



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-10

УДК 618+616:579.61+616.15+615.38

Эффект полиморфизма гена интерлейкина-10 в формировании глубоких нарушений микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе

М.М. Рахматуллаева 

Бухарский государственный медицинский институт,
пр. Навои 1, г. Бухара, 200118, Республика Узбекистан
Автор для переписки: М.М. Рахматуллаева (mahfuzar@inbox.ru)

Резюме

Актуальность: Бактериальный вагиноз является распространенной вагинальной инфекцией, вызывающей значительную гинекологическую и акушерскую заболеваемость. Несмотря на современные методы и схемы лечения терапия БВ остается сложной задачей в связи с высокими показателями рецидивов, которые составляют до 60% в течение года после лечения. Данная проблема, отчасти, может быть решена оценкой индивидуальных генетических особенностей организма, связанных с наличием аллельных вариантов генов иммунной системы, определяющих конституциональную возможность к высокому или низкому уровню синтеза соответствующих иммунокомпетентных молекул (цитокинов, образ-распознающих рецепторов и др.). **Цель исследования:** Определить значение полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* в формировании различных молекулярно-биологических профилей микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе. **Материалы и методы:** Были обследованы 195 женщин репродуктивного возраста, 100 из которых составили больные с бактериальным вагинозом и 95 – условно-здоровых женщин с нормоценозом влагалища. Состояние микробиоценоза влагалища оценивали микроскопическим и молекулярно-биологическим методами. Генотипирование полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции и детекции продуктов амплификации на электрофорезном геле. **Результаты:** Генотип G/G чаще встречался у женщин с преобладанием облигатно-анаэробных микроорганизмов в микробиоценозе (21,2%, $p=0,046$), генотип G/A – у женщин с выраженным смешанным дисбиозом (61,3%, $p=0,023$). У женщин с преобладанием в составе микробиоценоза факультативных анаэробов *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* существенной разницы по распределению генотипов не выявлено ($p>0,05$). **Заключение:** Носительство аллельных вариантов -1082G (rs1800896) гена *IL-10* ассоциировано с более глубокими нарушениями микробиоценоза влагалища, что предполагает их использование в качестве маркеров, повышающих эффективность диагностики рецидивирующих форм бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; полиморфизм -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10*; микробиоценоз влагалища; противовоспалительные цитокины

Для цитирования: Рахматуллаева ММ. Эффект полиморфизма гена интерлейкина-10 в формировании глубоких нарушений микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе.

Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):156-170. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-10

The effect of interleukin-10 gene polymorphism in the formation of deep disorders of vaginal microbiocenosis in bacterial vaginosis

Makhfuza M. Rakhmatullaeva 

Bukhara State Medical Institute,
1 Navoi Ave., Bukhara, 200118, Uzbekistan

Corresponding author: Makhfuza M. Rakhmatullaeva (mahfuzar@inbox.ru)

Abstract

Background: Bacterial vaginosis (BV) is a common vaginal infection that causes significant gynecological and obstetric morbidity. Despite modern methods and treatment regimens, BV therapy remains a difficult task due to high rates of relapses, which amount to 60% within a year after treatment. This problem, in part, can be solved by assessing the individual genetic characteristics of the organism associated with the presence of allelic variants of the immune system genes that determine the constitutional possibility of a high or low level of synthesis of the corresponding immunocompetent molecules (cytokines, pattern-recognition receptors, etc.). **The aim of the study:** To determine the significance of the polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the gene *IL-10* in the formation of various molecular biological profiles of vaginal microbiocenosis in bacterial vaginosis. **Materials and methods:** 195 women of reproductive age were examined, including 100 patients with bacterial vaginosis and 95 conditionally healthy women with vaginal normocenosis. The state of vaginal microbiocenosis was assessed by microscopic and molecular biological methods. The polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the *IL-10* gene was genotyped using polymerase chain reaction and detection of amplification products on an electrophoresis gel. **Results:** Genotype G/G was more common in women with the prevalence of obligate-anaerobic microorganisms in the microbiocenosis (21.2%, $p=0.046$), genotype G/A – in women with severe mixed dysbiosis (61.3%, $p=0.023$). In women with a predominance of facultative anaerobes *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* in the microbiocenosis, there was no significant difference in the distribution of genotypes ($p>0.05$). **Conclusion:** The carriage of allelic variants -1082G (rs1800896) of the gene *IL-10* is associated with deeper disorders of vaginal microbiocenosis, which suggests their use as markers that increase the effectiveness of the diagnosis of recurrent forms of bacterial vaginosis.

Keywords: bacterial vaginosis; polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the gene *IL-10*; vaginal microbiocenosis; anti-inflammatory cytokines

For citation: Rakhmatullaeva MM. The effect of interleukin-10 gene polymorphism in the formation of deep disorders of vaginal microbiocenosis in bacterial vaginosis. Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):156-170. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-10

Введение. Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее распространенным полимикробным инфекционным заболеванием влагалища, диагностируемым у 20-30% женщин репродуктивного возраста [1],

с распространенностью 50-60% в некоторых группах населения с высоким сексуальным поведением [2]. К развитию БВ приводит сокращение популяции кислотообразующих *Lactobacillus spp.*, вследствие

которого происходит повышение рН влагалищной жидкости с сопутствующим избыточным ростом нескольких строго или факультативно анаэробных бактерий, представителей нормальной микрофлоры влагалища [3]. Таким образом, БВ является полимикробным заболеванием, при котором один патоген не способен индуцировать заболевание [4].

БВ ассоциирован с целым рядом акушерско-гинекологической патологии. Инфекции, передающие половым путем (хламидиоз, герпес, гонорея, ВИЧ, ВПЧ и т.п.) значительно чаще возникают на фоне дисбиоза влагалища [3, 5, 6]. С БВ связывают бесплодие, неудачные попытки ЭКО, воспалительные и пролиферативные заболевания органов малого таза [7]. В акушерской практике наличие БВ приводит к невынашиванию, преждевременным родам, хориоамниониту, рождению детей с внутриутробным инфицированием [8, 9]. Терапия БВ является сложной проблемой, поскольку применимые методы лечения в большинстве случаев дают кратковременный эффект [10, 11]. В связи с этим вопросы успешного долгосрочного лечения и профилактики рецидивов БВ приобретают особую актуальность.

