

МИКРОБИОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ: КЛЮЧЕВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ КОРРЕКЦИИ

Э.Г. Оганесян^{1*}, А.С. Жук^{1,2}, В.В. Венчакова¹, Ю.В. Долго-Сабурова¹,
О.Н. Жорж¹, Ф.-М. Чжан³, Н.В. Васильева¹, А.Е. Тараскина¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской микологии имени П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28; *эл. почта: ellina.oganesyan@gmail.com

²Институт прикладных компьютерных наук, Университет ИТМО, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, 49А

³Harbin Medical University, 157 Baojian Road, Harbin, 150081 China

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК) — одна из наиболее сложных форм урогенитальной инфекции по совокупности клинической нагрузки, влиянию на качество жизни и трудности профилактики рецидивов. Цель исследования состояла в комплексной характеристике таксономического состава и функционального потенциала вагинального микробиома, ассоциированного с РВВК. В исследование по типу “случай-контроль” были включены пациентки с РВВК и условно здоровые женщины. Анализ вагинальных образцов выполняли методом панорамного метагеномного секвенирования с последующей таксономической и функциональной аннотацией микробиома с использованием контроля качества данных, таксономической классификации (Kraken2, MetaPhlAn4) и функциональной аннотации (HUMAnN 3.9). На уровне структуры сообщества микробиом РВВК характеризовался выраженной межиндивидуальной вариабельностью и не представлял собой единую конфигурацию микробиоты. Таксономический профиль микробиома при РВВК отличался повышенной представленностью *Lactobacillus iners* и анаэробных таксонов (*Prevotella bivia*, *Dialister microaerophilus*), формирующих компактное “ядро” межгрупповых различий. Функциональный анализ выявил ограниченный, но воспроизводимый набор метаболических путей, ассоциированных с РВВК, включая пути пуринового метаболизма, центрального углеводного обмена, биосинтеза кофакторов и компонентов клеточной стенки. РВВК ассоциирован не только с изменениями таксономического состава микробиоты, но и с устойчивой перестройкой её функционального потенциала. Выявленные сдвиги в паттернах метаболических путей отражают переход вагинального микробного сообщества к альтернативному функциональному состоянию, что подчёркивает необходимость разработки новых терапевтических стратегий альтернативных традиционным подходам с использованием противогрибковых лекарственных средств.

Ключевые слова: вагинальный микробиом; рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз; метагеномика; панорамное секвенирование

DOI: 10.18097/PBMC1644

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота человека — сложный динамичный симбиоз разнообразных бактерий, архей, вирусов и грибов — участвует как в метаболизме биомолекул (липидов, углеводов и белков), так и в производстве вторичных метаболитов, в том числе критических для организма человека, и играет важную роль в поддержании гомеостаза макроорганизма [1–3]. Вагинально-цервикальный микробиом составляет около 9% от общей микробиоты человека и определяет репродуктивное здоровье женщины, включая предрасположенность к преждевременным родам и развитие инфекционных патологий [4–7]. Он уникален тем, что менее разнообразный состав с доминированием бактерий семейства *Lactobacillaceae* ассоциирован с поддержанием гомеостатического баланса путём подавления роста и адгезии других микроорганизмов и физиологической противовоспалительной среды (посредством производства секретлируемых метаболитов: молочной

кислоты, биосурфактантов, бактериоцинов, H₂O₂). Дисбиоз влагалища ассоциирован с увеличением видового разнообразия за счёт факультативных анаэробов, таких как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, стимулирующих продукцию провоспалительных цитокинов [8–10]. Важно отметить, что изменения в составе микробиома влагалища тесно связаны и коррелируют с транскрипцией генов, участвующих в молекулярном механизме воспаления и активации нейтрофилов слизистой оболочки влагалища, индуцируя перепрограммирование врождённых иммунных ответов [11, 12].

Грибы рода *Candida* являются частью резидентной микробиоты человека, асимптоматически присутствуя в урогенитальном тракте здоровых женщин в 30–98% случаев [13]. Однако у 75% женщин репродуктивного возраста хотя бы раз в жизни дрожжевые грибы могут вызывать острый инфекционный процесс — спорадический вульвовагинальный кандидоз (ВВК). Его развитие



© 2026 Коллектив авторов. Лицензиат ИБМХ, Москва. Статья открытого доступа, распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY-SA 4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

обусловлено различными факторами риска, включая применение антибиотиков и контрацептивов, новых сексуальных партнеров, аллергические реакции на антигены грибов [14, 15]. В 8–10% случаев ВВК принимает идиопатическую рецидивирующую форму (РВВК) (≥ 4 эпизодов в год), трудно поддающуюся лечению [16, 17].

Если для лечения спорадического ВВК в 90% случаев достаточно однократного приёма перорального флуконазола, то при рецидивирующем течении заболевания, согласно клиническим рекомендациям [18], предписывается продолжительный приём противогрибковых лекарственных средств (ПГЛС). Однако поддерживающая терапия флуконазолом в течение 6 месяцев негативно влияет на разнообразие микробиоты как репродуктивных органов женщины, так и желудочно-кишечного тракта, приводит к развитию лекарственной резистентности у грибкового патогена и сопровождается различными побочными эффектами, не приводя в большинстве случаев к полному излечению [19].

Согласно современным представлениям, РВВК — сложное, мультифакторное заболевание, в основе которого лежит комплекс взаимосвязанных факторов, таких как дисрегуляция мукозального иммунного ответа влагалища, приобретение вирулентных свойств ранее непатогенным комменсалом — дрожжевым грибом — и нарушение экологии влагалищного микробиома [13]. Связь РВВК с бактериальным компонентом микробиома долгое время оставалась неоднозначной. Так, в исследовании Zhou и соавт. (на основе 16S-секвенирования) не было выявлено выражено “аномальных” бактериальных сообществ у женщин с частыми эпизодами ВВК, что указывало на отсутствие грубых таксономических сдвигов [20]. При РВВК дисфункции вагинальной микробиоты связывают не столько снижение общего количества *Lactobacillus* [21], но и с изменением их видового состава: различные виды лактобацилл могут как усиливать, так и подавлять рост *Candida* [10, 22]. В ряде работ показано, что при РВВК чаще отмечают снижение “здоровье-ассоциированных” лактобацилл (например, *Lactobacillus crispatus*) и относительное увеличение *Lactobacillus iners*, присутствие которого нередко трактуют как маркер нестабильного, переходного состояния микробиома и/или дисбиоза [13, 23].

С развитием омиксных подходов стало очевидно, что для понимания защитного потенциала микробиома в отношении инфицирования *Candida* важны не только таксоны, определяемые по маркерным генам, но и функциональные характеристики микробного сообщества: метаболические пути, потенциал адаптации к микроокружению (например, генетические варианты, связанные с утилизацией субстратов, устойчивостью к кислой среде, окислительному стрессу, антимикробным соединениям и др.), а также метаболиты микросреды, способные влиять на рост, вирулентность *Candida albicans* и локальный иммунный гомеостаз. Обобщая данные последних лет, Delavy и соавт. подчёркивают, что сочетание метагеномики и метаболомики позволяет выявлять

бактериальные виды и метаболические факторы, которые могут ограничивать или, наоборот, поддерживать колонизацию *C. albicans* в различных нишах, включая вагинальную [24].

В этом контексте панорамный (shotgun) метагеномный анализ становится ключевым инструментом, поскольку, в отличие от ампликонного секвенирования 16S/ITS, позволяет одновременно описывать весь спектр организмов в образце с более высокой таксономической детализацией, а также с оценкой функционального потенциала сообществ и выявлять тонкие сдвиги, которые могут быть “невидимы” при более грубых методах типирования [25]. Несмотря на появление таких работ [26], в отношении РВВК они единичные и не позволяют ответить на все поставленные вопросы.

В настоящее время во всём мире пересматривают лечение инфекционных патологий, вызванных комменсалами человека, с целью снижения негативного влияния противомикробных препаратов на состав и разнообразие микроорганизмов репродуктивных органов женщин. В этом аспекте активно обсуждают терапевтические подходы к лечению РВВК, направленные на восстановление нормальной микроэкологии влагалища, нарушенной инфекционным процессом, и предотвращение рецидивов [27], в том числе разработку принципиально новых алгоритмов терапии на основе изучения микроэволюционных процессов, запускающих переход комменсала к патогену, факторов транслокации биомов, молекулярных механизмов взаимодействия между его отдельными представителями и местным иммунным ответом.

Целью настоящей работы была комплексная характеристика вагинального микробиома, ассоциированного с РВВК, на основе панорамного метагеномного подхода с оценкой как таксономического состава, так и функционального потенциала микробного сообщества для определения воспроизводимых паттернов, ассоциированных с рецидивирующим течением, и потенциальных мишеней коррекции.

