén tartják fenn az egészséges, 3,5–4,5 közötti pH-jú hüvelyi miliót, amihez a tejsav elengedhetetlen fontosságú [17, 18]. A tejsavképződés a *Lactobacillus*ok glikogénbontó képességén alapul, mellyel döntő többségük rendelkezik különböző mértékben, szemben a legtöbb baktériummal. A glikogén a leváló epithelsejtekből szabadul fel a progeszteron hatására bekövetkező cytolysis következményeképpen. A glikogén és bomlástermékei elősegítik a glikogént tejsavvá fermentálni képes *Lactobacillus*ok szelekcióját [19].

1. táblázat | Hüvelyből izolált különböző *Lactobacillus* fajok tejsavtermelése [15]

Faj	Tejsavtermelés (g/l)
<i>L. acidophilus</i>	5,52
<i>L. agilis</i>	1,72
<i>L. coleohominis</i>	0,77
<i>L. crispatus</i>	1,32
<i>L. fermentum</i>	1,22
<i>L. gasseri</i>	1,35
<i>L. jensenii</i>	5,42
<i>L. johnsonii</i>	6,50
<i>L. ruminus</i>	1,22
<i>L. salivarius</i>	13,95
<i>L. vaginalis</i>	1,72

Az 1. táblázat mutatja a hüvelyben található *Lactobacillus* fajok tejsavtermelését [15].

A reprodukív korú nőkre leginkább jellemző, *Lactobacillus* speciosekből álló hüvelyflóra Döderlein-flóráként vált ismertté. 1892-ben *Albert Döderlein* publikálta, hogy egyes, a hüvelyben élő baktériumok tejsavforrásként szerepelnek, képesek gátolni *in vitro* és *in vivo* patogének növekedését [20]. 1928-ban *Stanley Thomas* a Döderlein-bacillust mint *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidodophilicus*) identifikálta, majd 1980-ban igazolták, hogy az *L. acidophilus* nem egyetlen baktériumfaj, hanem különböző *Lactobacillus*ok heterogén csoportja [21].

A *Lactobacillus*ok Gram-pozitív pálcák, több mint 120 fajuk ismert; 20-nál több fajt határoztak meg a hüvelyi mikrobiomban, de 3 vagy 4 species dominál: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* és *L. gasseri*, míg a többi faj ritkán és alacsony koncentrációban található. A reprodukív korban lévő, egészséges hüvelyflórában 1, ritkábban 2 species fordul elő („competitive exclusion”), egyénekenként azonban eltérő, hogy ez melyik faj: a leggyakrabban a fenti 4 faj (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*) valamelyike, és viszonylagos állandóság jellemzi az egyes egyének hüvelyflóráját [1, 13].

Különböző etnikai csoportokba (fehér, fekete, hispán, Észak-Amerikában élő ázsiai) tartozó, 369 reprodukív korú nő hüvelyváladékából NGS-sel 5 domináló mikrobiota-csoportot különítettek el, ezek az ún. „community state types” (közösségiösszetétel-típusok, közösségi típusok) [22]. Az első típus hüvelyváladékában az *L. crispatus* az uralkodó, a második típusban az *L. gasseri*, a harmadik típusban az *L. iners*, a negyedik típusban diverz a flóra, az ötödik típus domináns baktériuma az *L. jensenii*. A vizsgálatok alapján a mikrobioták 26,2%-a képezi az I. típust, 6,3%-a a II. típust, 34,1%-a a III. típust és 5,4%-a az V. típust [22]. A 2. táblázat mutatja a hüvelyi mikrobiota közösségi típusainak domináló baktériumfajait és azok gyakoriságát [22].

Az I-es, II-es, III-as és V-ös *Lactobacillus*-dominanciájú típusok főleg fehér és ázsiai nőkre jellemzők. A fennmaradó 27% a IV., heterogén típusba sorolható, főleg fekete és hispán nőknél figyelhető meg, a hüvelyi mikrobiota anaerob baktériumokból áll: *Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera* és *Peptoniphilus* fajok [22].

A közösségi típusok részletes jellemzői

I. típus: *L. crispatus* dominancia, mely az egészséges hüvely domináló flórája; a törzsek 95%-a termel hidrogénperoxidot (H_2O_2), a hüvelyhám adherencia- és perzisztenciakapacitása kiváló, probiotikumnak is ez a species ajánlatos.