Хотя примерно половина случаев БВ протекает клинически бессимптомно, у женщин с БВ наблюдается увеличение местных провоспалительных реакций [12]. В этой сети цитокины представляют собой молекулы межвидовой связи, которые могут координировать взаимодействия вагинальных сообществ, включая рост патогенных микроорганизмов [13]. Интерлейкин-10, известный как плейотропный цитокин, обладает сильным иммунодепрессивным и противовоспалительным действием. Первоначально считалось, что IL-10 продуцируется Т-хелперами 2 типа (Th2-клетками); в настоящее время известно, что IL-10 продуцируется различными иммунными клетками лимфоидного и миелоидного происхождения, которые функционируют как в адаптивном, так и врожденном иммунитете [14]. IL-10 может ингибировать процесс антигенпре-

зентации путем подавления экспрессии молекул HLA на поверхности клетки и подавления экспрессии множества провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-1, IL-6 и IL-8, ингибируя Т-клетки [15].

Ряд исследователей полагают, что развитию БВ способствует снижение иммунологической реактивности организма в ответ на дисбаланс состава микрофлоры [16]. Концентрация факторов иммунной защиты в биологических жидкостях зависит от уровня экспрессии соответствующего гена, которая в свою очередь может быть различным в зависимости от замен нуклеотидных последовательностей нити ДНК у разных индивидуумов. Однонуклеотидные полиморфизмы считаются одной из наиболее частых причин геномной изменчивости у людей. Полиморфизмы гена *IL-10* могут быть связаны с различными уровнями транскрипции генов, поскольку некоторые аллели могут продуцировать низкое или высокое количество IL-10 [17]. Способность секретировать различные уровни цитокинов у разных индивидуумов может определять дифференцированный иммунный ответ на инфекцию и на его исход.

В последние годы активно изучается связь полиморфизмов генов цитокинов, TLR и других иммунных факторов в развитие инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий, в том числе бактериального вагиноза [18, 19], что может расширить представление о потенциальном генетическом влиянии организма на состав влагалищной микрофлоры и объяснять различные варианты течения заболевания.

Цель исследования. Определить значение полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена *IL-10* в формировании различных молекулярно-биологических профилей микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе.

Материал и методы исследования. В исследование включены 195 женщин репродуктивного возраста узбекской национальности. В основную группу включены 100 женщин с бактериальным вагинозом. Контрольную группу составили 95

условно-здоровых женщин, с нормоценозом влагалища и без каких-либо заболеваний. В зависимости от молекулярно-биологического профиля микробиоценоза влагалища женщин основной группы сформированы подгруппы: 1-группа – пациентки с выраженным анаэробным дисбиозом (с преобладанием в составе микробиоценоза факультативных анаэробов *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*; n=36), 2-группа – с выраженным анаэробным дисбиозом (с преобладанием в микробиоценозе облигатных анаэробов; n=33) и 3-группа – с выраженным аэробно-анаэробным дисбиозом (n=31). Исследование проведено после получения письменного согласия на участие у субъектов исследования.

Во время клинического обследования оценивали общее состояние, соматический и гинекологический статус женщин. Проводили осмотр шейки матки и влагалища с помощью гинекологических зеркал, во время которого определяли наличие критериев Амсея. Обильные, жидкие выделения, pH влагалищного отделяемого более 4,5, положительный аминный тест (оцениваемый как специфический «рыбный запах» при смешивании вагинальных выделений с гидроксидом калия) и выявление «ключевых клеток» (десквамированных эпителиальных клеток с адгезированными на них грамвариабельной микрофлорой) в мазках в совокупности составляют тест Амсея. Наличие трех признаков из четырех показывает, что больная страдает бактериальным вагинозом. Состояние микробиоценоза влагалища оценивали путем проведения микроскопического исследования вагинального отделяемого по Граму и молекулярно-биологическим методом ПЦР-РВ с помощью комплекта реагентов Фемофлор-16. Концентрацию цитокина IL-10 в смывах из влагалища определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Исследование полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* проводили методом ПЦР-РВ с детекцией продуктов амплификации на электрофорезном геле. Оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и сравнение распределений частот генотипов в группах проводили

с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациенток составил $34,7 \pm 0,71$ лет, в контрольной группе $33,7 \pm 0,93$ лет ($p > 0,05$) (Табл. 1). Интеллектуальным трудом занимались 46,0% и 43,2% женщин основной и контрольной групп, рабочими являлись 28,0% и 35,8%, безработными (домохозяйками) – 24,0% и 20,0%, студентами – 2,0% и 1,1% женщин с БВ и контрольной группы соответственно ($p > 0,05$). Группы исследования по основным клинико-anamнестическим параметрам, учитывающих социальный статус, соматические и репродуктивные данные, акушерский и гинекологический анамнез, применяемых методов контрацепции практически не отличались. Но вместе с тем следует указать, что частота высокого ИМТ, нарушения менструальной функции в виде гиперменструального синдрома, самопроизвольного аборта, оперативного родоразрешения, случаев перинатальной смертности, заболеваний мочевыделительной системы, инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища в анамнезе была значительно выше в основной группе по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Жалобы на патологические обильные, жидкие выделения серо-белого цвета с неприятным запахом отмечали 94% больных бактериальным вагинозом. pH влагалищных выделений составил $6,1 \pm 0,12$ в основной группе, $4,0 \pm 0,31$ в контрольной группе ($p < 0,001$). Положительный аминный тест выявлен в 82,3% случаев, только в основной группе.