МЕТОДИКА

Дизайн исследования.

Сбор биологического материала

В ходе проведённого одноцентрового сравнительного исследования по типу “случай-контроль” всего была обследована 101 женщина репродуктивного возраста (25–45 лет) (с подозрением на РВВК ($n = 51$) и условно здоровые — претенденты на включение в группу контроля ($n = 50$)), обратившиеся в НИИ медицинской микологии имени П.Н. Кашкина за амбулаторной помощью с июля 2024 г. по октябрь 2025 г.

РВВК диагностировали на основании следующих критериев: наличие у пациентов ≥ 4 эпизодов заболевания в течение года, отсутствие ответа на первоначальную противогрибковую терапию, наличие дрожжевых грибов при микроскопическом исследовании и посеве (более 10^5 КОЕ/тампон).

МИКРОБИОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РВБК: КЛЮЧЕВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Коморбидная форма вульвовагинита с преобладанием бактериальной биоты над грибковой и РВБК, вызванный грибами *Candida pop-albicans*, выступали критериями исключения. В контрольную группу вошли здоровые небеременные женщины без признаков воспаления и вагинальных инфекций любой этиологии со значением рН влагалища не более 4,8. Также критериями исключения для двух групп были: беременность, приём гормональных контрацептивов, тяжёлая эндокринная патология, в том числе в сочетании с выраженными нарушениями менструальной функции (синдром поликистозных яичников (СПКЯ), другие нейроэндокринные синдромы), наличие инфекций, передаваемых половым путём.

Диагноз РВБК и отбор в группу контроля проводили на основании следующих исследований: (1) микроскопия с оценкой по шкале Ньюджента; (2) культуральное микологическое и бактериологическое исследование (посев на микро- и бактериобиоту, видовая идентификация бактерий семейства *Lactobacillaceae* и грибов, определение чувствительности грибкового патогена к противогрибковым лекарственным средствам (ПГЛС)); (3) молекулярно-биологическое исследование (методом ПЦР) микробиома влагалища («Фемофлор-16»). Блок-схема алгоритма формирования исследуемых групп представлена на рисунке 1.

Отбор вагинальных мазков для метагеномного исследования осуществляли с использованием стерильных одноразовых тампонов. Забор материала проводили путём мягких вращательных движений по латеральным стенкам влагалища с целью минимальной травматизации слизистой оболочки и обеспечения репрезентативного сбора микробиоты. После отбора тампоны элюировали в фосфатно-солевой буфер. Полученные образцы хранили при температуре -80°C до момента выделения нуклеиновых кислот.

Выделение ДНК

Выделение суммарной микробной ДНК выполняли с использованием коммерческого набора QIAamp DNA Microbiome Kit («Qiagen», Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Данный протокол включает этапы селективного лизиса эукариотических клеток и деградации ДНК-хозяина, что обеспечивает обогащение микробной фракции и повышает чувствительность последующего молекулярного анализа.

Концентрацию двуцепочечной ДНК определяли флуориметрическим методом с использованием флуориметра Qubit Fluorometer («Thermo Fisher», США) и набора реагентов Qubit dsDNA HS Assay Kit («Thermo Fisher»). Оценку чистоты и возможного присутствия ингибиторов проводили спектрофотометрически путём измерения соотношений оптической плотности A260/280 и A260/230.

Подготовка библиотек и секвенирование

Подготовку библиотек для панорамного метагеномного секвенирования осуществляли с использованием набора Illumina DNA Prep («Illumina», США) в соответствии с инструкциями производителя. Фрагментацию ДНК и одновременное присоединение адаптерных последовательностей выполняли методом тагментации на магнитных частицах с применением связанного с носителем транспозома (bead-linked transposome, BLT). После этапа тагментации проводили ограниченную количественную ПЦР для амплификации библиотек с одновременным введением адаптеров, содержащих уникальные двойные индексы, что позволяло минимизировать риск перекрёстной контаминации и ошибок демультимплексирования. Полученные библиотеки очищали и нормализовали в соответствии со стандартным протоколом набора.

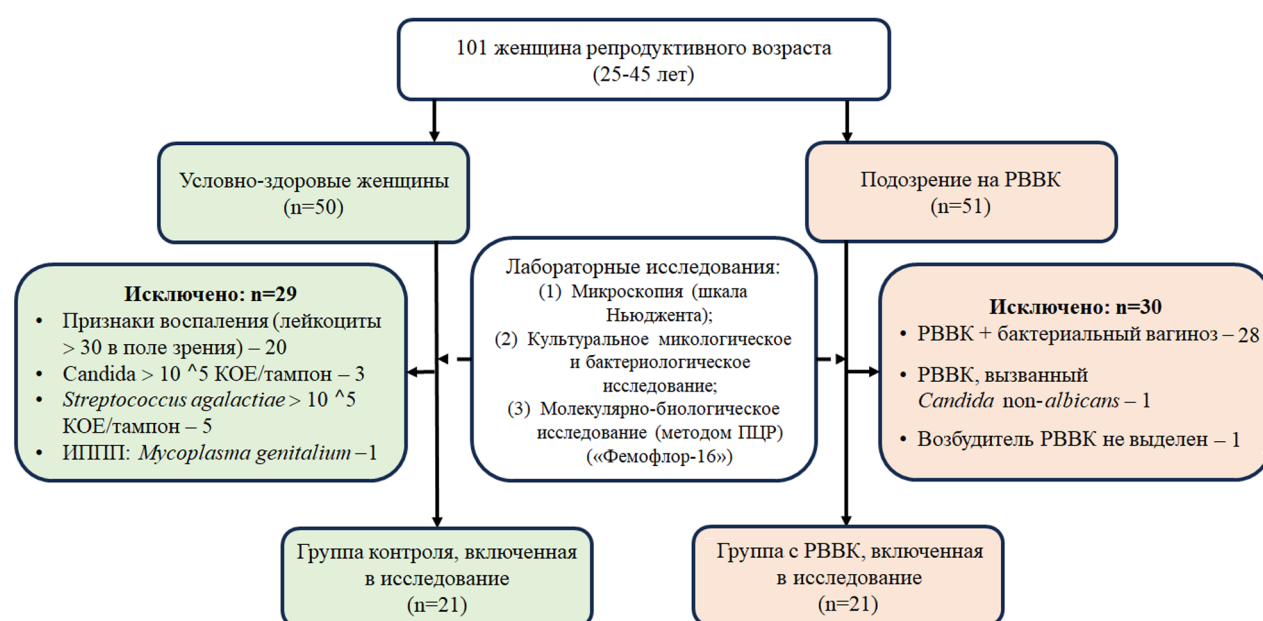


Рисунок 1. Блок-схема алгоритма формирования исследуемых групп.

Индексированные библиотеки количественно выравнивали по концентрации, объединяли эквимольно и формировали единый пул, который использовали для секвенирования в режиме парного чтения (paired-end) с длиной чтений 2×150 пар оснований на платформе Illumina NextSeq 550.

Биоинформатический анализ

Анализ качества коротких прочтений проводили с помощью программы FastQC (v. 0.11.9) [28]. Очистку данных от адаптерных последовательностей или низкокачественных нуклеотидов выполняли с использованием fastp (v. 0.23.2) [29]. Для очистки микробиомных данных от последовательностей человека использовали KneadData v. 0.12.4 [30]. Перед расчётом альфа-разнообразия чтения, классифицированные как *Homo sapiens*, удалили, поскольку они не относятся к микробиому и могут исказить индекс Шеннона за счёт искусственного увеличения “видового” состава. Все сравнения между выполнением операций по данным после унифицированной фильтрации хозяина. Для контроля возможного уровня хозяйских чтений по метрикам разнообразия дополнительно рассчитывали индекс Шеннона на нефильтрованных данных.

Для всесторонней характеристики таксономического состава микробных сообществ использовали два комплементарных подхода, основанных на различных принципах классификации: Kraken2 [31] (k-mer-based) и MetaPhlan4 [32] (marker-gene-based). Комбинация двух подходов позволяет минимизировать ограничения каждого метода в отдельности и получить более полную и надёжную картину таксономического состава исследуемых проб. Анализ различий в таксономической структуре микробиома на уровне видов между группами пациентов и

контрольной группой здоровых доноров проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни с поправкой на множественность сравнений по методу Бенджамини-Хохберга (False Discovery Rate, FDR). Функциональное профилирование вагинального микробиома выполняли с использованием HUMAnN 3.9 [33].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая и демографическая характеристика основной и контрольной групп

По итогам исследования в группу с РВБК была включена 21 пациентка с установленным диагнозом РВБК, в контрольную группу — 21 условно здоровая женщина. 59 женщин были исключены из исследования как не отвечающие критериям включения.