II. típus: *L. gasseri* dominancia, szintén egészséges hüvelyi környezetet jelent.

III. típus: a hüvelyflórát az *L. iners* dominálja, amely nem képes H_2O_2 -t termelni (I. később); az ezen csoport-

ba tartozó nők hüvelyflórája instabil, átmeneti, dysbiosis kialakulására hajlamos [17]. Az *L. iners* 1999-ben vált ismertté, nem nő a *Lactobacillus*ok tenyésztésére használatos Rogosa vagy MRS agar táptalajokon, csak véres agaron. Tejsavtermelő baktérium, a leggyakrabban izolált baktérium egészséges nők hüvelyéből, és gyakran található bakteriális vaginosisban szenvedő és nem szenvedő nőkben egyaránt [23]. A bakteriális vaginosis diagnosztizált nők hüvelyében ugyan nem a *Lactobacillus*ok dominálják a flórát, azonban az *L. iners* nagy gyakorisággal található meg a betegek hüvelyváladékában [24, 25]. Ennek magyarázata lehet, hogy az *L. iners* a többi *Lactobacillus*mál jobban tud adaptálódni a polimikrobás flórához és a magasabb pH-hoz, illetve kevésbé gátolhatja a bakteriális vaginosishoz társuló anaerobokat.

IV. típus: e diverz flórájú típust főként anaerob, hagyományosan bakteriális vaginosisal társuló baktériumok uralják. Két alcsoportra osztható az alkotó baktériumok aránya szerint: mindkét alcsoportban szerény mennyiségben jelen van az *L. crispatus*, *L. iners*, valamint egyéb *Lactobacillus*ok is. A IV/A típusban kisebb mennyiségben jelen vannak még *Streptococcus*ok, *Anaerococcus*ok, *Corynebacterium*ok és *Finegoldiák*, míg a IV/B csoportban viszonylag nagy mennyiségben leletők fel az *Atopobium*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Peptoniphilus*, *Sneathia* és *Prevotella* nemzetségbe tartozó baktériumok [18, 22, 26]. Egészséges, IV. típusú flórával rendelkező nők hüvelyében nagy számban leletők fel bakteriális vaginosisal kapcsolódó baktériumok, klinikai tünetek nélkül [22]. Jelenleg nem ismert, hogy pontosan miért jár a IV. típusú hüvelyflóra egészséges hüvelyi környezettel. Valószínűsíthető, hogy az anaerob baktériumok a *Lactobacillus*ok hiányában tejsavat kezdenek termelni, így biztosítva a hüvelyflóra funkciójának épségét [27].

V. típus: az *L. jensenii* dominálja, mely az *L. crispatus*-hoz hasonlóan a „jó baktériumok” között szerepel, stabil, rezisztens hüvelyflórát alkot, orális probiotikumként alkalmazására vannak kísérletek.

Az 1. ábra a közösségi típusok *Lactobacillus* alkotóit, anyagcserespektrumuk összefüggését mutatja a hüvelyi

2. táblázat | A hüvelyi mikrobiota közösségi típusainak domináló baktériumfajai [22]

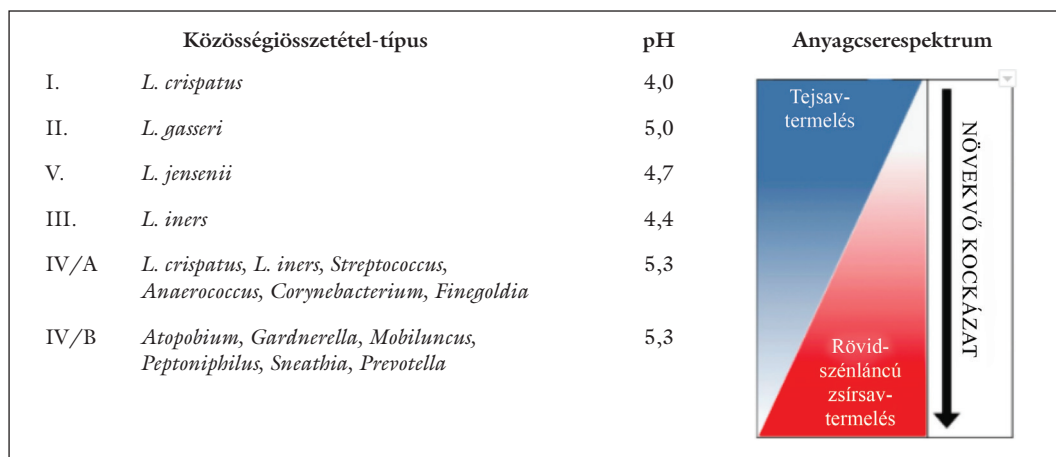
Közösségi típusok	Domináns baktériumfajok	Gyakoriság (%)
I.	<i>L. crispatus</i>	26,2
II.	<i>L. gasseri</i>	6,3
III.	<i>L. iners</i>	34,1
IV/A	<i>L. crispatus</i> , <i>L. iners</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Anaerococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Finegoldia</i>	27
IV/B	<i>Atopobium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Prevotella</i>	
V.	<i>L. jensenii</i>	5,4

