

الميكروبيوتا المستوطنة للجهاز التناسلي للإناث

THE INDIGENOUS MICROBIOTA OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF FEMALES

(٦, ١) تشريح وفسولوجيا الجهاز التناسلي الأنثوي

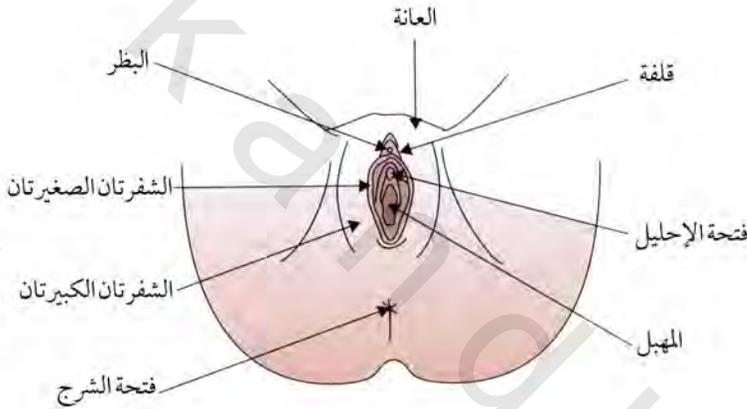
Anatomy and Physiology of Female Reproductive System

يتكون الجهاز التناسلي الأنثوي من المبايض، وأنايب فالوب، والرحم، وعنق الرحم، والمهبل، والفرج (الشكل رقم ١, ٦). ومن هذه الأعضاء، فإن المهبل، والفرج، وعنق الرحم فقط هي التي عادةً ما تستعمرها الميكروبات. ولقد درست بكثافة الميكروبيوتا المستوطنة للمهبل وعنق الرحم - لكن بدرجة أقل. في المقابل لا يعرف سوى القليل عن المجتمعات الميكروبية التي تستوطن الفرج.



الشكل رقم (٦, ١). الجهاز التناسلي الأنثوي. (من http://www.training.seer.cancer.gov/module_anatomy/anatomy_physiology_home. html) عمول من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوبائية والنتائج النهائية [SEER] ، برنامج بالشركة مع جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

يتكون الفرج من عدد من المناطق التشريحية - العانة، والشفرتين الكبيرتين، والشفرتين الصغيرتين، والبظر والدهليز (الشكل رقم ٢، ٦). ويبطن الدهليز طبقة طلائية حرشفية طبقية (منضّدة) وبه العديد من الفتحات - فتحة المهبل، وفتحة الإحليل الخارجية، وفتحات غدة جار الإحليل وغدة بارثولين المفرزتان للمخاط. والعانة تكون مغطاة بالجلد وشعر العانة (الجدول رقم ١، ٦). والشفرتان الكبيرتان هما طيات جلدية طويلة، والتي تكون مغطاة بشعر العانة على أسطحها الخارجية، وبها غدد دهنية وعرقية. في المقابل، فإن الشفرتين الصغيرتين تكونان مغطاتين بطبقة طلائية حرشفية طبقية (التي ربما تحتوي على طبقة رقيقة متقرنة على سطحها)، خالية من الشعر، وبها عدد هائل من الغدد الدهنية، وعدد قليل من الغدد العرقية. وهناك تدرج في تركيب الطبقة الطلائية من الأسطح الداخلية للشفرتين الكبيرتين حتى المهبل، حيث إنها تتغير من كونها طبقة طلائية متقرنة مماثلة لأسطح الجسم الخارجية، إلى طلائية الغشاء المخاطي المتواجد في المهبل. والبظر يكون مغطى بطبقة طلائية طبقية (منضّدة) رقيقة وله غطاء جلدي يعرف بالقلفة أو الجلد الأمامي.



الشكل رقم (٢، ٦). المناطق الرئيسية للفرج. (من http://www.training.seer.cancer.gov/module_anatomy/anatomy_physiology_home.html)
 ممول من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوبائية والنتائج النهائية [SEER] ، برنامج بالشركة مع جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

الجدول رقم (١، ٦). الخواص التشريحية الرئيسية لمختلف مناطق الفرج.