Клинические и демографические характеристики суммированы в таблице 1. Для группы РВБК дополнительно оценивали клинические параметры течения заболевания: средняя длительность заболевания и частота рецидивов. Изученные показатели были сопоставимы между группами, статистически достоверных различий с использованием критериев: теста Стьюдента (*t*-критерий), Хи-квадрата Пирсона и точного теста Фишера для различных показателей не наблюдалось ($p \geq 0,05$).

У всех пациенток с РВБК, включённых в исследование, в анамнезе — противогрибковая терапия по стандартной схеме. Основные препараты — триазолы системного действия и локальные азоловые антимикотики (клотримазол, миконазол, сертоконазол, кетоконазол). Также в ходе лечения применяли антисептики, комбинированные антимикробные препараты местного действия, системные антибиотики и пробиотики.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп РВБК и контроля

Характеристика	Пациенты с РВБК (n = 21)	Условно здоровые женщины (n = 21)	Значение <i>p</i>
Возраст (лет) [диапазон]	32,2±6,1 [25–44]	31,6±6,0 [25–43]	0,724
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м ²)	20,9±3,47	22,7±4,2	0,124
Курение (кол-во)	6/21	7/21	1,000
Возраст менархе (лет) [разброс]	13,4±1,33 [11–16]	12,8±1,44 [10–16]	0,154
Продолжительность менструального цикла	29,0±2,6	28,4±2,6	0,314
Продолжительность кровотечений	5,6±1,12	5,3±0,99	0,295
Беременность в анамнезе (количество женщин)	11/21	9/21	0,758
Количество рожениц	6/21	9/21	0,520
Постоянный половой партнёр	17/21	18/21	1,000
pH влагалища [диапазон]	5,6±0,46 [5,0–6,0]	4,5±0,23 [4,2–4,8]	< 0,0001
Длительность заболевания, лет	5,2±4,38	не применимо	—
Рецидивы в год	9,0±2,76	не применимо	—

Примечание: количественные данные представлены как M ± SD (среднее ± стандартное отклонение).

МИКРОБИОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РВБК: КЛЮЧЕВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Структура микробного сообщества в группах РВБК и контроля

Структуру вагинального микробиома в группах РВБК и контроля оценивали по индексу Шеннона — интегральной метрике, учитывающей таксономическое разнообразие и распределение долей таксонов в образце. Уже на этом уровне видно, что в обеих группах присутствует широкий разброс значений, а различия между группами по общей картине распределений носят умеренный характер (рис. 2А).

После исключения чтений *Homo sapiens* медиана индекса Шеннона в контроле составляла около ~0,45, а в группе РВБК — около ~0,40 при близких средних значениях (рис. 2А). В обеих группах встречались образцы с крайне низкими значениями (~0,05–0,15), что отражает преобладание одного таксона в образце. При этом в группе РВБК отмечалась подгруппа образцов с более высокими

значениями индекса Шеннона (до ~1,16), в результате чего диапазон вариации в РВБК был шире, чем в контроле (до ~0,89) (рис. 2А).

Представление индивидуальных значений индекса Шеннона по каждому образцу (после удаления *Homo sapiens*) демонстрирует, что группа РВБК включает как образцы с выраженным доминантным таксоном, так и образцы с более высоким разнообразием (рис. 2В). Следовательно, на уровне показателей структуры сообщества РВБК проявляется не как единая конфигурация микробиоты, а как набор разных микробных состояний, объединённых клиническим фенотипом.

Дополнительно показано, что включение *Homo sapiens* в расчёт метрик приводит к систематическому увеличению значений индекса Шеннона в обеих группах и расширяет верхний диапазон (рис. 2Б). Поэтому основные результаты

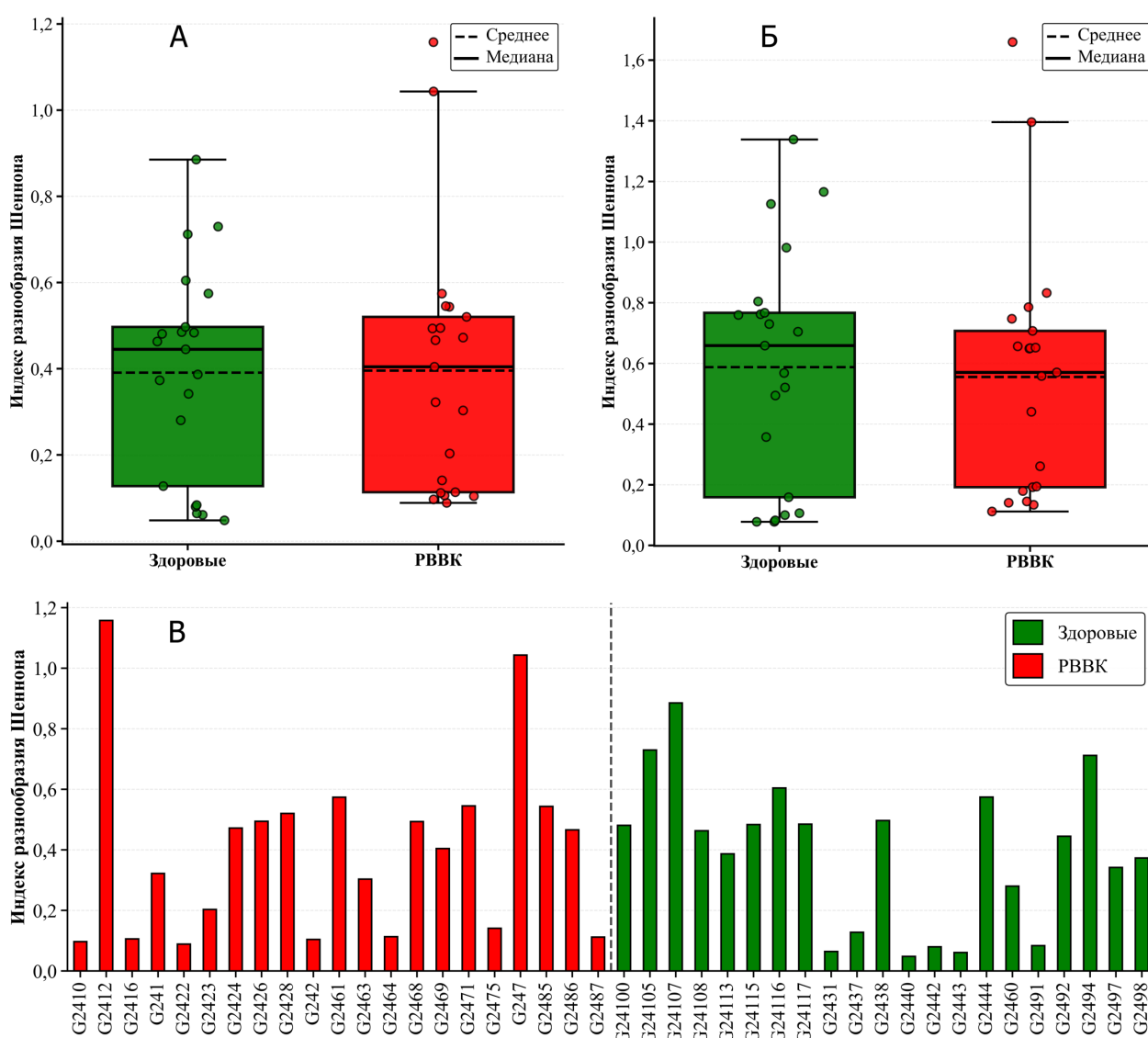


Рисунок 2. А. Сравнение α -разнообразия микробного сообщества между группами “РВБК” и “Здоровые” по индексу Шеннона при исключении последовательностей *Homo sapiens*. Б. Сравнение α -разнообразия микробного сообщества между группами “РВБК” и “Здоровые” по индексу Шеннона при включении последовательностей *Homo sapiens*. В. Индекс Шеннона для каждого образца в группах “РВБК” и “Здоровые” при исключении последовательностей *Homo sapiens*.

представлены для данных после фильтрации чтений хозяина (рис. 2А,В), а анализ без удаления *H. sapiens* рассматривается как контроль влияния преобработки (рис. 2Б).

Таксономический профиль вагинального микробиома при РВБК

На уровне видов вагинальный микробиом обеих групп сохранял характерную “лактобациллярную” архитектуру: основную долю сигнала формировали представители рода *Lactobacillus* (рис. 3). При этом межгрупповые различия затрагивали как доминантный таксон, так и вовлечённость анаэробного компонента. В обеих когортах ведущим видом оставался *L. iners*, однако в группе РВБК его средняя представленность была выше, тогда как в контроле относительно более выражен вклад видов, ассоциируемых со стабильной лактобациллярной доминантой, включая *L. crispatus* и *Lactobacillus jensenii* (рис. 3).