flóra stabilitásával és a szexuális fertőzések és reprodukív mellékhatások kockázatával [18].

A hüvelyi mikrobiom legjelentősebb alkotói a fenti 4 *Lactobacillus* species, ezek dominálják tehát a hüvelyi baktériumközösséget a reprodukív nők 73%-ában (2. táblázat) [27, 28]. A felnőtt, reprodukív korú nők 27%-ában (IV. típus) túlnyomó többségben egyéb, valószínűleg tejsavat termelő anaerob baktériumok fordulnak elő, szerény mennyiségű *Lactobacillus* mellett. Ugyanakkor a baktériumok némelyike bakteriális vaginosisban előforduló dysbiosisban szerepel, többek között az *Atopobium*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Megasphaera*, *Dialister*, *Sneathia*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Leptotrichia*, *Aerococcus*. Vitatott, hogy ez a csoport valójában aktuálisan egészségeket jelent-e, és nem tünetmentes bakteriális vaginosis áll-e az állapot háttérében [29–32].

A normálflóra meghatározásának nehézségeit mutatják a fenti adatok, vagyis hogy egyes esetekben *Lactobacillus*ok nélkül is egészséges, „normál” a hüvelyi mikrobiom, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* és *Leptotrichia* speciestek jelenléte esetén [27, 33].

A *Lactobacillus*ok a tejsav mellett bakteriocineket és H₂O₂-t termelnek, egyes *Lactobacillus* speciestek (*L. rhamnosus*, *L. reuteri*) exogén probiotikumként gya-



1. ábra | Mikrobiális közösségek és anyagcserespektrum a hüvelyi ökoszisztémában és valószínű kapcsolatok a genitális fertőzések kockázatával [18]

korlati alkalmazásra kerültek. A bakteriocinek fehérjetermészetű, szűk spektrumú baktericid aktivitással rendelkező anyagok. A hüvelyben a szerepük a nem rezidens, vagy patogén flóra növekedésének gátlása. Az egyes *Lactobacillus*ok H₂O₂-termelése különböző: a H₂O₂-t nem termelő fajok esetén hüvelyi fertőzésekre és bakteriális vaginosisra fogékonyabb lesz a nyálkahártya. Az *L. crispatus* erősen H₂O₂-termelő, míg az *L. gasseri* törzsek között erős és gyenge H₂O₂-termelők is vannak; az *L. iners* nem képes H₂O₂-termelésre. Az újabb adatok azonban megkérdőjelezzik a H₂O₂ alapvető szerepét a kórokozók szembeli védekezésében [34–36].

A hüvelyi mikrobiom szerepe tehát: kompetitív úton az egyéb baktériumflóra kiszorítása, a tejsavfermentálás révén a savas pH fenntartása, antimikrobiális anyagok termelése és a lokális immunreakciók befolyásolása.

A hüvelyi mikrobiom változásait befolyásoló tényezők

A hüvelyi mikrobiom összetett, soktényezős jellegzetességei a vizsgálatok értékelésekor figyelembe veendő: longitudinális, kiterjedt vizsgálatokkal határozható meg a közösségi típus stabilitása, változásai, dinamizmusa.