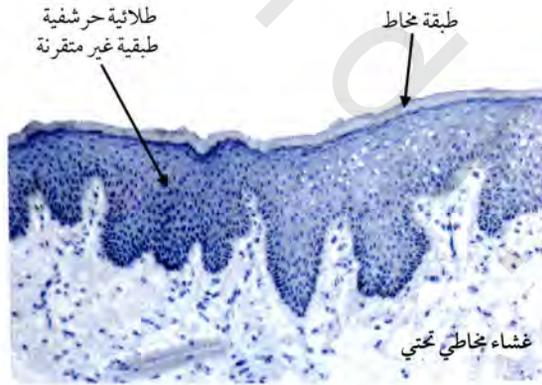
التركيب	نوع الطبقة الطلائية	الشعر	نسيج دهني	غدد دهنية	غدد عرقية
العانة	متقرنة	نعم	نعم	نعم	نعم
الشفرتان الكبيرتان	متقرنة	نعم	نعم	نعم	نعم
الشفرتان الصغيرتان	حرشفية منضّدة	لا	لا	نعم	نعم ولكن قليلة
البظر	حرشفية منضّدة	لا	لا	لا	لا

والمهبل هو عضو عضلي، أنبوبي قابل للانتفاخ وطوله ٨ سم تقريباً، ويمتد من عنق الرحم حتى الفرج (الشكل رقم ٣، ٦). وهو يعمل كممر أثناء الولادة، منفذ لتدفق الدورة الشهرية، ووعاء للقضيب أثناء الجماع الجنسي. وهو

ذو بطانة ذات ثنايا مكونة من طبقة طلائية حرشفية طبقية (منضدة) غير متقرنة، وذات مساحة سطحية 360 سم^2 تقريباً (الشكل رقم ٤, ٦).



الشكل رقم (٦, ٣). الخواص التركيبية الرئيسة للمهبل وعنق الرحم .



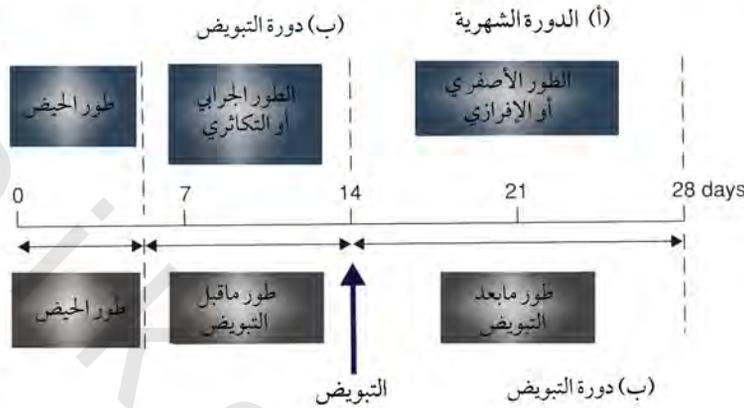
الشكل رقم (٦, ٤). قطاع عرضي في الغشاء المخاطي المهبلي. مستنسخة من: Pivarsci, A., Nagy, I., Koreck, A., Kis, K., Kenderessy-

Szabo, A., Szell, M., Dobozy, A. and Kemeny, L. (2005) Microbial compounds induce the expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines and human β -defensin-2 in vaginal epithelial cells. *Microbes and Infection* 7,

© 2005, 1117-27, بتصريح من إلسفير، أمستردام، هولندا.

لا توجد غدد في المهبل ويتم ترطيب (تزيق) السطح بواسطة المخاط الذي يفرزه عنق الرحم. وأثناء الدورة الشهرية (الشكل رقم ٥, ٦) فإن الطبقة الطلائية تقوم بإعادة تشكيل نتيجة عملية إكثار، ونضوج، وتقشر الخلايا.

وهرمونات الإستروجينات (خصوصاً الإسترايول) - عموماً - تحفز من هذه العملية، في حين يثبط هرمون البروجيستيرون من نضوج الخلايا. وتؤدي المستويات المنخفضة من الإستروجينات الموجودة في الإناث ما قبل البلوغ (أي قبل بدء نزول الدورة الشهرية) وبعد انقطاع الطمث (أي إنتهاء نزول الدورة الشهرية)، إلى أن المهبل في البنات ما قبل سن البلوغ والسيدات ما بعد انقطاع الطمث يكون ذا طبقة طلائية رقيقة نسبياً.



الشكل رقم (٥, ٦). يشير المصطلح «الدورة التناسلية الأنثوية» إلى (أ) دورة الحيض - سلسلة من التغيرات في البطانة الداخلية للرحم. (ب) دورة التبويض - سلسلة شهرية من الأحداث تشمل نضوج البويضة.

الجدول رقم (٢, ٦). آليات دفاعية مناعية طبيعية في عنق الرحم.