На этом фоне группа РВБК характеризовалась повышенной представленностью таксонов, типичных для анаэроб-обогащённых вагинальных сообществ, включая *Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessea vaginae* и представителей рода *Prevotella* (в том числе *Prevotella bivia*) (рис. 3).

После поправки на множественные сравнения был выявлен ограниченный набор таксонов, различавшихся между группами на статистически значимом уровне (FDR < 0,05) (рис. 4). К ним относились *C. albicans*, *P. bivia*, *L. iners* и *Dialister microaerophilus*; для всех четырёх таксонов средние уровни были выше в группе РВБК по сравнению с контролем (рис. 4). Важно, что список значимых различий оказался компактным: статистический сигнал концентрировался в небольшом числе видов, формируя воспроизводимое “ядро” межгруппового отличия.

Сопоставление результатов дифференциального анализа (рис. 4) с общей картиной видового состава (рис. 3) демонстрирует согласованность направленности эффектов. В частности, повышение доли *L. iners* в группе РВБК наблюдается на фоне более выраженного присутствия анаэробного компонента, представленного *P. bivia* и *D. microaerophilus* (рис. 3, 4). В результате профиль РВБК на уровне данных определяется компактным ядром различий, включающим смещение в сторону *L. iners*-ассоциированного состояния и вовлечение анаэробного блока через *P. bivia*, *D. microaerophilus* и близкие по экологии таксоны, демонстрирующие тенденцию к повышению по групповым средним (рис. 3, 4).

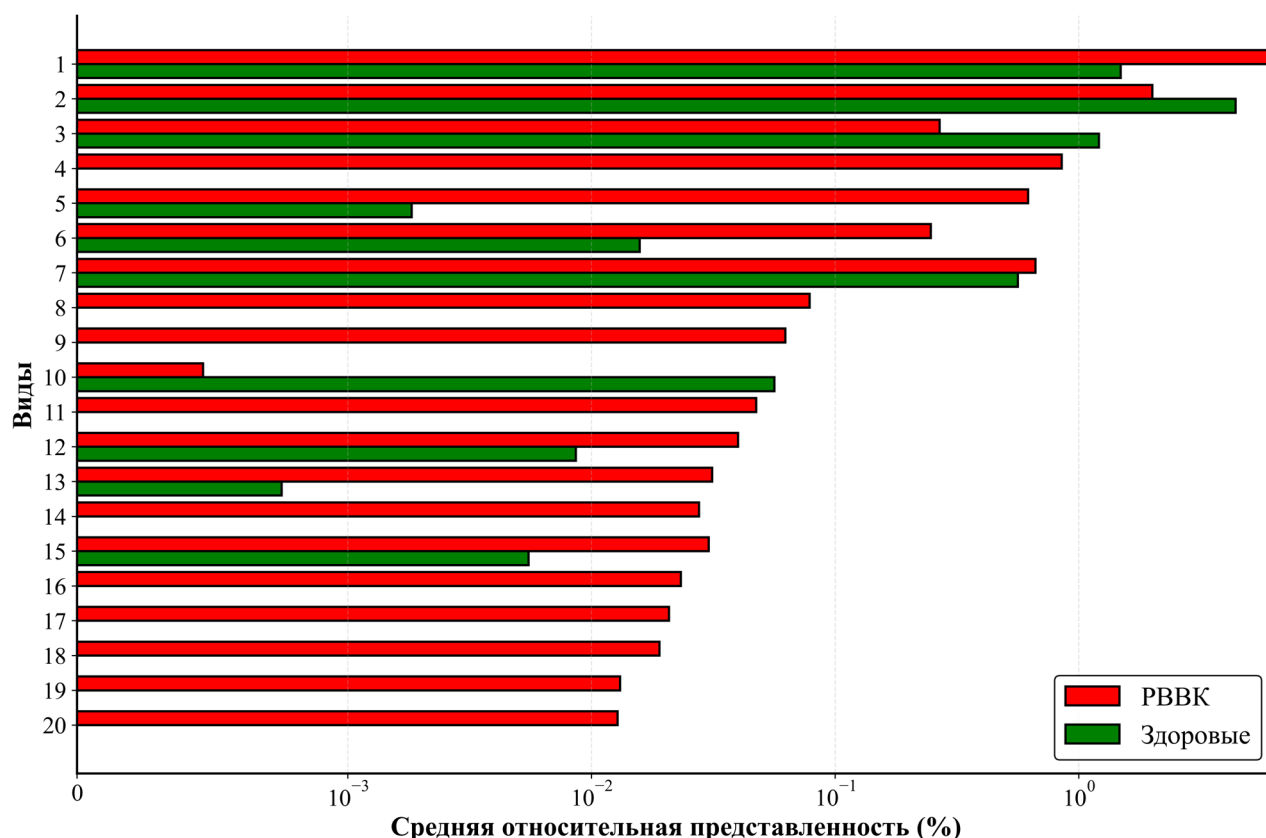


Рисунок 3. Топ-20 видов с наибольшими абсолютными различиями средней относительной представленности между группами “РВБК” и “Здоровые”: 1. *Lactobacillus iners*; 2. *Gardnerella swidsinskii*; 3. *Lactobacillus jensenii*; 4. *Fannyhessea vaginae*; 5. *Gardnerella pickettii*; 6. *Gardnerella vaginalis*; 7. *Lactobacillus crispatus*; 8. *Prevotella bivia*; 9. *Aerococcus christensenii*; 10. *Lactobacillus paragasseri*; 11. *Prevotella veroralis*; 12. *Lactobacillus mulieris*; 13. *Dialister microaerophilus*; 14. *Lancefieldella parvula*; 15. *Lacticaseibacillus rhamnosus*; 16. *Peptostreptococcus anaerobius*; 17. *Lancefieldella sp Marseille Q7238*; 18. *Winkia neuui*; 19. *Shuttleworthella satelles*; 20. *Lancefieldella rimae*.

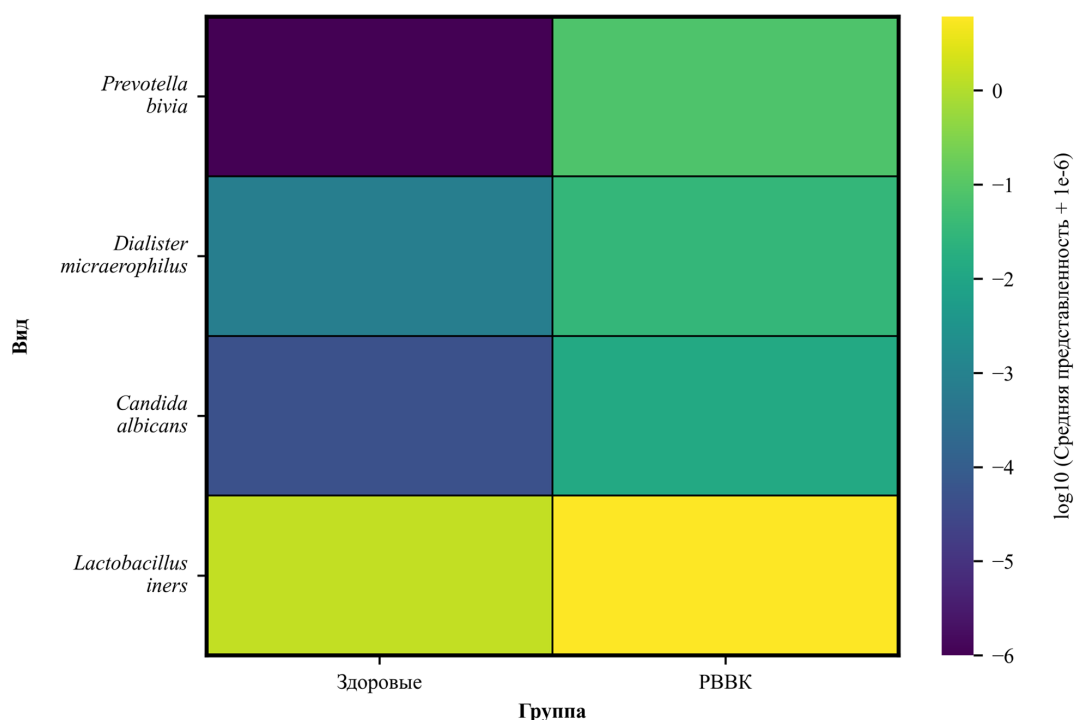


Рисунок 4. Тепловая карта наиболее значимо различающихся видов ($FDR < 0,05$) между группами “РВБК” и “Здоровые”.