При микроскопии влагалищных мазков выявлены ряд характерных для БВ микроскопических признаков: угасание лейкоцитарной реакции (единичное число лейкоцитов) в 72,7% мазках, большое число эпителиальных клеток (более 10-15 клеток в поле зрения) в 75,5% мазках, наличие «ключевых клеток» (эпителиальных клеток с адгезированными на них грамвариабельной микрофлорой) в 90,0% мазках, массивное число микроорганизмов, относящихся преимущественно к морфотипам анаэробных бактерий в 60,0% мазках.

Таблица 1 (начало)

**Сравнительная характеристика женщин исследуемых групп
по основным клинико-анамнестическим параметрам**

Beginning of Table 1

**Comparative characteristics of women in the study groups according to the main clinical
and anamnestic parameters**

Характеристика	Основная группа (n=100)		Группа контроля (n=95)		p
	абс	%	абс	%	
<i>Возраст (лет)</i>					
18-25	6	6,0	11	11,6	0,165
26-30	19	19,0	28	29,5	0,087
31-35	41	41,0	31	32,6	0,226
36-40	14	14,0	12	12,6	0,779
41-45	20	20,0	13	13,7	0,240
<i>Социальный статус</i>					
Служащие	46	46,0	41	43,2	0,690
Рабочие	28	28,0	34	35,8	0,243
Учащиеся	2	2,0	1	1,1	0,965
Домохозяйки	24	24,0	19	20,0	0,501
<i>Семейное положение</i>					
Состоит в браке	94	94,0	93	97,9	0,171
Не состоит в браке	6	6,0	2	2,1	0,171
<i>Индекс массы тела</i>					
18,5-25	17	17,0	63	66,3	<0,001
25-30	61	61,0	29	30,5	<0,001
30-35	22	22,0	3	3,2	<0,001
<i>Нарушения менструального цикла</i>					
Гиперменструальный синдром	33	33,0	17	17,9	0,016
Гипоменструальный синдром	16	16,0	11	11,6	0,372
Аменорея	3	3,0	0	0,0	
Альгодисменорея	7	7,0	5	5,3	0,614
<i>Количество беременностей в анамнезе</i>					
0	7	7,0	0	0,0	
1	6	6,0	9	9,5	0,363
2	25	25,0	35	36,9	0,073
3	39	39,0	33	34,7	0,538
4 и более	23	23,0	18	18,9	0,488
<i>Количество родов в анамнезе</i>					
0	8	8,0	0	0,0	
1	11	11,0	15	15,8	0,325
2	49	49,0	58	61,0	0,091
3 и более	27	27,0	22	23,2	0,536
<i>Аборты (самопроизвольный)</i>					
1	26	26,0	12	12,6	0,018
2 и более	12	12,0	2	2,1	0,007
<i>Аборты (артифициальный)</i>					
1	16	16,0	10	10,5	0,261
2 и более	9	9,0	3	3,2	0,090
Оперативные роды	24	24,0	11	11,6	0,024
Перинатальная смертность	7	7,0	1	1,1	0,036
<i>Сопутствующие/перенесенные соматические заболевания</i>					
Железодефицитная анемия	32	32,0	29	29,5	0,824
Заболевания органов пищеварения	16	16,0	8	8,4	0,107
Заболевания мочевыделительной системы	22	22,0	6	6,3	0,002
Заболевания дыхательной системы	5	5,0	3	3,2	0,517

Таблица 1 (окончание)

Сравнительная характеристика женщин исследуемых групп по основным клинико-anamnestическим параметрам

End of Table 1

Comparative characteristics of women in the study groups according to the main clinical and anamnetic parameters

Характеристика	Основная группа (n=100)		Группа контроля (n=95)		p
	абс	%	абс	%	
Заболевания ЛОР-органов	18	18,0	14	14,7	0,539
Заболевания эндокринной системы	24	24,0	18	19,0	0,391
<i>Сопутствующие/перенесенные гинекологические заболевания</i>					
ВЗОМТ	19	19,0	9	9,5	0,058
Неспецифический вагинит	48	48,0	13	13,7	<0,001
Вульвовагинальный кандидоз	40	40,0	7	7,4	<0,001
Фоновые и предраковые заболевания шейки матки	28	28,0	7	7,4	<0,001
ИППП в анамнезе	20	20,0	5	5,3	0,002
Пролапс гениталий	5	5,0	0	0,0	
Миома матки	12	12,0	6	6,3	0,170
Киста яичника	8	8,0	3	3,2	0,143
Доброкачественные заболевания молочных желез	14	14,0	11	11,6	0,613
<i>Гинекологические операции</i>					
Тубэктомия	1	1,0	0	0,0	
Коагуляция шейки матки	9	9,0	0	0,0	
Ампутация матки	1	1,0	0	0,0	
Резекция яичника	2	2,0	0	0,0	
Диагностическое выскабливание полости матки	13	13,0	5	5,3	0,062
<i>Методы контрацепции</i>					
ВМК	59	59,0	53	55,8	0,650
Гормональная контрацепция	11	11,0	16	16,9	0,238
Барьерная контрацепция	9	9,0	13	13,7	0,301
Спермициды	10	10,0	4	4,2	0,117
ДХС	4	4,0	7	7,4	0,308

Микробиоценоз влагалища женщин основной группы в большинстве случаев оценен как выраженный анаэробный дисбиоз (69,0%). 31,0% образцов соответствовали профилю выраженный аэробно-анаэробный дисбиоз. Согласно кластерной дифференцировке БВ, предложенной Назаровой В.В и др. (2017) [20], образцы выраженного анаэробного дисбиоза нами были профилированы как образцы с доминированием в составе условно-патогенной микрофлоры факультативных анаэробов *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* (36,0%), и образцы с преобладанием групп облигатно-анаэробных микроорганизмов *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium spp.*, *Megasphaera/Veillonella/Dialister spp.* и *Lachnobacterium/Clostridium spp.* (33,0%). Образцы влагалищных мазков женщин контрольной группы соответствовали

абсолютному (28,4%) и условному нормоценозу (71,6%).