الوظائف	آلية دفاعية
يزيل البكتيريا المتصقة باستمرار	التقشر
تمثل المصعد المخاطي المهذب، والذي يكس الكائنات الحية القادمة نحو الخلف إلى داخل المهبل مرة أخرى	الطبقة الطلائية ذات الأهداب والمغطاة بالمخاط
تمنع لزوجه العالية من اختراق الميكروبات إلى الطبقة الطلائية الكامنة، أجزاء الكربوهيدرات في جزيئات الميوسينات - فضلاً عن السكريات الحرة - ترتبط باللواسق البكتيرية، وبالتالي تعترض الالتصاق بمستقبلات الطبقة الطلائية	المخاط
يحتوي على مركبات مضادة للميكروبات - ليسوزيم، لاكتوفيرين، SLPI، كالبروتين، HBD2، HBD3، HBD4، HNP-1،	
HNP-2، HNP-3، HNP-4	
يحتوي على متمم	
يحفز تنشيطها من الإنتاج الالتهابي الأولي، وسيتوكينات، وكيموكينات وبيبتيدات	TLR1 إلى TLR6
مضادة للميكروبات	

وعنق الرحم هو الجزء السفلي الضيق من الرحم الذي يفتح في المهبل (الشكل رقم ٦,٣). ويفتح الجزء العلوي من عنق الرحم في الرحم عن طريق "فتحة داخلية". ويتسع التجويف بعد ذلك ليكون قناة عنق الرحم والتي تضيق لتكون فتحة (الفتحة الخارجية) إلى المهبل. ويعرف الجزء من عنق الرحم الذي يبرز في المهبل بعنق الرحم الخارجي، وهو مغطى بطبقة طلائية حرشفية منضدة غير متقرنة مماثلة لتلك الموجودة في المهبل. ويمتد هذا النوع من الطبقة الطلائية إلى داخل قناة عنق الرحم لمسافة ما، والتي تتباين حسب عمر الأنثى. وتتغير بعد ذلك إلى طبقة طلائية عمودية بسيطة والتي تبطن باقي القناة - يعرف سطح الغشاء المخاطي ذاك بعنق الرحم الداخلي. وتفرز جميع خلايا عنق الرحم الداخلي تقريباً مخاطاً، في حين أن البقية تكون ذات أهداب. وعلى عكس الغشاء المخاطي للرحم، فإن طلائية عنق الرحم لا تتساقط أثناء نزول الحيض. مع ذلك، فإنها تتأثر بالتغيرات في مستويات الهرمون أثناء الدورة الشهرية. من ثم، فإن كمية المخاط التي تفرزها تزداد عشرة أضعاف (إلى ٧٠٠ مجم/يوم تقريباً) عندما يكون مستوى الإستروجين في قيمته العظمى عند منتصف الدورة الشهرية. وتؤدي الزيادة في مستوى البروجيستيرون - بعد التبويض - إلى إفراز أقل من المخاط، ويصبح أكثر لزوجة، وهكذا يكون سداً مخاطية (كتلة)، والتي تقوم بغلق قناة عنق الرحم.

(٦, ٢) الأنظمة الدفاعية المضادة للميكروبات للجهاز التناسلي الأنثوي

Antimicrobial Defense Systems of the Female Reproductive System

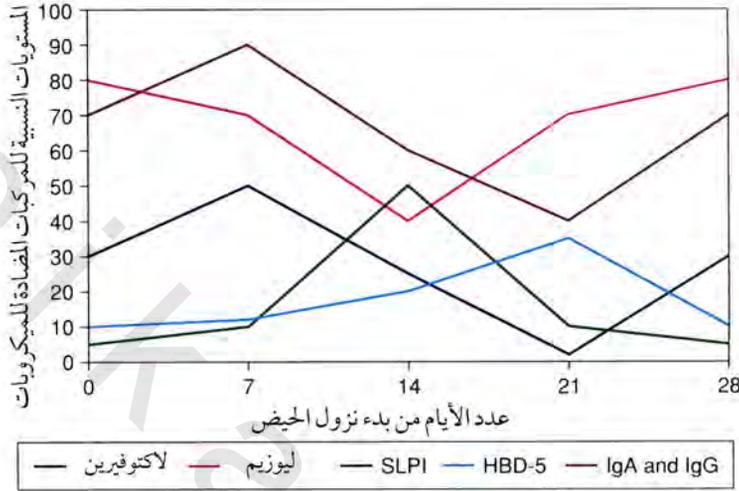
لدى العانة والشفرتين الكبيرتين الآليات الدفاعية المناعية الطبيعية والمكتسبة النمطية للجلد، في حين أن الشفرتين الصغيرتين، البظر، والدهليز تمتلك آليات دفاعية مشابهة لتلك الموجودة على أسطح الأغشية المخاطية الأخرى. وعلى الرغم من أن المهبل وعنق الرحم يمتلكان الآليات الدفاعية المقترنة بالأغشية المخاطية، فإن الاستجابات المناعية الطبيعية والمكتسبة لهذه المناطق تكون عرضة للتقلبات الهرمونية، ويهيمن IgG بدلاً من IgA على الإفرازات.