Метаболические пути, ассоциированные с РВБК

Сравнительный анализ функционального профиля вагинального микробиома выявил ограниченный набор метаболических путей, между пациентками с РВБК и женщинами с нормальной микробиотой (Манн-Уитни, $q < 0,05$) (рис. 5). Наиболее выраженные различия были связаны с путями пуринового метаболизма, включая биосинтез инозин-5'-фосфата и связанные этапы формирования 5-аминоимидазол-рибонуклеотидов. Эти пути были выявлены преимущественно в образцах пациенток с РВБК и практически отсутствовали в контрольной группе. Повышенная представленность биосинтеза пуринов указывает на более высокую потребность микробного сообщества в нуклеотидных предшественниках, что характерно для состояний повышенного клеточного обновления и интенсивной биосинтетической активности. Параллельно в группе РВБК было отмечено систематическое увеличение представленности путей центрального углеводного обмена по сравнению с контрольной группой, включая альтернативные варианты гликолиза и биосинтез жирных кислот. Эти метаболические направления относятся к процессам, потенциально вовлечённым в энергетическое и восстановительное обеспечение анаболических реакций, и демонстрируют согласованные изменения с путями нуклеотидного синтеза. Совокупность выявленных сдвигов указывает на формирование метаболического профиля, характеризующегося повышенной биосинтетической активностью микробного сообщества. Кроме того, в образцах пациенток с РВБК была выявлена повышенная представленность путей, связанных

с биосинтезом компонентов клеточной оболочки, включая фосфолипиды и предшественники пептидогликана. Наблюдаемые сдвиги указывают на усиление процессов, ассоциированных с обновлением и поддержанием клеточных структур микробных клеток, что может быть связано с адаптацией к изменённым условиям вагинальной среды.

Дополнительные различия затрагивали пути, вовлечённые в биосинтез витаминов и кофакторов, включая тиамин- и фолат-зависимые метаболические модули. Эти пути относятся к реакциям, связанным с одноуглеродным обменом и синтезом нуклеотидов, и демонстрировали согласованные изменения с другими метаболическими направлениями, отличающими группу РВБК от контроля.

В совокупности полученные данные показывают, что микробиота влагалища при РВБК характеризуется метаболическим профилем, в котором повышена представленность путей, связанных с энергетическим обменом, синтезом нуклеотидов и формированием клеточных структур. Такой профиль отличается от более ограниченного и функционально стабильного метаболического режима, наблюдаемого при нормальном состоянии микробиоты влагалища.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз остаётся одной из наиболее сложных форм урогенитальной инфекции по совокупности клинической нагрузки, влиянию на качество жизни и трудности профилактики рецидивов, и требует пересмотра терапевтических стратегий. На популяционном уровне заболевание затрагивает

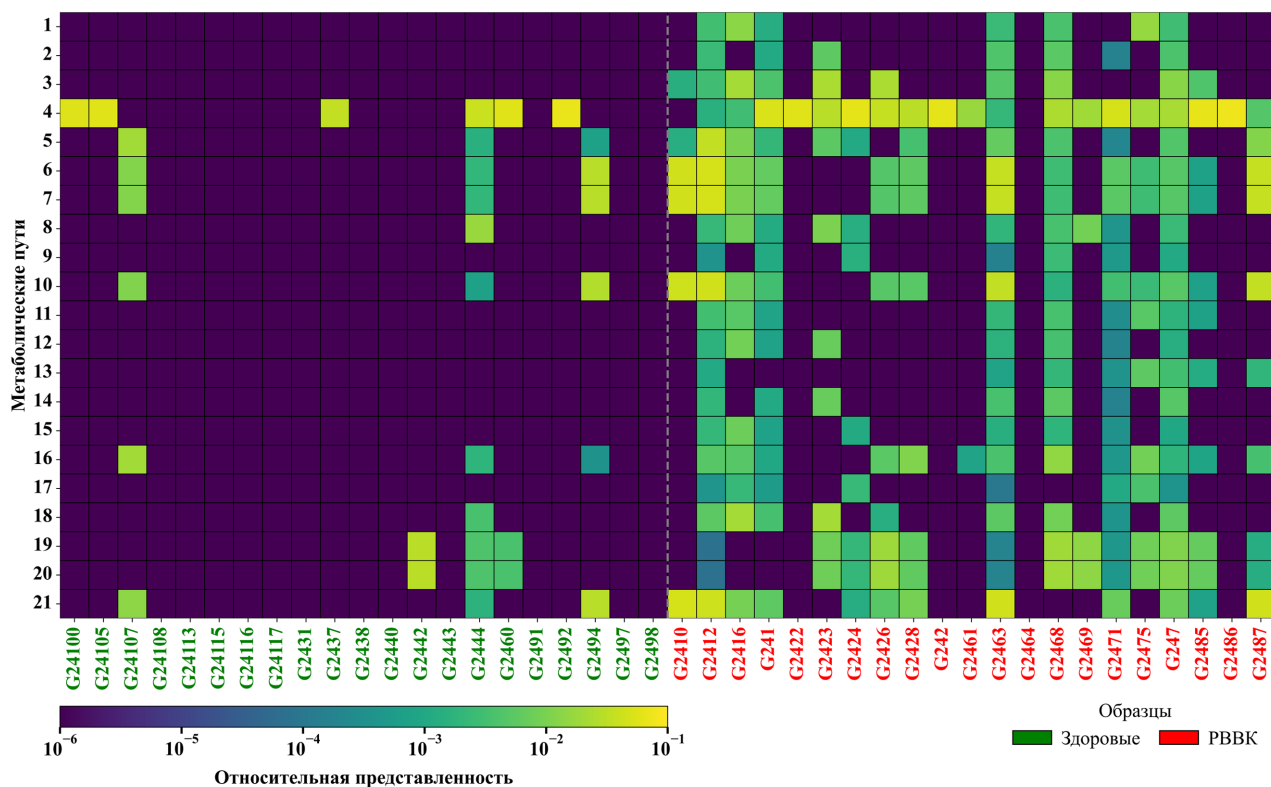


Рисунок 5. Тепловая карта метаболических путей, статистически значимо различающихся между группами (критерий Манна-Уитни, $q < 0,05$; $n = 21$ на группу): 1. PWY-2942: Биосинтез L-лизина III; 2. PWY-5695: Дegrадация инозин-5'-фосфата; 3. PWY-5484: Гликолиз II (из фруктозо-6-фосфата); 4. PWY-6147: Биосинтез 6-гидроксиметилдигидроптерин-дифосфата I; 5. PWY-6163: Биосинтез хоризмата из 3-дегидрохината; 6. PWY-6277: Суперпуть биосинтеза 5-аминоимидазол-рибонуклеотида; 7. PWY-6122: Биосинтез 5-аминоимидазолрибонуклеотида II; 8. PWY-5973: Биосинтез *цис*-вакценовой кислоты; 9. PWY-5989: Биосинтез стеарата II (бактерии и растения); 10. PWY-6121: Биосинтез 5-аминоимидазолрибонуклеотида I; 11. PWY-6897: Рециркуляция тиаминдифосфата II; 12. PWY-6703: Биосинтез *preQ0*; 13. PWY-7282: Биосинтез 4-амино-2-метил-5-дифосфометилпиримидина II; 14. PWY-6608: Дegrадация гуанозинового нуклеотида III; 15. PWY-7663: Биосинтез гондоевой кислоты (анаэробный); 16. PWY-7357: Образование тиаминфосфата из пиритиамина и окситиамина (дрожжи); 17. PWY66-389: Дegrадация фитола; 18. PWY-7953: Биосинтез UDP-N-ацетилмурамоил-пентапептида III (содержит мезо-диаминопимелат); 19. PWY4FS-8: Биосинтез фосфатидилглицерола II (непластидный); 20. PWY4FS-7: Биосинтез фосфатидилглицерола I (пластидный); 21. PWY-6124: Биосинтез инозин-5'-фосфата II. Номер варианта метаболических путей (римские цифры) соответствует номенклатуре базы данных MetaCyc.

сотни миллионов женщин в течение жизни, а ежегодная глобальная нагрузка оценивается как крайне высокая [16]. Разработка новой эффективной терапии ВВК требует глубокого понимания патофизиологии заболевания. На основе накопленных знаний в настоящее время ключевой научный вопрос сместился от того “как уничтожить грибкового патогена” к причинам формирования рецидивирующего клинического фенотипа, включая особенности взаимодействия между мукозальным иммунитетом человека, вагинальной бактерио- и микобиотой.

Полученные нами данные подтверждают представление о РВБК как о многофакторном нарушении локальной экологии, а не о моноэтиологической инфекции. В контексте РВБК фиксируется сочетание усиления дрожжевого компонента (*C. albicans*) с перестройкой бактериального сообщества: доминирование *L. iners* и обогащение анаэробными таксонами (*P. bivia*, *Dialister*, *Gardnerella*, *Fannyhessea/Atopobium*). Эти изменения сопровождаются повышением pH, что свидетельствует

также об изменении физико-химической “ниши”, в которой реализуются процесс рецидивирования грибковой инфекции.