Как абсолютное ($3,92 \pm 0,22 \lg \Gamma\text{Э}/\text{мл}$), так и относительное содержание ($4,34 \pm 1,26\%$) лактофлоры у женщин с БВ было очень низким ($p < 0,001$). Выявлено достоверно высокое содержание *Gardnerella vaginalis* ($p < 0,001$), *Eubacterium spp.* ($p < 0,005$), *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium spp.* и *Megasphaera/Veillonella/Dialister spp.* ($p < 0,001$), *Lachnobacterium/Clostridium spp.* ($p = 0,013$), *Mobiluncus/Corynebacterium spp.* ($p = 0,004$), *Peptostreptococcus spp.* и *Atopobium vaginae* ($p < 0,001$) у женщин с БВ. Из комменсальных микроорганизмов только *Mycoplasma hominis* достоверно превышала контрольные показатели ($p = 0,007$).

Нами проведен сравнительный анализ частоты выявления в диагностически значимых количествах условно-патогенной микрофлоры влагалища в подгруппах женщин. Как видно по таблице 2 в 1-й и 2-й группе более часто выявлялась в диагностически значимых количествах *Gard-*

nerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas. Во 2-й и 3-й группе преобладающими микроорганизмами становилась группа облигатных анаэробов. Вместе с тем, в 3-й группе отмечалось достоверное увеличение частоты встречаемости в значимых количествах групп аэробных микроорганизмов ($p < 0,05$).

Таблица 2

Частота выявления факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов в диагностически значимых количествах в группах (%)

Table 2

Frequency of detection of facultative and obligate anaerobic microorganisms in diagnostically significant amounts in groups (%)

Показатель, %	1-группа (n=36)	2-группа (n=33)	3-группа (n=31)	Контроль- ная группа (n=95)	p
	1	2	3	4	
<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.</i>	71,0	92,5	62,5	12,6	$p_{1-2}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{123-4}<0,001$
<i>Eubacterium spp.</i>	57,9	67,5	62,5	6,3	$p_{1-2}=0,022$ $p_{123-4}<0,001$
<i>Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium spp.</i>	39,5	65,0	71,9	3,2	$p_{1-2}=0,024$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{123-4}<0,001$
<i>Megasphaera/Veillonella/Dialister spp.</i>	39,5	42,5	65,6	7,4	$p_{1-3}=0,029$ $p_{123-4}<0,001$
<i>Lachnobacterium/Clostridium spp.</i>	36,8	65,0	56,2	0,0	$p_{1-2}=0,013$
<i>Mobiluncus/Corynebacterium spp.</i>	31,6	45,0	53,1	32,6	$p_{123-4}>0,05$
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	28,9	22,5	18,8	16,9	$p_{123-4}>0,05$
<i>Atopobium vaginae</i>	44,7	67,5	59,4	5,3	$p_{1-2}=0,043$ $p_{123-4}<0,001$
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	18,4	20,0	56,2	0,0	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,001$
<i>Streptococcus spp.</i>	21,0	35,0	62,5	11,6	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,020$ $p_{123-4}<0,01$
<i>Staphylococcus spp.</i>	21,0	32,5	59,4	9,5	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,023$ $p_{123-4}<0,01$
<i>Ureaplasma (urealyticum+parvum)</i>	36,8	27,5	56,2	14,7	$p_{2-3}=0,013$ $p_{123-4}<0,01$

Таким образом, для 2-й и 3-й групп является характерным повышение частоты выявления облигатных анаэробов в диагностически значимых количествах. Следует отметить, что преобладание облигатных анаэробов над другими группами бактерий, а в случае смешанного дисбиоза и групп аэробных микроорганизмов является признаком глубоких нарушений состава микрофлоры влагалища.

Как известно, иммунный ответ на патогены включает быструю активацию провоспалительных цитокинов, которые служат для инициации защиты макроорганизма от микробной инвазии. Согласно концептуальной модели патогенеза БВ, предложенной Muzny SA. et al. [4], *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* считаются ранними колонизаторами, которые

не вызывает сильного воспалительного ответа со стороны вагинальных эпителиальных клеток. Эти первые колонизаторы могут уклоняться от иммунной системы, создавая биопленку. Далее происходит усиление адгезии вторичных колонизаторов, включая *Atopobium vaginae*, *Sneathia spp.* и других потенциально связанных с БВ бактерий к зрелой полимикробной биопленке. Вторичные колонизаторы являются более мощными стимуляторами иммунного ответа хозяина.

Усиление провоспалительного звена цитокинов в ответ на рост условно-патогенной микрофлоры является естественной иммунной реакцией, направленной на сохранение равновесия между разными представителями микрофлоры влагалища. Параллельно с этим активизируются и противовоспалительные механизмы, которые служат для сдерживания производства провоспалительных молекул для ограничения повреждения тканей и поддержания или восстановления тканевого гомеостаза. Учитывая зависимость концентрации IL-10 в биологических жидкостях при воспалительном ответе от полиморфизма соответствующего гена, нами было исследована частота распределения полиморфных вариантов гена IL-10 среди женщин с БВ. Наиболее изученными в настоящее время считаются три вида полиморфизма этого гена: -819 C/T (rs1800871), -592 C/A (rs1800872) и -1082 G/A (rs1800896). Несколькими исследованиями была показана важная роль полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) при инфекционных заболеваниях, однако связь с клинико-микробиологическим характером БВ не изучалась.