(٦, ٢, ١) الأنظمة الدفاعية الطبيعية Innate Defense Systems

من أجل حماية أي بويضة محصبة من الإصابة الميكروبية، فإنه من المهم الحفاظ على الرحم والمناطق العليا من الجهاز التناسلي في ظروف معقمة (خالية من الميكروبات). وبالتالي فإن عنق الرحم مجهز بمجموعة متنوعة من الآليات المضادة للميكروبات لمنع دخول الميكروبات من القناة التناسلية السفلى المستعمرة بكثافة بالميكروبات (الجدول رقم ٦, ٢). مع ذلك، وعلى النقيض من مواقع الجسم الأخرى، فإن كفاءة العديد من هذه الآليات تتباين بشدة أثناء الدورة الشهرية. ومن ثم، فإن كمية المخاط المفرز تزداد عشرة أضعاف في منتصف الدورة الشهرية، بينما تصل لزوجته إلى أقل مدى قبل التبويض مباشرة. وبالمثل، فإن تركيزات العديد من المركبات المضادة للميكروبات في مخاط عنق الرحم تتفاوت على مدار الدورة الشهرية (الشكل رقم ٦, ٦). علاوة على ذلك، فإن تركيزات المتمم تكون في أقل مستوياتها أثناء منتصف الدورة الشهرية، ويحفز الإستروجين من معدل نضوج الخلية وبالتالي من معدل تقشر الخلايا الطلائية.

ولقد رصدت كذلك مستقبلات شبيهة الناقوس (من TLR1 إلى TLR6) في عنق الرحم الخارجي والداخلي للإناث الأصحاء (الشكل رقم ٦, ٧). إن تمييز مستقبلات شبيهة الناقوس TLRs لمواد الربط (ليجاندا) الميكروبية المتممة، يؤدي إلى إنتاج سيتوكينات، كيميوكينات الالتهاب الأولى، والبيبتيدات المضادة للميكروبات.

في حالة حدوث حمل، فإن مخاط عنق الرحم يزداد سمكاً و يكون سدادة مخاطية (كتلة)، حيث تغلق قناة عنق الرحم. وتعمل هذه السدادة المخاطية كحاجز مادي لمنع دخول الميكروبات، ولديها كذلك نشاط مضاد للميكروبات واسع النطاق ناتج من وجود نطاق من المركبات المضادة للميكروبات (الشكل رقم ٨، ٦).



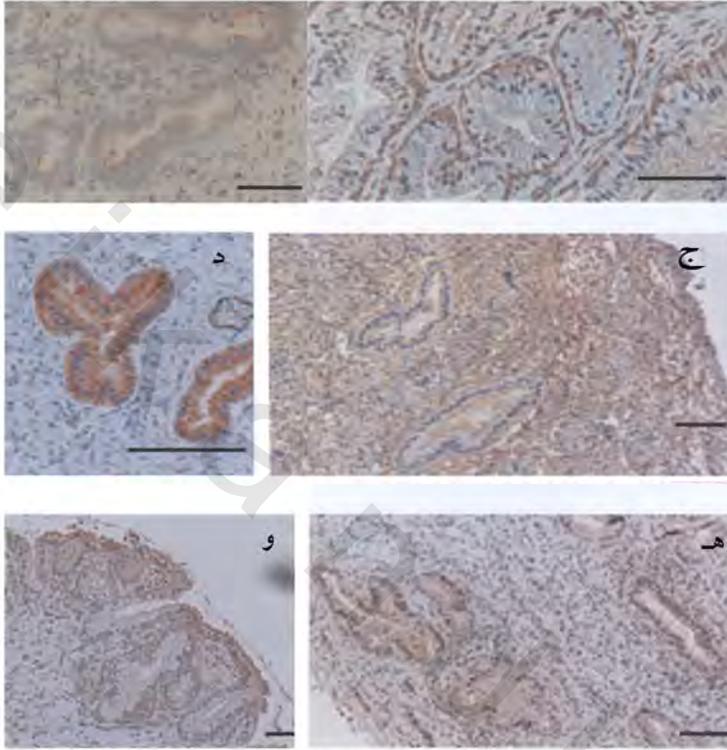
الشكل رقم (٦، ٦). التقلبات في تركيز المركبات المضادة للميكروبات في مخاط عنق الرحم أثناء الدورة الشهرية.