РВБК стоит рассматривать не как транзитный дисбиоз, а как альтернативное устойчивое состояние микробиома влагалища. В этом статусе микросреда демонстрирует собственные параметры стабильности, сформированные под воздействием комплекса факторов, включая периодическую антимикробную терапию, выступающую в роли селективного давления [34]. В таких моделях важны не отдельные микроорганизмы, а параметры системы: кислотность, доступность субстратов (например, продуктов метаболизма гликогена), скорость восстановления после стресса (менструация, половой акт, антимикробная терапия) и “порог” переключения между состояниями. В этом аспекте *L. iners* часто трактуется как признак переходного/менее стабильного типа микробиоты, который поддерживает кислую среду слабее, чем *L. crispatus*, и легче сосуществует с анаэробами дисбиотического спектра [35].

Важно, что такой “переходный” тип микробиоты сам по себе не является патологичным, но он может снижать запас прочности экосистемы и, значит, повышать вероятность рецидивов при повторяющихся экзогенных и эндогенных воздействиях. Компоненты патогенеза связаны также с транс-доменными взаимодействиями между бактериями и грибами, а также с нарушениями устойчивых микробных ассоциаций. Современные представления о РВБК подчёркивают, что повторяемость эпизодов может поддерживать не только персистенцию *Candida*, но и организацию микробного сообщества, в которых бактериальные компоненты влияют на адгезию, морфогенез и образование биоплёночных структур *C. albicans*; в свою очередь, сами эти структуры определяют доступность субстратов для предотвращения рецидивов и ограничивают чувствительность к противомикробной терапии [36]. Выявление при РВБК, обогащения анаэробными таксонами (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Fannyhessea*, *Dialister*), можно рассматривать как фактор, способный изменять свойства поверхности, так и характеристики локальной микросреды для учёта формирования полимикробных сообществ, метаболических взаимодействий и продукции биологически активных метаболитов, которые опосредованно способствуют персистенции грибов [37].

Поскольку РВБК считается иммунопатологическим состоянием, клиника заболевания определяется не только грибковой нагрузкой, но и особенностями воспалительного ответа слизистой влагалища, включая как протективный иммунный ответ — нарушение регуляции нейтрофильного ответа, адаптивного иммунного ответа по оси Th17/IL-17, гиперактивацию инфламмасом, так и механизмы иммунной толерантности [38, 39]. При этом, именно микробиомные сдвиги при РВБК становятся потенциальными регуляторами, а не “пассивным следствием” воспалительного ответа: через рН-зависимые механизмы, продукты метаболизма, сигнальные молекулы, осуществляющие взаимодействие с эпителием. Так, например, индол-3-альдегид (3-IAld) — метаболит *Lactobacillaceae* — модулирует иммунный ответ, стимулируя арильный углеводородный рецептор (AhR) на врождённых лимфоидных клетках, способствуя продукции IL-22, инициирующей фосфорилирование белка NLRC4 и последующую ограниченную биоактивность инфламмосомы NLRP3 посредством продукции антагониста фактора IL-1 (IL-1Ra) [40, 41]. Нарушение важнейшей оси IL-22/NLRC4/IL-1Ra рассматривается как причина отсутствия противогрибковой резистентности, а дефицит IL-22 — фактор риска развития РВБК.

Функциональные сдвиги, выявленные в нашем исследовании, важны прежде всего тем, что они позволяют перейти от описания того “какие таксоны присутствуют” к вопросу “в каком метаболическом режиме функционирует сообщество”, а именно этот режим, вероятно, определяет склонность системы к рецидивированию. В современных метагеномных и мультиомных работах по ВВК/РВБК

подчёркивается, что клинические фенотипы отличаются не только составом микробиоты, но и набором функциональных программ, связанных с переработкой углеводов, биогенезом клеточной стенки и изменением профиля метаболитов, формирующих локальную среду [26, 42]. С этой точки зрения изменения в представленности путей центрального углеводного обмена и путей, связанных с биосинтезом мембранных липидов и предшественников пептидогликана, можно интерпретировать как признак перехода микробиоты к метаболическому режиму с повышенной интенсивностью центрального метаболизма и усиленным биогенезом клеточных структур. Для вагинальной ниши это имеет принципиальное значение, поскольку переработка продуктов эпителиального гликогена определяет состав органических кислот и других низкомолекулярных метаболитов, непосредственно влияющих на рН и физико-химические характеристики среды. Соответственно, изменение путей утилизации углеводов и сопутствующего метаболитного профиля может способствовать формированию условий, при которых кислотный барьер и опосредованная лактобациллами функциональная стабильность восстанавливаются менее эффективно, что потенциально снижает вероятность возврата системы к протективному состоянию между эпизодами заболевания [43, 44]. Усиление путей пуринового метаболизма при воспалительных состояниях влагалища ранее описывалось в панорамных исследованиях как часть общего функционального профиля дисбиотических состояний, включая бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз при сравнении различных клинических фенотипов [45, 46]. В этом контексте выявленный сигнал не следует рассматривать как специфический маркёр кандидозной инфекции как таковой. В логике РВБК активация пуринового метаболизма, вероятно, отражает повышенные требования микробного сообщества к нуклеотидному обеспечению, связанному с необходимостью поддержания процессов репликации, репарации ДНК и транскрипционной активности в условиях функциональной нестабильности микросреды. Рецидивирующее течение заболевания предполагает повторяющиеся циклы нарушения и частичного восстановления микробиоты на фоне терапии и воспаления, что препятствует формированию долговременного стабильного состояния. В такой динамической системе метаболизм нуклеотидов может оказывать предельным ограничительным звеном, поскольку он необходим как для пролиферации и перестройки бактериальных сообществ, так и для реализации конкурентных стратегий в условиях присутствия *C. albicans* и гипервоспаления. Соответственно, различные пути пуринового обмена отражают не столько специфику РВБК, сколько функциональную адаптацию микробиоты к повторяющимся эпизодам дестабилизации и метаболического стресса. Тиамин- и фолат-зависимые модули редко обсуждаются в разрезе клинической картины, но в метагеномике это типичный маркер того, что микробиота находится в режиме высоких

биосинтетических требований: обмен одноуглеродных фрагментов и тиамин-зависимые реакции обеспечивают взаимосвязь между метаболизмом углеводов, синтезом нуклеотидов и липидов. В сбалансированной лактобацилло-доминирующей нише многие из этих функций могут быть менее вариабельны, а при дисбиотических/воспалительных состояниях они становятся критичными для конкурентоспособности консорциума (и потому чаще проявляются как различающие признаки при статистическом анализе). Это хорошо согласуется с наблюдением, что при разных вагинитах панорамные профили отличаются не одной “функцией-маркером”, а комбинацией путей центрального метаболизма и кофакторных осей [45].

Таким образом, в контексте лечения РВБК целесообразно рассматривать не только как задачу эрадикации *Candida*, но и необходимость восстановления функционального баланса вагинальной среды. Схемы азольной терапии способны снижать частоту эпизодов, однако не всегда приводят к стойкому изменению микробной и воспалительной картины, что согласуется с клиническим фенотипом частых рецидивов у большинства пациенток [13]. В связи с этим перспективными представляются комбинированные подходы, ориентированные на коррекцию сопутствующих бактериальных сдвигов и поддержание лактобацилло-опосредованной кислой ниши, а также на укрепление барьерных функций эпителия влагалища [47]. Для их разработки необходимы дальнейшие глубокие исследования с применением метагеномных, метатранскриптомных технологий и метаболомного профилирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование демонстрирует, что РВБК следует рассматривать не только как инфекционный процесс, обусловленный персистенцией *C. albicans*, но и как состояние устойчивой функциональной перестройки вагинальной микробиоты. Использование панорамного метагеномного подхода позволило выявить, что различия между РВБК и нормальным состоянием влагалища формируются на уровне метаболического потенциала микробного сообщества, а не сводятся к изменениям таксономического состава или доминированию отдельных микроорганизмов. Функциональный профиль микробиоты при РВБК характеризуется согласованными изменениями в путях, связанных с метаболизмом пуринов, центральным углеводным обменом, биосинтезом кофакторов и формированием клеточных структур. Эти изменения указывают на переход микробного сообщества к функциональному режиму, ориентированному на поддержание высокой метаболической гибкости и адаптации в условиях повторяющейся дестабилизации экосистемы, воспалительного давления и транс-доменных взаимодействий с грибами рода *Candida*. Такой режим принципиально отличается от более стабильного и функционально ограниченного метаболического состояния, характерного для здоровой лактобацилло-