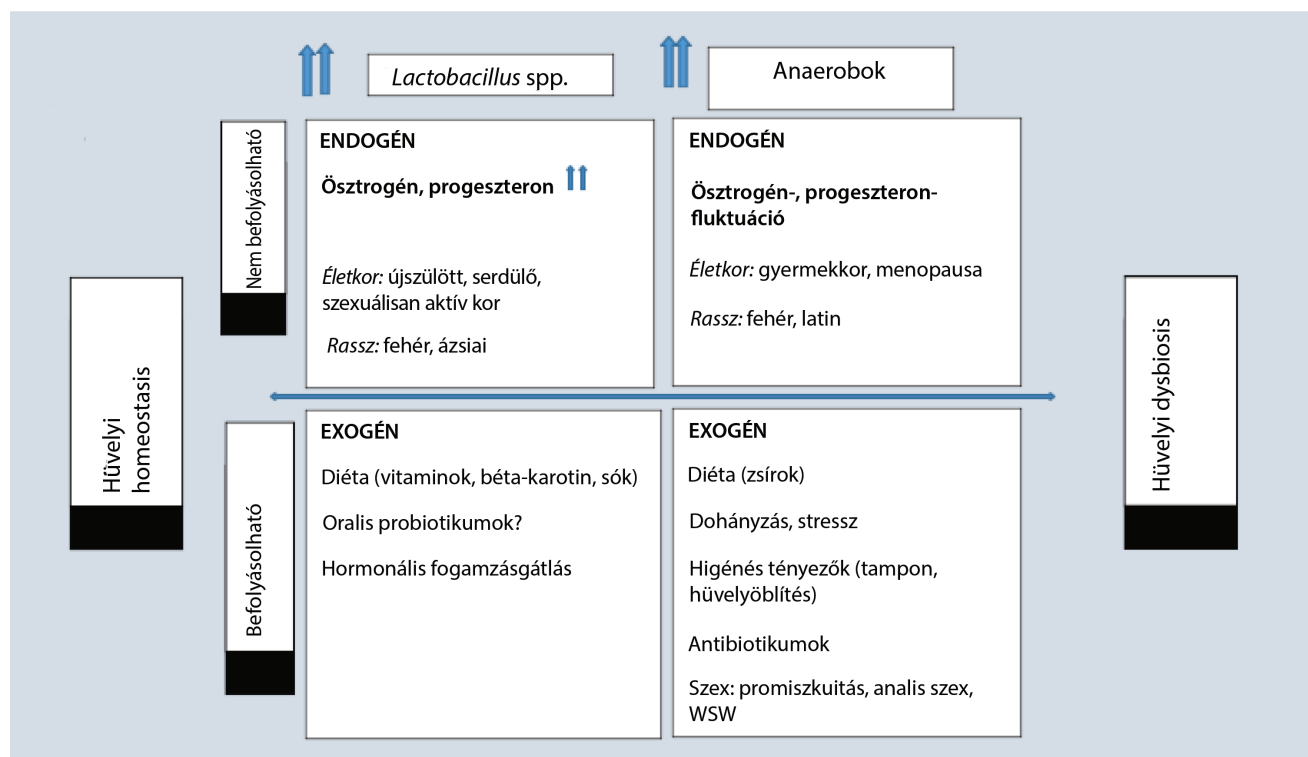
A hüvelyi mikrobiom funkcióját több endogén és exogén faktor befolyásolja (2. ábra).

Endogén tényezők: a közösségi típus (*Lactobacillus*ok dominanciája vagy hiánya), az ösztrogénszint ciklusai, a folytonosan leváló epithelsejtekből felszabaduló anyagok (progeszteron), glikogéntartalmuk és a pH változásai a menstruáció különböző fázisaiban, a cervicovaginalis váladék összetételének változásai [11, 37].

Exogén tényezők: diétás hatások, dohányzás, mikrobák, antimikrobás szerek, higiénés beavatkozások (hüvelyöblítés, tamponhasználat), szexuális aktivitás (promiszkuitás, anális szex, nők nőkkel létesített szexuális kapcsolata) [26, 39, 40].

A változást befolyásoló döntő tényezők: közösségi típus (azaz *Lactobacillus*ok jelenléte vagy hiánya), hormonális szint, menstruációs ciklus, szexuális aktivitás [26, 32, 37, 38]. A magas ösztrogénszint önmagában vagy a magas ösztrogén- és progeszteronszint együttese nagyobb stabilitással jár [26, 32, 38, 39].