والآليات الدفاعية المضادة للميكروبات التي تعمل في المهبل مشابهة لتلك التي تعمل في عنق الرحم، رغم أنه لا يوجد المصعد المخاطي ذو الأهداف (الجدول رقم ٦، ٣ و الشكل رقم ٩، ٦). وكما هو موضح في الجدول رقم (٦، ٣)، فإن مجموعة متنوعة كبيرة من البيبتيدات والبروتينات المضادة للميكروبات تتواجد في المهبل، وتركيزات بعض هذه المركبات مدرجة في الجدول رقم (٦، ٤). مع ذلك، فإن آلية دفاعية إضافية هامة هي الرقم الهيدروجيني المنخفض (٤ تقريباً)، رغم أنه - مرة أخرى - يتأثر بالدورة الشهرية والنضوج الجنسي للأنتى. وفي مرحلة ما بين البلوغ وانقطاع الطمث، فإن الغشاء المخاطي المهبلي يحتوي على كميات كبيرة من الجلبيكوجين، والتي تتحول أثناء التنفس اللاهوائي إلى أحماض عضوية - أساساً حمض الخليك واللاكتيك. وينتج ذلك بيئة حمضية جداً حيث تثبط من نمو العديد من الأنواع البكتيرية - قد تحدث الأحماض كذلك تأثيراً مباشراً مضاداً للميكروبات.

(٦، ٢، ٢) أنظمة الدفاع المناعية المكتسبة Acquired Immune Defense Systems

إن الأجسام المضادة الموجودة في إفرازات الجهاز التناسلي لا تنتج موضعياً فقط، ولكنها تستمد كذلك من المصل بواسطة الرشف. من ثم - بخلاف إفرازات الأغشية المخاطية الأخرى - فإن الطائفة السائدة من الأجسام المضادة في سوائل الجهاز التناسلي هي IgG بدلاً من IgA. وهذه الأجسام المضادة قادرة على منع الالتصاق والغزو

الميكروبي لسطح الطبقة الطلائية، فضلاً عن معادلة السموم والمواد الأنتيجينية الضارة المحتملة الأخرى. وهي منطوية كذلك على السمية الخلوية المعتمدة على الجسم المضاد، و السمية الخلوية التي تتوسطها الخلية، وتحفيز الالتقام بواسطة النيوتروفيلات. إن إنتاج المضاد الحيوي يكون تحت التحكم الهرموني، ومستويات كل من IgG و IgA تكون أعلى في طور ما قبل التبويض عنها في طور ما بعد التبويض.



الشكل رقم (٦، ٧). إنتاج الـ TLRs (مناطق مصبوغة باللون البني) في الطبقة الطلائية لعنق الرحم الداخلي للإناث أصحاء. وقد أجريت صبغة مناعية باستخدام تقنية أفيدين- بيوتين- فوق أوكسيد الهيدروجين، وأجسام مضادة متعددة النسائل (بولي كلونال) متخصصة لكل من TRL. (أ-و) موجب الصبغة لـ TRL1 إلى TRL6 على الترتيب، مستنسخة من: Fazeli, A., Baruce, C., and Anumba, D. O. (2005) Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans. *Human Reproduction* 20, 1372-78