На первом этапе исследования мы проанализировали частоту встречаемости аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма, а также соответствие наблюдаемых частот генотипов, рассчитанным по уравнению Харди–Вайнберга для популяций, что позволяет судить об адекватном выборе субъектов и формировании групп сравнения для проведения генетических исследований. Далее проводили анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма

гена в исследуемых группах. Анализ полученных данных показал низкую гетерогенность наблюдаемых и ожидаемых значений генотипов -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* в основной и контрольной группах. В группе больных эмпирическое количество Hobs-гетерозигот по данному локусу соответствовало теоретическому Нехр (0,46/0,46), а в контрольной группе было ниже ожидаемого количества гетерозигот (0,38/0,39). Отклонение наблюдаемой гетерозиготы по сравнению с ожидаемой гетерозиготой составило: $D=+0,01$ и $D=-0,02$ соответственно. Полученные нами данные свидетельствуют о незначительном дефиците гетерозигот полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* в узбекской популяции.

Выявлено повышение частоты встречаемости дикого аллеля G в группе женщин с бактериальным вагинозом по сравнению с контрольной группой, что особенно заметно на примере 2-й и 3-й групп (Рис. 1). Исследуемые группы также отличались по генотипическим вариациям, гетерогенность которых была выражена во 2-й и 3-й группах (Рис. 2).

Статистический анализ не выявил различий в распределении аллелей и генотипов -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* между основной и контрольной выборкой (Табл. 3). Анализ распределения аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма в исследуемых подгруппах «случай-контроль» обнаружил следующие особенности. Аллель A достоверно чаще встречался в 1-й группе (86,1% против 73,7% контроля), аллель G – во 2-й (47,0%) и 3-й (46,8%) группах по сравнению с контролем (26,3%) ($p<0,05$). Распределение генотипа G/G приняло достоверно высокие значения во 2-й группе (21,2%) относительно контрольной (7,4%) при $\chi^2=4,8$; $p=0,05$; OR=3,4; 95% CI: 1,14-10,05. Генотип A/A достоверно в 2 раза меньше определялся во 2-й группе (27,3% против 54,7% в контрольной) при $\chi^2=7,4$; $p=0,01$; OR=0,3; 95% CI: 0,13-0,72. Шансы на выявление гетерозиготного генотипа G/A достоверно повышались в 3-й группе (61,3% против 37,9% в контрольной)

($\chi^2=5,2$; $p=0,03$; $OR=2,6$; 95% CI: 1,14-5,89. Частота генотипа А/А в этой группе также оказалось ниже чем в группе контроля

(22,6% против 54,7%; $\chi^2=9,7$; $p=0,01$; $OR=0,2$; 95% CI: 0,10-0,59).

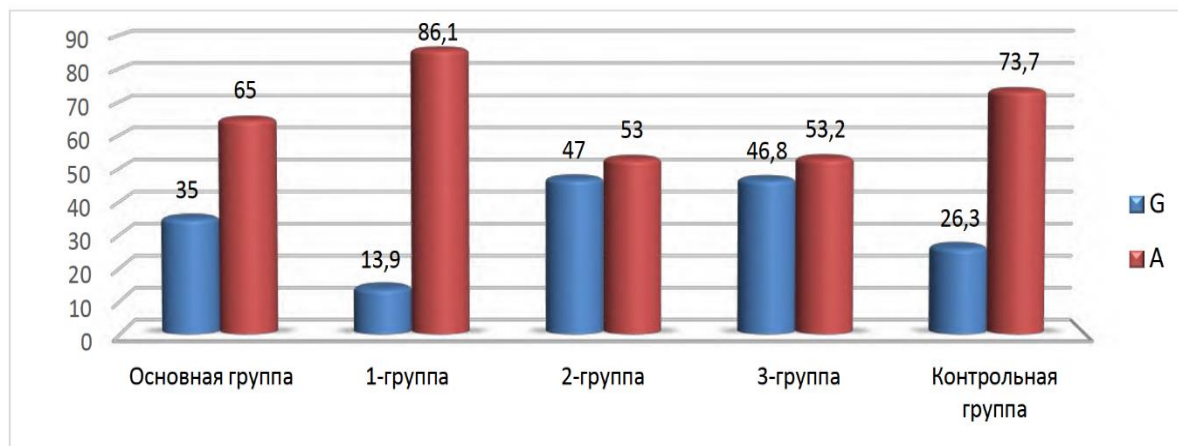


Рис. 1. Частота встречаемости аллелей полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* (%)
Fig. 1. Frequency of occurrence of polymorphism alleles -1082 G/A (rs1800896) of gene *IL-10* (%)

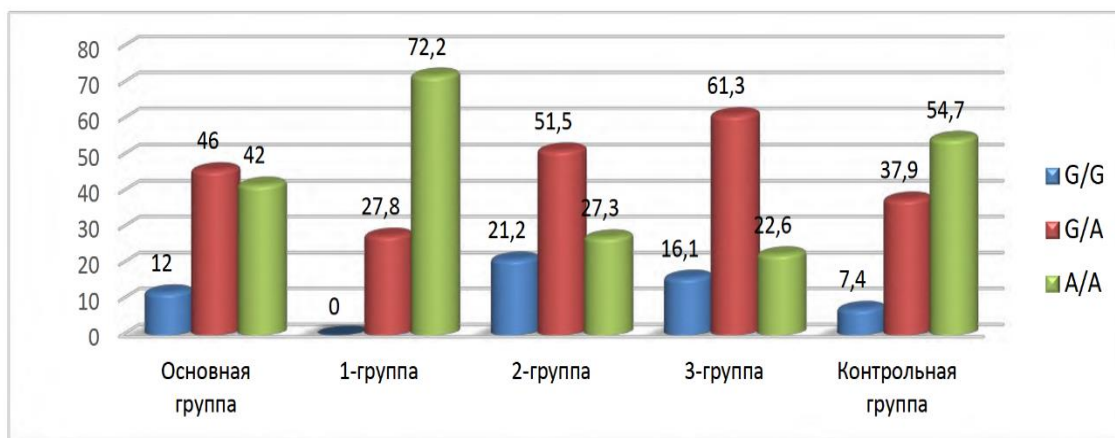


Рис. 2. Частота встречаемости генотипов полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* (%)
Fig. 2. Frequency of occurrence of polymorphism genotypes -1082 G/A (rs1800896) of gene *IL-10* (%)