Kimutatták, hogy bizonyos esetekben a hüvelyflóra típusváltásra hajlamos. Például az *L. crispatus* dominancia átalakulhat a III. típusra jellemző, *L. iners* dominálta flórává, a III. típus IV/B típusúvá, ritkán IV/A típusúvá. Az *L. gasseri* dominálta flóra stabil, relatíve ritkán vált át más típusba. A vizsgálatok szerint a változást a menstruációs ciklus és a szexuális aktivitás befolyásolja, de a baktériumösszetétel változásai ellenére a mikrobiota fő védő funkciója megmarad. Hosszú távú vizsgálatokkal megállapították, hogy a hüvelyi mikrobiom átmeneti dinami-



2. ábra

Befolyásolható és nem befolyásolható rizikófaktorok a hüvelyi homeostasis és dysbiosis kialakulásában [41]. Endogén (öröklődő) tényezők a felső négyzetekben, exogén (módosítható) tényezők az alsó négyzetekben. Bal oldali panel: pozitív hatású tényezők. Jobb oldali panel: a hüvelyi dysbiosis rizikófaktorai

WSW = nők nőkkel létesített szexuális kapcsolata

kája egyedi minden reproduktív korú nőben, egyesek relatíve stabil közösséggel rendelkeznek, míg másokban rövid, de drámai változások tapasztalhatók [14, 26, 32, 37].

A homeostasis fenntartásában lényeges szerepe van a *Lactobacillus*-flórának, mely a tejsavképzés révén a fő konzerváló faktor. Néhány tejsavtermelő baktérium konzerválja a közösségtípus-állapotot, és érthetővé teszi, hogy a közösségi összetétel változásai nem vezetnek szükségszerűen patológiás folyamathoz [22, 26, 27, 40].

A 2. ábra foglalja össze az exogén-endogén tényezőknek a mikrobiom-stabilitást vagy dysbiosist kiváltó hatását [41].

Az alsó genitális traktus védővonalai

A hüvely- és endocervix-nyálkahártya épsége az első védelmi vonalhoz tartozik, immunológiai funkciói biztosítják az immuntolerancia fenntartását, immunsejtek toborzását végzik, és funkciójukat támogatják [42].

A nyálkahártya integritása fizikai barriert képez exogén invazív mikroorganizmusokkal szemben, egyben gátolja egyéb hüvelyi mikrobák megtelepedését. Lokális szekretáló epithelsejtek termelik a nyálkahártyát borító, mucintartalmú réteget, mely viszkózus, lubrikáló, savas pH-jú. A cervicovaginalis váladék hatásos védőréteg, mikrobaellenes molekulákat (ellenanyagok, defenzinek) nagy mennyiségben tartalmaz, így megfogja az exogén organizmusokat [43, 44]. A lamina propria felső rétegei nem tartalmaznak „tight junction”-t, így permeábilisak a víz, az oldható proteinek, a vírusok, a hüvely-mikrobiota, valamint a celluláris elemek, az immunrendszer molekuláris mediátorai (CD4+ sejtek, makrofágok, citokinek) számára [45, 46]. A hüvelyi mikrobiom fő alkotórészét képező *Lactobacillus*-flóra szerepe a nyálkahártya-rezisztencia kialakításában kiemelkedő [47].

Mucosaimmunitás

Az epithelsejtek mintázatfelismerő receptorokat (PRR – pattern recognition receptor) expresszálnak, mint a „toll-like” receptorok (TLR), melyek a hozzájuk kötődő, mikroorganizmushoz vagy patogénhez társult molekuláris mintázatokat (MAMP/PAMP) felismerve a citokinek, kemokinek, antimikrobiális peptidek és egyéb immunfaktorok szekrécióját indukálják [42, 44, 48]. A patogének által kiváltott proinflammatoricus reakció szükséges a fertőzés kontrollálásához [49].

A hüvelyi mikrobiota szerepe a mucosaimmunitásban

Az alsó genitális traktus nyálkahártya-immunitásra kifejtett hatása szélesebb annál, mint egyszerűen a patogénnel szembeni immunválasz erősítése. A hüvelyi mikrobiomnak döntő szerepe van a mucosa-immunműködés

regulációjában, immunmoduláló hatással rendelkezik [50–55].

Kimutatták, hogy a *Lactobacillus* dominálta flóra esetén a gyulladásválasz hiányzik, összhangban a cervicovaginalis váladék alacsonyabb szintű proinflammatoricus citokin (IL1 α és IL8) tartalmával [51] és *L. iners* kolonizáció esetén a szekretoros leukocytaproteáz-inhibitor (SLPI) magasabb szintjével [52]. A bonyolult kölcsönhatások megismeréséhez további vizsgálatokat tartanak szükségesnek [26, 54, 55].