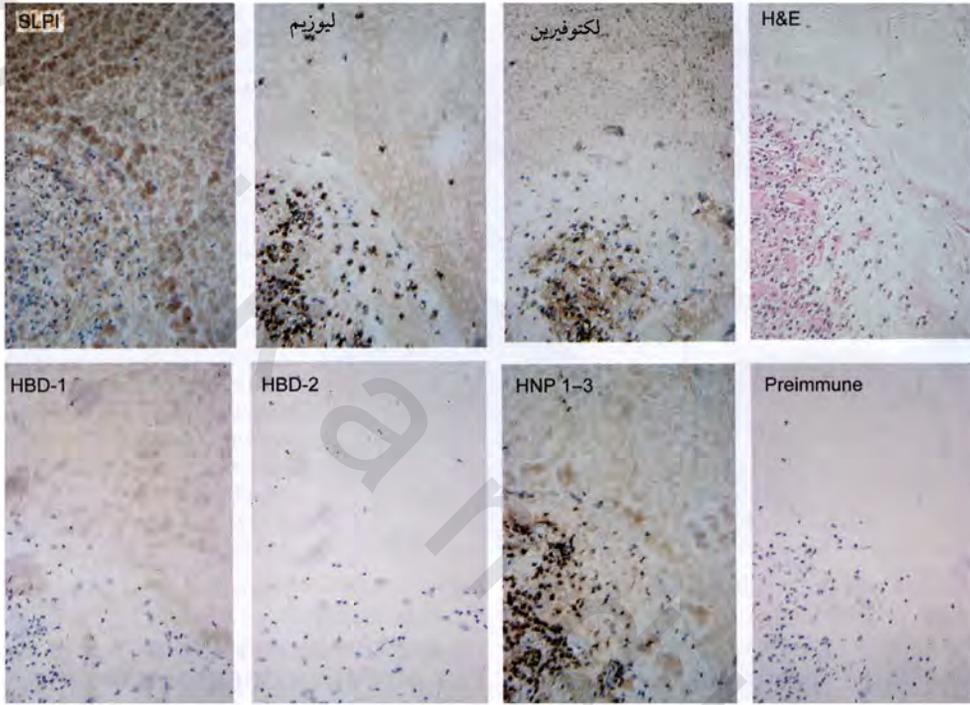
بجيم، بلجيكا .

(٦، ٣) المحددات البيئية في المواقع المختلفة للجهاز التناسلي

Environmental Determinants at Different Regions of the Reproductive System

إن تشريح و فسيولوجيا المهبل وعنق الرحم يتأثران بشدة بتركيزات ونسبة عدد من الهرمونات. وبالتالي، فإن البيئات في هذه الأعضاء لا تتباين فقط فيما يتعلق بالنضوج الجنسي للأنثى ولكنها - في حالة الإناث في مرحلة ما بعد البلوغ وما قبل انقطاع الطمث - تتباين كذلك أثناء دورة التبويض الشهرية ونتيجة حدوث الحمل. ومثل هذه

الاختلافات لها تأثير جوهري على ميكروبيوتا المهبل وعنق الرحم. وكذلك فإنه من المرجح أن البيئات في مختلف مناطق الفرج تتأثر بالتقلبات الهرمونية، مع ذلك فلا يعرف سوى القليل عن ذلك. من العوامل الأخرى التي قد تؤثر على بيئة عنق الرحم والمهبل تشمل استخدام اللولب والتجهيزات المختلفة لمنع الحمل.



الشكل رقم (٦, ٨). توزيع البيبتيدات المضادة للميكروبات في تجمعات المخاط في عنق الرحم. صبغت التجمعات (السدادة) المخاطية بسواء هيئاتوزيلين وأوسين، أو بأجسام مضادة ضد عديد البيبتيدات الموضحة المضادة للميكروبات. والمناطق المتفاعلة مناعياً صبغت باللون البني، والصبغة الخلفية باللون الأزرق. مستنسخة من: Hein, M., Valore, E.V., Helmig, R.B., Uldbjerg, N. and Ganz, T. (2002) Antimicrobial factors in the cervical mucus plug. *Am J Obstet Gynecol* 187, 137-44. بتصريح من إلسيفر، أمستردام، هولندا.

(١, ٣, ٦) المهبل Vagina

المهبل هو دائماً بيئة قليلة الأوكسجين ذات ضغط جزئي منخفض للأوكسجين (PO_2). مع ذلك، فإن الضغط الجزئي للأوكسجين PO_2 يتاين خلال الدورة الشهرية، ويكون في أقل مستوياته لحوالي ١ ملم زئبق في منتصف الدورة الشهرية. وأثناء الحيض فإن دم الحيض (محتوى الأوكسجين حوالي ٤٢ ملم زئبق تقريباً) سوف يزيد من محتوى الأوكسجين في المهبل، ولقد سجل أن الضغط الجزئي للأوكسجين في المهبل أثناء الحيض في الإناث الأصحاء، يتراوح بين ٤ - ٣٥ ملم زئبق - هو ٣-٢٢٪ تقريباً من ذلك الموجود في الهواء. ومن الأسباب الأخرى التي تؤدي إلى تقلبات

في محتوى الأوكسجين في المهبل تشمل وضع حاجب مانع للحمل أو لولب - كلاهما سوف يؤدي إلى زيادة الضغط الجزئي للأوكسجين حتى لو تم استخدامه بشكل مؤقت. وقد تؤثر مثل هذه التقلبات على ميكروبيوتا المهبل عن طريق تشجيع نمو الميكروبات الهوائية واللاهوائية الاختبارية.