Статистический анализ обнаружил достоверно высокие отличия по содержанию аллелей: аллель А достоверно чаще определялся в 1-й группе, а полиморфный аллель G – во 2-й и 3-й группах ($p<0,01$) (Табл. 4). Частота гетерозиготного генотипа G/A в 1-й группе (27,8%) оказалось значительно ниже относительно показателей 2-й (51,5%) и 3-й (61,3%) групп ($p<0,05$). Шансы на выявление гомозиготы

A/A были высокими (72,2%) в 1-й группе по сравнению со 2-й (27,3%) и 3-й (22,65%) группами ($\chi^2=13,9$; $p=0,01$; $OR=6,9$; 95% CI: 2,51-19,18 и $\chi^2=16,4$; $p=0,01$; $OR=8,9$; 95% CI: 3,09-25,68 соответственно). Как видно, частая встречаемость генотипа A/A в 1-й группе указывает на возможную протективную роль данного генотипа в отношении развития глубоких нарушений микробиоценоза влагалища.

Таблица 3

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 между группами «случай-контроль»

Table 3

Differences in the frequency of occurrence of alleles and genotypes of polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the gene IL-10 between the "case-control" groups

Аллели/генотипы	Основная группа (n=100)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	70	35,0	50	26,3	3,4	0,10	1,51	0,98-2,33
A	130	65,0	140	73,7			0,66	0,43-1,02
G/G	12	12,0	7	7,4	1,2	0,30	1,71	0,65-4,52
G/A	46	46,0	36	37,9	1,3	0,30	1,40	0,79-2,47
A/A	42	42,0	52	54,7	3,2	0,10	0,60	0,34-1,05
Аллели/генотипы	1-группа (n=36)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	10	13,9	50	26,3	4,6	0,05	0,45	0,22-0,94
A	62	86,1	140	73,7			2,21	1,07-4,59
G/A	10	27,8	36	37,9	1,2	0,30	0,63	0,27-1,45
A/A	26	72,2	52	54,7	3,3	0,10	2,15	0,94-4,90
Аллели/генотипы	2-группа (n=33)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	31	47,0	50	26,3	9,7	0,01	2,48	1,40-4,40
A	35	53,0	140	73,7			0,40	0,23-0,71
G/G	7	21,2	7	7,4	4,8	0,05	3,38	1,14-10,05
G/A	17	51,5	36	37,9	1,9	0,20	1,74	0,79-3,85
A/A	9	27,3	52	54,7	7,4	0,01	0,31	0,13-0,72
Аллели/генотипы	3-группа (n=31)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	29	46,8	50	26,3	9,1	0,01	2,46	1,37-4,42
A	33	53,2	140	73,7			0,41	0,23-0,73
G/G	5	16,1	7	7,4	2,1	0,20	2,42	0,73-8,02
G/A	19	61,3	36	37,9	5,2	0,03	2,59	1,14-5,89
A/A	7	22,6	52	54,7	9,7	0,01	0,24	0,10-0,59

Таблица 4

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 между группами «случай-случай»

Table 4

Differences in the frequency of occurrence of alleles and genotypes of polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the gene IL-10 between the "case-case" groups

Аллели/генотипы	1-группа (n=36)		2-группа (n=33)		χ^2	p	OR	95% CI
G	10	13,9	31	47,0	18,0	0,01	0,18	0,08-0,40
A	62	86,1	35	53,0			5,49	2,50-12,05
G/A	10	27,8	17	51,5	4,1	0,05	0,36	0,13-0,97
A/A	26	72,2	9	27,3	13,9	0,01	6,93	2,51-19,18
Аллели/генотипы	1-группа (n=36)		3-группа (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
G	10	13,9	29	46,8	17,5	0,01	0,18	0,08-0,41
A	62	86,1	33	53,2			5,45	2,46-12,07
G/A	10	27,8	19	61,3	7,6	0,01	0,24	0,09-0,66
A/A	26	72,2	7	22,6	16,4	0,01	8,91	3,09-25,68
Аллели/генотипы	2-группа (n=33)		3-группа (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
G	31	47,0	29	46,8	0,0	0,99	1,01	0,50-2,02
A	35	53,0	33	53,2			0,99	0,50-1,99
G/G	7	21,2	5	16,1	0,3	0,70	1,40	0,39-4,97
G/A	17	51,5	19	61,3	0,6	0,50	0,67	0,25-1,81
A/A	9	27,3	7	22,6	0,2	0,70	1,29	0,41-4,01

Таким образом, полученные нами данные позволяют считать, что более глубокие нарушения микробиоценоза влагалища с доминированием в нем представителей облигатно-анаэробных бактерий, а также повышением условной доли как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов (смешанный дисбиоз) могут быть ассоциированы с носительством полиморфного аллеля G и его вариантов G/G и G/A полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10.

Полиморфизм -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 характеризуется заменой аде-

нина (A) на гуанин (G) в промоторной области гена. Аллель -1082A гена IL-10 считается низкопродуктивным, тогда как аллель G связывают с высокой концентрацией IL-10 в биологических жидкостях [17]. Наибольшее содержание IL-10 в вагинальном отделяемом нами выявлено у носителей мутантного аллеля -1082G IL10 (rs1800896), как в гомозиготном, так и гетерозиготном варианте ($p < 0,05$), т.е. отмечалась определенная взаимосвязь между местной концентрацией IL-10 и полиморфизмом гена IL10 (Табл. 5).