Összefoglalva megállapítható, hogy a hüvelyi mikrobiota a hüvelyhámval és a helyi immunrendszerrel együtt védelmi vonalat alkot a kórokozókkal szemben. A nyálkahártya hormonális változások hatása alatt áll, számos citokin- és kemokingén expresszióját, az immunoglobulin-szekréciót hormonok szabályozzák. Lényeges a szerepe az ebben a lokalizációban kiemelkedően fontos immuntolerancia fenntartásában.

A hüvelyi mikrobiom patológiás állapotokban

A hüvelyi mikrobiom szerepét fertőzésekben, dysbiotikus állapotokban, bakteriális vaginosisban, HIV-fertőzésben és egyéb, szexuális úton terjedő infekciókban, nőgyógyászati és szülészeti kórképekben vizsgálták [56], részletekbe menő ismertetésük meghaladja ezen összefoglaló kereteit.

A normál összetételű hüvelyi mikrobiom védelmet nyújt a hüvelyi fertőzésekkel szemben. A *Lactobacillus*ok hiánya vagy erős számszerű csökkenése esetén bakteriális vaginosis vagy aerob vaginitis alakulhat ki. Aerob vaginitisben a *Lactobacillus*-flóra helyét aerob, fakultatív patogének veszik át, mint *Escherichia coli*, *Staphylococcus* speciesek, B-csoportú *Streptococcus*.

A bakteriális vaginosis polimikrobás klinikai szindróma, amelynél a tejsavtermelő *Lactobacillus*ok helyett anaerob baktériumok találhatók nagy koncentrációban és sokféleségben, mint *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *G. vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Atopobium vaginae*, *Eggerthella*-like baktériumok [1, 57, 58]. Az anaerobok olyan, a nyálkahártyára káros anyagokat termelnek, mint a poliaminok, és proinflammatoricus citokinek felszabadulását okozzák. Klinikai tünete lehet a hüvelyi diszkomfortérzet és a kellemetlen szagú, bő hüvelyfolyás. A folyamat elsősorban a társuló következmények miatt nagy jelentőségű, ezek részben a fogamzóképeséggel, várandóssággal, szüléssel, részben egyéb fertőzésekre való fokozott hajlammal függenek össze.

A bakteriális vaginosis még tünetmentes állapotban is hajlamosít súlyos nőgyógyászati szövődményekre, kismedencei gyulladásra, tubaeredetű meddőségre, húgyúti fertőzésre. A terhességi szövődmények, vetélés, koraszülés, magzati károsodások, postpartum endometritis előfordulása is gyakoribb [2].

A bakteriális vaginosisban szenvedő nők fogékonyabbnak bizonyultak a szexuális úton terjedő fertőzésekre is: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* és *Trichomonas vaginalis*, valamint HSV1, HSV2, HPV, HIV. Emellett a krónikus gyulladás az epithelium integritását károsítja, a HIV-célsejtek toborzásához, könnyebb megfertőződéshez vezet, és így a bakteriális vaginosisban szenvedő nők esetében a HIV átadása a partnernek vagy az újszülöttnél kb. a háromszorosára növekedett [2, 59, 60].