الجدول رقم (٦, ٣). الآليات الدفاعية المناعية الطبيعية المضادة للميكروبات التي تعمل في المهبل. وتفصيل فيما يتعلق بنطاق المركبات المضادة للميكروبات المتواجدة في إفرازات عنق الرحم موضحة في الجدول رقم (٦, ٢).

الوظائف	آلية دفاعية
يثبط من النمو الميكروبي، يقتل بعض الميكروبات يزيل البكتيريا الملتصقة باستمرار	رقم هيدروجيني منخفض نتيجة التمثيل الغذائي للجليكوجين التقشر
تحتوي على نطاق من المركبات المضادة للميكروبات تثبط أو تقتل الميكروبات	إفرازات عنق الرحم إنتاج مركبات مضادة للميكروبات: - ليسوزيم، لاكتوفيرين، SLPI، كالبروتيكين، كال جرانولين، هيستونات، HBD-2، HBD-3، HBD-4، HBD-1، HNP-4، HNP-3، HNP-2، HNP-1، ، HD-2، HD-6، LL-37/ Hcap18، هيموسيدينات (قطع من الهيموجلوبين مضادة للبكتيريا)
يحفز تنشيطها من إنتاج سيتوكينات وكيوكينات الالتهابي الأولي، ويبتيدات مضادة للميكروبات	TLR1 إلى TLR6

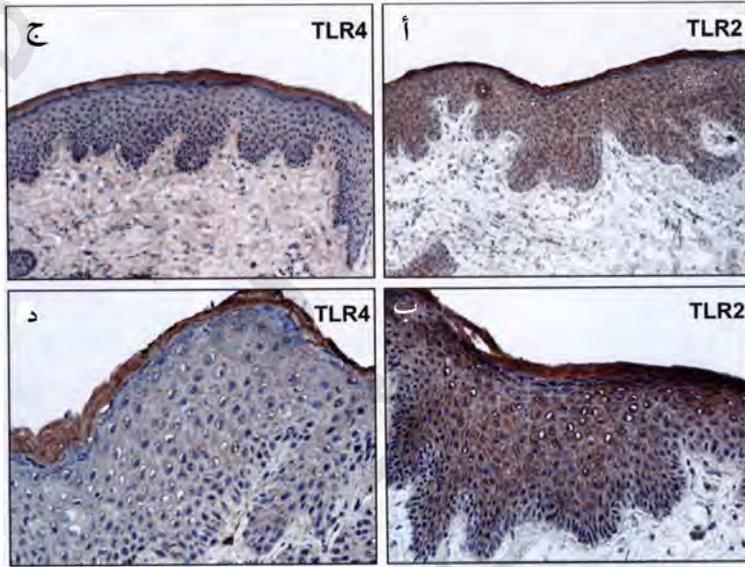
ويتأثر الرقم الهيدروجيني للمهبل بالنضوج الجنسي للأنثى (الجدول رقم ٦, ٥) والدورة الشهرية - في الإناث في مرحلة ما بعد بدء الحيض وما قبل انقطاع الطمث - (الشكل رقم ٦, ١٠). ويبدو أن الرقم الهيدروجيني للمهبل مرتبط بمحتوى الجليكوجين في الغشاء المخاطي المهبل، ويكون في أدنى قيمة له في حديثي الولادة والإناث في مرحلة ما بعد بدء نزول الحيض / قبل انقطاع الطمث.

وفي الشكل رقم (٦, ١٠)، يمكن ملاحظة أنه عند بدء تدفق الحيض فإن الرقم الهيدروجيني يكون متعادلاً تقريباً. ثم يهبط بعد ذلك أثناء وبعد الحيض حيث يصل إلى أدنى قيمة له في منتصف الدورة الشهرية. ويبقى الرقم الهيدروجيني أقل من ٤ لمدة أسبوع تقريباً، ثم يزداد زيادة مطردة حتى بدء نزول الحيض. ويبدو أن الحمل لا يؤثر على الرقم الهيدروجيني للمهبل حيث يبقى أقل من ٤.

إن درجة حرارة المهبل هي ٣٧ درجة مئوية تقريباً، مع ذلك فإنها تتباين قليلاً أثناء الدورة الشهرية.