доминантной микробиоты. Полученные данные поддерживают концепцию РВБК как альтернативного устойчивого состояния вагинальной экосистемы, в котором повторяющиеся эпизоды клинического обострения и частичного восстановления препятствуют возврату к защитному микробиомному режиму. В этом контексте выявленные функциональные сдвиги отражают не специфический “метаболизм кандидоза”, а системную адаптацию микробиоты к хронически нестабильной среде.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают искреннюю благодарность всем пациенткам и здоровым добровольцам, принявшим участие в исследовании, за доверие и готовность содействовать развитию научных и клинических подходов к изучению вагинального микробиома и рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Отдельную признательность авторы выражают медицинской сестре Определённой Алле Леонидовне за профессиональную помощь в организации и проведении забора клинического материала, внимательное отношение к участницам исследования и точное соблюдение процедурных требований. Также авторы благодарят лаборанта-исследователя Смирнова Юрия Романовича за подготовку питательных сред и техническое сопровождение лабораторного этапа микробиологических исследований.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (№ гранта: 24-45-00050).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Протокол одобрен локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова (протокол № 06 от 19.06.2024 г.). Все участники исследования были проинформированы о его целях и методах и подписали добровольное информированное согласие на участие.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caetano C.F., Gaspar C., Martinez-de-Oliveira J., Palmeira-de-Oliveira A., Rolo J. (2023) The role of yeasts in human health: a review. *Life*, **13**(4), 924. DOI: 10.3390/life13040924
2. Esposito M.M., Patsakos S., Borruso L. (2023) The role of the mycobiome in women's health. *J. Fungi*, **9**(3), 348. DOI: 10.3390/jof9030348
3. Moosa Y., Kwon D., de Oliveira T., Wong E.B. (2020) Determinants of vaginal microbiota composition. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **10**, 467. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00467

4. Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., Li F., Yu X., Feng Q., Wang Z., Xie H., Chen X., Zeng C., Wen B., Zeng L., Du H., Tang H., Xu C., Xia Y., Xia H., Yang H., Wang J., Wang J., Madsen L., Brix S., Kristiansen K., Xu X., Li J., Wu R., Jia H. (2017) The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun.*, **8**, 875. DOI: 10.1038/s41467-017-00901-0
5. Son K.-A., Kim M., Kim Y.M., Kim S.H., Choi S.-J., Oh S.-Y., Roh C.-R., Kim J.-H. (2018) Prevalence of vaginal microorganisms among pregnant women according to trimester and association with preterm birth. *Obstet. Gynecol. Sci.*, **61**(1), 38–47. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.1.38
6. Fettweis J.M., Serrano M.G., Brooks J.P., Edwards D.J., Girerd P.H., Parikh H.I., Huang B., Arodz T.J., Edupuganti L., Glascock A.L., Xu J., Jimenez N.R., Vivadelli S.C., Fong S.S., Sheth N.U., Jean S., Lee V., Bokhari Y.A., Lara A.M., Mistry S.D., Duckworth R.A. 3rd, Bradley S.P., Koparde V.N., Orenda X.V., Milton S.H., Rozycki S.K., Matveyev A.V., Wright M.L., Huzurbazar S.V., Jackson E.M., Smirnova E., Korlach J., Tsai Y.C., Dickinson M.R., Brooks J.L., Drake J.I., Chaffin D.O., Sexton A.L., Gravett M.G., Rubens C.E., Wijesooriya N.R., Hendricks-Muñoz K.D., Jefferson K.K., Strauss J.F. 3rd, Buck G.A. (2019) The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat. Med.*, **25**(6), 1012–1021. DOI: 10.1038/s41591-019-0450-2
7. Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. (2020) Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb. Cell Fact.*, **19**(1), 203. DOI: 10.1186/s12934-020-01464-4
8. Bradshaw C.S., Sobel J.D. (2016) Current treatment of bacterial vaginosis — limitations and need for innovation. *J. Infect. Dis.*, **214**(Suppl 1), S14–S20. DOI: 10.1093/infdis/jiw159
9. Younes J.A., Lievens E., Hummelen R., van der Westen R., Reid G., Petrova M.I. (2018) Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol.*, **26**(1), 16–32. DOI: 10.1016/j.tim.2017.07.008
10. Bradfield Strydom M., Khan S., Walpolo R.L., Ware R.S., Tiralongo E. (2023) Interplay of the microbiome and antifungal therapy in recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a narrative review. *J. Med. Microbiol.*, **72**(5), 001705. DOI: 10.1099/jmm.0.001705
11. Alonso-Roman R., Last A., Mirhakkak M.H., Sprague J.L., Möller L., Großmann P., Graf K., Gratz R., Mogavero S., Vylkova S., Panagiotou G., Schäuble S., Hube B., Gresnigt M.S. (2022) *Lactobacillus rhamnosus* colonisation antagonizes *Candida albicans* by forcing metabolic adaptations that compromise pathogenicity. *Nat. Commun.*, **13**, 3192. DOI: 10.1038/s41467-022-30661-5
12. Hasselrot T., Alvendal C., Hunt S., Franzén Boger M., Kaldhusdal V., Damdimopoulos A., Schuppe-Koistinen I., Edfeldt G., Bohm-Starke N., Broliden K. (2025) Vaginal transcriptional signatures of the neutrophil-driven immune response correlate with clinical severity during recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, **93**(1), e70040. DOI: 10.1111/aji.70040
13. McCloud E., Delaney C., Sherry L., Kean R., Williams S., Metcalfe R., Thomas R., Richardson R., Gerasimidis K., Nile C.J., Williams C., Ramage G. (2021) Recurrent vulvovaginal candidiasis: a dynamic interkingdom biofilm disease of *Candida* and *Lactobacillus*. *mSystems*, **6**(4), e00622-21. DOI: 10.1128/mSystems.00622-21
14. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D., Leaman D., Nyirjesy P., Weitz M.V., Foxman B. (2004) Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **190**(3), 644–653. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.11.027
15. Sobel J.D. (2007) Vulvovaginal candidosis. *Lancet*, **369**(9577), 1961–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9
16. Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautemaa-Richardson R. (2018) Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.*, **18**(11), e339–e347. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8
17. Yano J., Sobel J.D., Nyirjesy P., Sobel R., Williams V.L., Yu Q., Noverr M.C., Holland M.J., Fidel P.L. Jr (2019) Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis. *BMC Women's Health*, **19**, 48. DOI: 10.1186/s12905-019-0748-8
18. Cornely O.A. (2021) Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis [Internet]. ECMM/ISHAM. Retrieved January 3, 2026, from: <https://www.ecmm.info/guidelines/>
19. Arastehfar A., Kargar M.L., Mohammadi S.R., Roudbary M., Ghods N., Haghighi L., Daneshnia F., Tavakoli M., Jafarzadeh J., Hedayati M.T., Wang H., Fang W., Carvalho A., Ilkit M., Perlin D.S., Lass-Flörl C. (2021) A high rate of recurrent vulvovaginal candidiasis and therapeutic failure of azole derivatives among Iranian women. *Front. Microbiol.*, **12**, 655069. DOI: 10.3389/fmicb.2021.655069
20. Zhou X., Westman R., Hickey R., Hansmann M.A., Kennedy C., Osborn T.W., Forney L.J. (2009) Vaginal microbiota of women with frequent vulvovaginal candidiasis. *Infect. Immun.*, **77**(9), 4130–4135. DOI: 10.1128/IAI.00436-09
21. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R., Gloor G.B., Reid G. (2015) Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb. Ecol. Health Dis.*, **26**, 27799. DOI: 10.3402/mehd.v26.27799
22. Tortelli B.A., Lewis W.G., Allsworth J.E., Member-Meneh N., Foster L.R., Reno H.E., Peipert J.F., Fay J.C., Lewis A.L. (2020) Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **222**(5), 471.e1–471.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.10.008
23. Petrova M.I., Reid G., Vanechoutte M., Lebeer S. (2017) *Lactobacillus iners*: friend or foe? *Trends Microbiol.*, **25**(3), 182–191. DOI: 10.1016/j.tim.2016.11.007
24. Delavy M., Sertour N., d'Enfert C., Bougnoux M.-E. (2023) Metagenomics and metabolomics approaches in the study of *Candida albicans* colonization of host niches. *Trends Microbiol.*, **31**(12), 1276–1286. DOI: 10.1016/j.tim.2023.08.002
25. Quince C., Walker A.W., Simpson J.T., Loman N.J., Segata N. (2017) Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat. Biotechnol.*, **35**(9), 833–844. DOI: 10.1038/nbt.3935
26. Liang Y., Huang Z., Fan S., Li C., Huang L., Huang C., Hutchins A.P., Fang C., Zhang X. (2024) Highlight signatures of vaginal microbiota and metabolome contributed to the occurrence and recurrence of vulvovaginal candidiasis. *Microbiol. Spectr.*, **12**(12), e01521-24. DOI: 10.1128/spectrum.01521-24
27. Hameed S., Hans S., Monasky R., Thangamani S., Fatima Z. (2021) Understanding human microbiota offers novel and promising therapeutic options against *Candida* infections. *Pathogens*, **10**(2), 183. DOI: 10.3390/pathogens10020183