Következtetés

A hüvelyi mikrobiom a genitális traktus zavartalan működését biztosító szerepet játszik, szoros együttműködésben a lokális immunrendszerrel. Az új laboratóriumi technikák alkalmazása révén vált lehetővé a hüvelyi mikrobiom összetételének megismerése, változásainak követése és az ezeket befolyásoló tényezők feltárása. Döntő szerepük a *Lactobacillus*oknak van (elsősorban *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*), melyek egyéb antimikrobás hatásaikkal mellett a savas hüvelyi pH-t biztosítják, tejsavfermentáló képességük révén. A glikogéntartalom kialakulásában az ösztrogének szerepe döntő. A dysbiotikus hüvelyi mikrobiom, az egészséges hüvelyi mikrobiom megváltozása kedvezőtlen hatású a reproduktív folyamatokra és a lokális fertőzésekre, a szexuális úton terjedő fertőzésekre.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka nem részesült anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: M. M.: Konceptió, a közlemény írása, irányítás, szerkesztés. A. L.: Anyaggyűjtés, irodalomkutatás, részfejezetek megírása, adatok ellenőrzése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011; 118: 533–549.
- [2] Chen X, Lu Y, Chen T, et al. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 1–15.
- [3] Menyhárt O, Gyórfy B, Szabó A. Diagnosis of genetic disorders in childhood with next-generation sequencing. [Gyermekekori genetikai rendellenességek diagnosztikája újgenerációs szekvenálással.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 2027–2040. [Hungarian]
- [4] Malla MA, Dubey A, Kumar A, et al. Exploring the human microbiome: the potential future role of next-generation sequencing in disease diagnosis and treatment. *Front Immunol.* 2019; 9: 1–23.
- [5] Barna I, Nyúl D, Szentes T, et al. Review of the relation between gut microbiome, metabolic disease and hypertension. [A bélmikrobiom, a metabolikus betegségek és a hipertónia kapcsolatának irodalmi áttekintése.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 346–351. [Hungarian]
- [6] Fekete S, Szabó D, Tamás L, et al. The role of the microbiome in otorhinolaryngology. [A mikrobiom szerepe a fül-orr-gégészetben.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1533–1541. [Hungarian]
- [7] Oláh Cs, Váradi M, Horváth O, et al. Oncological relevance of gut and urine microbiomes. [A bél- és vizelet mikrobiom-összetételének onkológiai vonatkozásai.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 579–586. [Hungarian]
- [8] Szabó D. Peculiarities of microbiome testing. [A mikrobiom vizsgálatának sajátosságai]. Medical Online, May 4, 2016. Available from: http://medicalonline.hu/tudomany/cikk/a_mikrobiom_vizsgalatanak_sajatossagai [accessed: October 11, 2020]. [Hungarian]
- [9] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 11971–11975.
- [10] Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 273: 195–202.
- [11] Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 901–907.
- [12] Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020; 19: 1–19.
- [13] Mendling W. Normal and abnormal vaginal microbiota. *Laboratoriums Medizin* 2016; 40: 239–246.
- [14] Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014; 21: 450–458.
- [15] Gil NE, Martinez RC, Gomes BC, et al. Vaginal *Lactobacilli* as potential probiotics against *Candida* spp. *Braz J Microbiol.* 2010; 41: 6–14.
- [16] O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbial lactic acid when *Lactobacilli* dominate the microbiota. *PLoS ONE* 2013; 8: 1–8.
- [17] Amabebe E, Anumba DO. The vaginal microenvironment: the physiologic role of *Lactobacilli*. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 1–11.
- [18] Aldunate M, Srbinovski D, Hearps AC, et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol.* 2015; 6: 1–23.
- [19] Spear GT, French AL, Gilbert D, et al. Human α -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *J Infect Dis.* 2014; 210: 1019–1028.
- [20] Döderlein A. The vaginal secretion and its importance for puerperal fever. [Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber.] *Zentbl Bakteriol Microbiol Hyg.* 1892; 11: 699. [German] Cit: Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011; 118: 533–549.
- [21] Lauer E, Kandler O. *Lactobacillus gasseri* sp. nov., a new species of the subgenus *Thermobacterium*. *Zentbl Bakteriol.: I. Abt Originale C: Allgemeine, angewandte und ökologische Mikrobiologie* 1980; 1: 75–78.
- [22] Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(Suppl 1): 4680–4687.
- [23] Borgdorff H, Armstrong SD, Tytgat HL, et al. Unique insights in the cervicovaginal *Lactobacillus iners* and *L. crispatus* proteomes and their associations with microbiota dysbiosis. *PLoS ONE* 2016; 11: 1–14.
- [24] Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, et al. Prevalence and distribution of *Gardnerella vaginalis* subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 2–9.