Таблица 5

Концентрация цитокина IL-10 в вагинальном отделяемом в зависимости от генотипа полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10

Table 5

The concentration of cytokine IL-10 in the vaginal discharge depending on the genotype of polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the IL-10 gene

Генотипы/Концентрация цитокина	1А-группа	1В-группа	1С-группа	p (по сравнению с 1-й группой с генотипом A/A)
	1	2	3	
G/G (n=12)	0	48,61±2,46	46,89±3,75	$p_{1-2}=0,011$; $p_{1-3}=0,013$
G/A (n=46)	38,46±9,37	45,46±5,87	47,37±6,54	$p_{1-2}=0,035$; $p_{1-3}=0,024$
A/A (n=42)	22,63±4,64	29,54±4,23	26,43±5,68	$p_{1-2}=0,279$; $p_{1-3}=0,608$

На наш взгляд гиперпродукция IL-10, индуцированная вариантами G/G и G/A полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 оказывает иммунодепрессивное влияние на развивающийся провоспалительный ответ, приводит к ограничению иммунного ответа макроорганизма и дает ход персистенции инфекции с нарастанием массы биопленок. Следует отметить, что бактерии в биопленке являются труднодоступными воздействию иммунной системы макроорганизма и приобретают резистентность к антимикробным препаратам [21].

Во многих исследованиях была выявлена ассоциация полиморфизма гена IL-10 с рядом заболеваний, связанных с нарушением иммунитета, таких как бронхиальная астма, туберкулез, острый и хронический гепатит [22], некротический энтероколит [23], цервикальный рак [24] и т.д. Было установлено, что носительство высокопродуктивного аллеля G (A-1082G) гена IL-10 является фактором риска развития и поддержания аллергического воспаления гени-

талий [25], неспецифических вульвовагинитов [26]. Очевидно, что IL-10 играет решающую роль в предотвращении воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Нарушение экспрессии или передачи сигналов IL-10 может усиливать клиренс патогенов во время острой инфекции, но также усиливать воспалительную реакцию, что приводит к усугублению иммунопатологии и повреждению тканей [22]. И наоборот, некоторые патогены могут использовать иммунодепрессивную способность IL-10 для ограничения иммунного ответа макроорганизма, что приводит к персистирующей инфекции.

При полимикробном синдроме, такой как бактериальный вагиноз особенно важен баланс между Th1-(провоспалительным) и Th2-(противовоспалительным) ответом на инфекцию, что может определять ход инфекционного процесса в сторону разрешения или персистенции. Поэтому изучение наиболее важных полиморфизмов цитокинов, участвующих в воспалительном ответе, может служить раскрытию патогенети-

ческих механизмов формирования глубоких нарушений микрофлоры влагалища.

Заключение. Генотипы G/G и G/A полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* ассоциированы с глубокими дисбиотическими нарушениями микрофлоры влагалища, что предполагает их использование в качестве прогностических маркеров рецидивирующего течения бактериального вагиноза.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2019;46(5):304-311. DOI: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>
2. Баринов СВ, Охлопков ВА, Тирская ЮИ, и др. Микрофлора половых путей мужчин-партнеров женщин с бактериальным вагинозом и ее роль в развитии рецидивов данного заболевания. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(3):66-76. DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-66-76>
3. Sanchez-Garcia EK, Contreras-Paredes A, Martinez-Abundis E, et al. Molecular epidemiology of bacterial vaginosis and its association with genital micro-organisms in asymptomatic women. *Journal of Medical Microbiology*. 2019;68(9):1373-1382. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001044>
4. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, et al. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Current Opinion in Infectious Disease*. 2020;33(1):59-65. DOI: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620>
5. Марянян АЮ, Слепченко ВВ, Рашидова МА, и др. Современные представления об особенностях микробиоценоза влагалища у ВИЧ-позитивных женщин фертильного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;12:12-17. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.12-17>
6. Chao X-P, Sun T-T, Wang S, et al. Correlation between the diversity of vaginal microbiota and the risk of high-risk human papillomavirus infection. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019;29:28-34. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000032>
7. Gondwe T, Ness R, Totten PA, et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. *Sexually Transmitted Infections*. 2020;96(6):439-444. DOI: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-054191>
8. Сияякова АА, Шипицына ЕВ, Будилова ОВ, и др. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(2):59-70. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD68259-70>
9. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nature Medicine*. 2019;25(6):1012-1021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>
10. Провоторова ТВ. Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(2):32-38. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038>
11. Савичева АМ, Тапильская НИ, Крысанова АА, и др. Отдаленные результаты двухэтапного лечения бактериального вагиноза с применением антисептиков и пробиотиков. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(4):19-28. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-19-28>
12. Laniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Bacterial vaginosis and health-associated bacteria modulate the immunometabolic landscape in 3D model of human cervix. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2021;7:88. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00259-8>
13. Campisciano G, Zanotta N, Licastro D, et al. In vivo microbiome and associated immune markers: new insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis. *Scientific Reports*. 2018;8:2307. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20649-x>

14. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(1):e20190418. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20190418>

15. Islam H, Chamberlain TC, Mui AL, et al. Elevated Interleukin-10 Levels in COVID-19: Potentiation of Pro-Inflammatory Responses or Impaired Anti-Inflammatory Action? *Frontiers in Immunology*. 2021;12:677008. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677008>

16. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:2451. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02451>

17. Tarique M, Naz H, Saini C, et al. Association of IL-10 Gene Polymorphism With IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1974. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01974>

18. Mehta SD, Nannini DR, Otieno F, et al. Host genetic factors associated with vaginal microbiome composition in Kenyan women. *mSystems*. 2020;5(4):e00502-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00502-20>

19. Taylor BD, Totten PA, Astete SG, et al. Toll-like receptor variants and cervical Atopobium vaginae infection in women with pelvic inflammatory disease. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;79(2):e12804. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12804>

20. Назарова ВВ, Шипицына ЕВ, Герасимова ЕН, и др. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):57-67. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67>

21. Vestby LK, Gronseth T, Simm R, et al. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics*. 2020;9(2):59. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020059>

22. Гончарова ИА, Брагина ЕЮ, Жалсанова ИЖ, и др. Эффект полиморфизма генов IL10 (rs1800872) и CXCL10 (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(4):32-43. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3>