28. Babraham Bioinformatics, Babraham Institute, Cambridge, UK. Retrieved January 22, 2026, from: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
29. Chen S., Zhou Y., Chen Y., Gu J. (2018) fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. *Bioinformatics*, **34**(17), i884–i890. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty560
30. Liu Y.-X., Qin Y., Chen T., Lu M., Qian X., Guo X., Bai Y. (2021) A practical guide to amplicon and metagenomic analysis of microbiome data. *Protein Cell*, **12**(5), 315–330. DOI: 10.1007/s13238-020-00724-8
31. Wood D.E., Lu J., Langmead B. (2019) Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol.*, **20**, 257. DOI: 10.1186/s13059-019-1891-0
32. Blanco-Míguez A., Beghini F., Cumbo F., McIver L.J., Thompson K.N., Zolfo M., Manghi P., Dubois L., Huang K.D., Thomas A.M., Nickols W.A., Piccinno G., Piperni E., Punčochář M., Valles-Colomer M., Tett A., Giordano F., Davies R., Wolf J., Berry S.E., Spector T.D., Franzosa E.A., Pasolli E., Asnicar F., Huttenhower C., Segata N. (2023) Extending and improving metagenomic taxonomic profiling with uncharacterized species using MetaPhlan 4. *Nat. Biotechnol.*, **41**(11), 1633–1644. DOI: 10.1038/s41587-023-01688-w
33. humann3 – The Huttenhower Lab. Retrieved January 11, 2026, from: <https://huttenhower.sph.harvard.edu/humann/>
34. Lee C.Y., Diegel J., France M.T., Ravel J., Arnold K.B. (2023) Evaluation of vaginal microbiome equilibrium states identifies microbial parameters linked to resilience after menses and antibiotic therapy. *PLOS Comput. Biol.*, **19**(8), e1011295. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1011295
35. Vanechoutte M. (2017) *Lactobacillus iners*, the unusual suspect. *Res. Microbiol.*, **168**(9–10), 826–836. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.09.003
36. Cohen S., Ost K.S., Doran K.S. (2024) Impact of interkingdom microbial interactions in the vaginal tract. *PLOS Pathogens*, **20**(3), e1012018. DOI: 10.1371/journal.ppat.1012018
37. Muzny C.A., Elnaggar J.H., Sousa L.G.V., Lima Á., Aaron K.J., Eastlund I.C., Graves K.J., Dong C., van Gerwen O.T., Luo M., Tamhane A., Long D., Cerca N., Taylor C.M. (2024) Microbial interactions among *Gardnerella*, *Prevotella* and *Fannyhessea* prior to incident bacterial vaginosis: protocol for a prospective, observational study. *BMJ Open*, **14**(2), e083516. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-083516
38. MacAlpine J., Lionakis M.S. (2024) Host-microbe interaction paradigms in acute and recurrent vulvovaginal candidiasis. *Cell Host Microbe*, **32**(10), 1654–1667. DOI: 10.1016/j.chom.2024.08.018
39. Pietrella D., Rachini A., Pines M., Pandey N., Mosci P., Bistoni F., d’Enfert C., Vecchiarelli A. (2011) Th17 cells and IL-17 in protective immunity to vaginal candidiasis. *PLOS One*, **6**(7), e22770. DOI: 10.1371/journal.pone.0022770
40. Borghi M., de Luca A., Puccetti M., Jaeger M., Mencacci A., Oikonomou V., Pariano M., Garlanda C., Moretti S., Bartoli A., Sobel J., van de Veerdonk F.L., Dinarello C.A., Netea M.G., Romani L. (2015) Pathogenic NLRP3 inflammasome activity during *Candida* infection is negatively regulated by IL-22 via activation of NLRC4 and IL-1Ra. *Cell Host Microbe*, **18**(2), 198–209. DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.004
41. Camilli G., Griffiths J.S., Ho J., Richardson J.P., Naglik J.R. (2020) Some like it hot: *Candida* activation of inflammasomes. *PLOS Pathogens*, **16**(10), e1008975. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008975
42. France M.T., Fu L., Rutt L., Yang H., Humphrys M.S., Narina S., Gajer P., Ma B., Forney L.J., Ravel J. (2022) Insight into the ecology of vaginal bacteria through integrative analyses of metagenomic and metatranscriptomic data. *Genome Biol.*, **23**, 66. DOI: 10.1186/s13059-022-02635-9
43. Miller E.A., Beasley D.E., Dunn R.R., Archie E.A. (2016) *Lactobacilli* dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? *Front. Microbiol.*, **7**, 1936. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01936
44. van der Veer C., Hertzberger R.Y., Bruisten S.M., Tytgat H.L.P., Swanenburg J., de Kat Angelino-Bart A., Schuren F., Molenaar D., Reid G., de Vries H., Kort R. (2019) Comparative genomics of human *Lactobacillus crispatus* isolates reveals genes for glycosylation and glycogen degradation: implications for *in vivo* dominance of the vaginal microbiota. *Microbiome*, **7**, 49. DOI: 10.1186/s40168-019-0667-9
45. Song J., Dong X., Lan Y., Lu Y., Liu X., Kang X., Huang Z., Yue B., Liu Y., Ma W., Zhang L., Yan H., He M., Fan Z., Guo T. (2024) Interpretation of vaginal metagenomic characteristics in different types of vaginitis. *mSystems*, **9**(3), e01377–23. DOI: 10.1128/msystems.01377-23
46. Bommana S., Richards G., Kama M., Kodimerla R., Jijakli K., Read T.D., Dean D. (2022) Metagenomic shotgun sequencing of endocervical, vaginal, and rectal samples among Fijian women with and without *Chlamydia trachomatis* reveals disparate microbial populations and function across anatomic sites: a pilot study. *Microbiol. Spectr.*, **10**(3), e00105–22. DOI: 10.1128/spectrum.00105-22
47. Boahen A., Than L.T.L., Loke Y.L., Chew S.Y. (2022) The antibiofilm role of biotics family in vaginal fungal infections. *Front. Microbiol.*, **13**, 787119. DOI: 10.3389/fmicb.2022.787119

Поступила в редакцию: 10.12.2025.
 После доработки: 12.01.2026.
 Принята к печати: 12.01.2026.

**MICROBIOME ASSOCIATED WITH RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS:
KEY CHARACTERISTICS AND POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS**

E.G. Oganessian^{1}, A.S. Zhuk^{1,2}, V.V. Venchakova¹, Yu.V. Dolgo-Saburova¹,
O.N. Zhorzh¹, F.-M. Zhang³, N.V. Vasilyeva¹, A.E. Taraskina¹*

¹Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 1/28 Santiago-de-Cuba str., St. Petersburg, 194291 Russia; *e-mail: ellina.oganesyan@gmail.com

²Institute of Applied Computer Science, ITMO University, 49A Kronverksky ave., St. Petersburg, 197101 Russia

³Harbin Medical University, 157 Baojian Road, Harbin, 150081 China

Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) is one of the most complex forms of urogenital infection in terms of its clinical burden, impact on quality of life, and difficulty in preventing relapses. The aim of this study was to comprehensively characterize the taxonomic composition and functional potential of the vaginal microbiome associated with RVVC. This case-control study included patients with RVVC and conditionally healthy women. Vaginal samples were analyzed using shotgun metagenomic sequencing, followed by taxonomic and functional annotation of the microbiome using data quality control, taxonomic classification (Kraken2, MetaPhlan4), and functional annotation (HUMAnN 3.9). At the community structure level, the RVVC microbiome exhibited pronounced interindividual variability and did not represent a uniform microbiota configuration. The taxonomic profile of the microbiome in RVVC was characterized by an increased relative abundance of *Lactobacillus iners* and anaerobic taxa (*Prevotella bivia*, *Dialister microaerophilus*), forming a compact “core” of intergroup differences. Functional analysis revealed a limited but reproducible set of metabolic pathways associated with RVVC; these included pathways of purine metabolism, central carbohydrate metabolism, and biosynthesis of cofactors and cell wall components. RVVC is associated not only with changes in the taxonomic composition of the microbiota but also with a stable reconfiguration of its functional potential. The identified shifts in metabolic pathway patterns reflect a transition of the vaginal microbial community to an alternative functional state, thus highlighting the need to develop new therapeutic strategies alternative to traditional antifungal-based approaches.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Keywords: vaginal microbiome; recurrent vulvovaginal candidiasis; metagenomics; shotgun sequencing

Funding. This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (Grant No. 24-45-00050).

Received: 10.12.2025; revised: 12.01.2026; accepted: 12.01.2026.