- [25] Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H, et al. Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 1–20.
- [26] Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 1–21.
- [27] Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology* 2004; 150: 2565–2573.
- [28] Yoshimura K, Morotomi N, Fukuda K, et al. Intravaginal microbial flora by the 16S rRNA gene sequencing. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205: 235.e1–e9.
- [29] Ravel J, Brotman RM, Gajer P, et al. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome* 2013; 1: 1–6.
- [30] Kim TK, Thomas SM, Ho M, et al. Heterogeneity of vaginal microbial communities within individuals. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 1181–1189.
- [31] Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ, et al. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009; 22: 11–18.
- [32] Jespers V, Menten J, Smet H, et al. Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. *BMC Microbiol.* 2012; 12: 1–10.
- [33] Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS ONE* 2012; 7: 1–15.
- [34] O’Hanlon DE, Lanier BR, Moench TR, et al. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal *Lactobacilli*. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 1–8.
- [35] O’Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 1–8.
- [36] Gong Z, Luna Y, Yu P, et al. *Lactobacilli* inactivate *Chlamydia trachomatis* through lactic acid but not H₂O₂. *PLoS ONE* 2014; 9: 1–12.
- [37] Santiago GL, Cools P, Verstraelen H, et al. Longitudinal study of the dynamics of vaginal microflora during two consecutive menstrual cycles. *PLoS ONE* 2011; 6: 1–11.
- [38] Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS ONE* 2010; 5: 1–8.
- [39] Hickey RJ, Abdo Z, Zhou X, et al. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG* 2013; 120: 695–704.
- [40] Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC. New findings about vaginal bacterial flora. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56: 370–374.
- [41] Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, et al. Reviewing the composition of vaginal microbiota: inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis. *Nutrients* 2020; 12: 1–30.
- [42] Fichorova RN, Anderson DJ. Differential expression of immunobiological mediators by immortalized human cervical and vaginal epithelial cells. *Biol Reprod.* 1999; 60: 508–514.
- [43] Carias AM, McCoombe S, McRaven M, et al. Defining the interaction of HIV-1 with the mucosal barriers of the female reproductive tract. *J Virol.* 2013; 87: 11388–11400.
- [44] Kaushic C. HIV-1 infection in the female reproductive tract: role of interactions between HIV-1 and genital epithelial cells. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 65: 253–260.
- [45] Blaskewicz CD, Pudney J, Anderson DJ. Structure and function of intercellular junctions in human cervical and vaginal mucosal epithelia. *Biol Reprod.* 2011; 85: 97–104.
- [46] 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; 71: 618–623.
- [47] Boris S, Suárez JE, Vázquez F, et al. Adherence of human vaginal *Lactobacilli* to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun.* 1998; 66: 1985–1989.
- [48] Herbst-Kralovetz MM, Quayle AJ, Ficarra M, et al. Quantification and comparison of toll-like receptor expression and responsiveness in primary and immortalized human female lower genital tract epithelia. *Am J Reprod Immunol.* 2008; 59: 212–224.
- [49] Sandler NG, Bosinger SE, Estes JD, et al. Type I interferon responses in rhesus macaques prevent SIV infection and slow disease progression. *Nature* 2014; 511: 601–605.
- [50] Al-Mushrif S, Eley A, Jones BM. Inhibition of chemotaxis by organic acids from anaerobes may prevent a purulent response in bacterial vaginosis. *J Med Microbiol.* 2000; 49: 1023–1030.
- [51] Sakai M, Ishiyama A, Tabata M, et al. Relationship between cervical mucus interleukin-8 concentrations and vaginal bacteria in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2004; 52: 106–112.
- [52] Nikolaitchouk N, Andersch B, Falsen E, et al. The lower genital tract microbiota in relation to cytokine-, SLPI- and endotoxin levels: application of checkerboard DNA-DNA hybridization (CDH). *APMIS* 2008; 116: 263–277.
- [53] Kyongo JK, Jespers V, Goovaerts O, et al. Searching for lower female genital tract soluble and cellular biomarkers: defining levels and predictors in a cohort of healthy Caucasian women. *PLoS ONE* 2012; 7: 1–12.
- [54] Rose WA 2nd, McGowin CL, Spagnuolo RA, et al. Commensal bacteria modulate innate immune responses of vaginal epithelial cell multilayer cultures. *PLoS ONE* 2012; 7: 1–11.
- [55] Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *J Infect Dis.* 2014; 209: 1989–1999.
- [56] Emődy L. Microbial pathogenicity and virulence: definitions, parables and molecular aspects. [A mikroorganizmusok patogénitása és virulenciája: definíciók, példázatok és molekuláris háttérismertek.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1991–1999. [Hungarian]
- [57] Spiegel CA, Amsel R, Eschenbach D, et al. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. *N Engl J Med.* 1980; 303: 601–607.
- [58] Ling Z, Kong J, Liu F, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics* 2010; 11: 1–16.
- [59] Nazli A, Chan O, Dobson-Belaire WN, et al. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog.* 2010; 6: 1–20.
- [60] Petrova MI, van den Broek M, Balzarini J, et al. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2013; 37: 762–792.

(Ambrus Luca dr.,
Budapest, Ráth György u. 7–9., 1122
e-mail: ambrus.luca18@gmail.com

Marschalkó Márta dr.,
Budapest, Mária u. 41., 1085
e-mail: marta.marschalko@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)