23. Джафарова ТС. Нуклеотидный полиморфизм гена интерлейкина – 10 в позиции 1082 A/G у новорожденных с некротическим

энтероколитом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;27(3):38-41. DOI: <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16645>

24. Khorrami S, Zamani H, Hasanzadeh M, et al. Association of a genetic variant in Interleukin-10 gene with increased risk and inflammation associated with cervical cancer. *Gene*. 2022;807:145933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145933>

25. Павлова АА, Долгушина НВ, Донников АЕ, и др. Оценка экспрессии и полиморфизма генов цитокинов как предикторов хронического вульвовагинита, ассоциированного с аллергическим воспалением. *Акушерство и гинекология*. 2016;3:64-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.64-70>

26. Казакова АВ, Уварова ЕВ, Безрукова АА, и др. Прогнозирование воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек в зависимости от стадии полового развития. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2019;19(1-2):47-53. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.47-53>

References

1. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2019;46(5):304-311. DOI: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>

2. Barinov SV, Okhlopov VA, Tirkaya YuI, et al. Genital microbiota of sexual partners of female patients with bacterial vaginosis is responsible for its recurrences. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(3):66-76. Russian. DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-66-76>

3. Sanchez-Garcia EK, Contreras-Paredes A, Martinez-Abundis E, et al. Molecular epidemiology of bacterial vaginosis and its association with genital micro-organisms in asymptomatic women. *Journal of Medical Microbiology*. 2019;68(9):1373-1382. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001044>

4. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, et al. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Current Opinion in Infectious Disease*. 2020;33(1):59-65. DOI: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620>

5. Maryanyan AY, Slepchenko VV, Rashidova MA, et al. Current ideas about the specific features of vaginal microbiocenosis in HIV-posi-

tive women of reproductive age. *Obstetrics and gynecology*. 2019;12:12-17. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.12-17>

6. Chao X-P, Sun T-T, Wang S, et al. Correlation between the diversity of vaginal microbiota and the risk of high-risk human papillomavirus infection. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019;29:28-34. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000032>

7. Gondwe T, Ness R, Totten PA, et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. *Sexually Transmitted Infections*. 2020;96(6):439-444. DOI: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-054191>

8. Sinyakova AA, Shipitsyna EV, Budilovskaya OV, et al. Clinical, anamnestic and microbiological predictors of miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(2):59-70. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD68259-70>

9. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nature Medicine*. 2019;25(6):1012-1021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>

10. Provotorova TV. Analysis of long-term results of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus in the treatment of recurrent vaginal biocenosis disorders. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(2):32-38. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038>

11. Savicheva AM, Tapilskaya NI, Krysanova AA, et al. Long-term results of two-stage treatment of bacterial vaginosis using anti-septics and probiotics. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2021;9(4):19-28. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-19-28>

12. Laniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Bacterial vaginosis and health-associated bacteria modulate the immunometabolic landscape in 3D model of human cervix. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2021;7:88. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00259-8>

13. Campisciano G, Zanotta N, Licastro D, et al. In vivo microbiome and associated immune markers: new insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis. *Scientific Reports*. 2018;8:2307. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20649-x>

14. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*.

2020;217(1):e20190418. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20190418>

15. Islam H, Chamberlain TC, Mui AL, et al. Elevated Interleukin-10 Levels in COVID-19: Potentiation of Pro-Inflammatory Responses or Impaired Anti-Inflammatory Action? *Frontiers in Immunology*. 2021;12:677008. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677008>

16. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:2451. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02451>

17. Tarique M, Naz H, Saini C, et al. Association of IL-10 Gene Polymorphism With IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1974. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01974>

18. Mehta SD, Nannini DR, Otieno F, et al. Host genetic factors associated with vaginal microbiome composition in Kenyan women. *mSystems*. 2020;5(4):e00502-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00502-20>

19. Taylor BD, Totten PA, Astete SG, et al. Toll-like receptor variants and cervical Atopobium vaginae infection in women with pelvic inflammatory disease. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;79(2):e12804. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12804>

20. Nazarova VV, Shipitsyna EV, Gerasimova EN, et al. Criteria for the diagnosis of bacterial vaginosis using the Femoflor-16 test. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):57-67. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67>

21. Vestby LK, Gronseth T, Simm R, et al. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics*. 2020;9(2):59. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020059>

22. Goncharova IA, Bragina EYu, Zhal-sanova IZ, et al. Effect of IL10 (rs1800872) and CXCL10 (rs4386624, rs4256246) genes polymorphism in the development of viral and bacterial infectious diseases. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):32-43. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3>

23. Jafarova TS. Single nucleotide polymorphism at position -1082 (a/g) in interleukin-10 gene promoter region in the newborns with necrotic enterocolitis. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;27(3):38-41. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16645>

24. Khorrami S, Zamani H, Hasanzadeh M, et al. Association of a genetic variant in Interleukin-10 gene with increased risk and inflammation associated with cervical cancer. *Gene*. 2022;807:145933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145933>

25. Pavlova AA, Dolgushina NV, Donnikov AE, et al. Estimation of cytokine gene expression and polymorphism as predictors for chronic allergic vulvovaginitis. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;3:64-70. Russian. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.64-70>

26. Kazakova AV, Uvarova EV, Bezrukova AA, et al. Prediction of inflammatory diseases of the vulva and vagina in girls depending on the stage of sexual development. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2019;19(1-2):47-53. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.47-53>

Статья поступила в редакцию 21 апреля 2023 г.
Поступила после доработки 29 мая 2023 г.
Принята к печати 13 июня 2023 г.

Received 21 April 2023

Revised 29 May 2023

Accepted 13 June 2023

Информация об авторе

Махфуза Мубиновна Рахматуллаева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Бухарского государственного медицинского института, г. Бухара, Республика Узбекистан, E-mail: mahfuzar@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1987-6136>.

Information about the author

Makhfuza M. Rakhmatullaeva, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan, E-mail: mahfuzar@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1987-6136>.