والمصدر الرئيس للمغذيات المستمدة من العائل لميكروبيوتا المهبل هي سائل المهبل، حيث ينتج بمعدل ٣-١ جم في اليوم الواحد في النساء اللواتي في سن الإنجاب. وهو خليط معقد يتكون من مخاط عنق الرحم، وسائل بطانة الرحم، وراشح من الغشاء المخاطي المهبل، وإفرازات غدد بارثولين، وخلايا المهبل الطلائية المتقشرة، والليوكوسيتات

(الجدول رقم ٦, ٦ والشكل رقم ١١, ٦). وهو سائل حمضي ذو رقم هيدروجيني ٥, ٤ تقريباً، ويتباين تركيبه الدقيق على مدار الدورة الشهرية. و سائل الحيض والسائل المنوي سوف يوفر مصادر متفرقة لمغذيات إضافية في المهبل. في النساء ما بعد بدء نزول الحيض/ قبل انقطاع الطمث، ٨٠ مل تقريباً من سائل الحيض ينتج في مدة ٣-٥ أيام. ويتكون سائل الحيض من ٣٠-٥٠٪ دم كامل، مع كون الباقي راشف بطانة الرحم. لذلك فإنه يوفر نطاقاً من المغذيات الإضافية بما في ذلك كربوهيدرات، أحماض أمينية، بروتينات، بولينا، دهون، وأحماض دهنية. بالإضافة إلى ذلك، فإن محتواه العالي من الهيموجلوبين هو مصدر ثمين للحديد للعديد من الكائنات الحية.



الشكل رقم (٩, ٦). إنتاج الـ TLRs في الغشاء المخاطي المهبلي لإناث أصحاء. لقد أجريت الصبغة المناعية باستخدام تقنية أفيدين-بيوتين- فوق أوكسيد الهيدروجين، وبأجسام مضادة متعددة النسائل (بولي كلونال) متخصصة لكل من TLR. (أ) و (ب) ينتج بوفرة (صبغة بنية اللون) في جميع طبقات الخلية للطبقة الطلائية. (ج) و (د) يلاحظ إنتاج TLR4 بشكل رئيس على الطبقة السطحية للخلايا. التكبير (أ و ب): ٢٠٠×، التكبير (ج و د): ٤٠٠× مستنسخة من: Pivarsci, A., Nagy, I., Koreck, A., Kis, K., Kenderessy-Szabo, A., Szell, M., Dobozy, A. and Kemeny, L. (2005) Microbial compounds induce the expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines and human β -defensin-2 in vaginal epithelial cells. *Microbes and Infection* 7, 1117-27, © 2005.

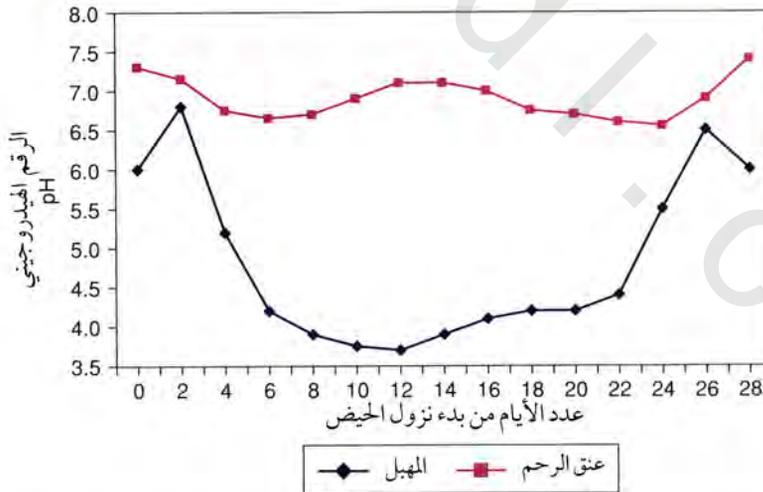
(٢, ٣, ٦) عنق الرحم Cervix

إن فسيولوجيا و - في نهاية المطاف - بيئة عنق الرحم تتأثران بمستويات الإستروجين والبروجيستيرون. وهو بيئة قليلة الأوكسجين - الضغط الجزئي للأوكسجين PO_2 في أدنى مستوياته (١٢ ملم زئبق) أثناء طور التبويض. والرقم الهيدروجيني لعنق الرحم يكون عموماً أعلى منه في المهبل، ويتراوح بين ٤, ٥ و ٨, ٢ وبمتوسط ٧, ٠.

ويتباين الرقم الهيدروجيني على مدار الدورة الشهرية، حيث يكون أكثر قلوية قبل وأثناء نزول الحيض وعند التبويض (الشكل رقم ١٠، ٦). والرقم الهيدروجيني لعنق الرحم أثناء الحمل هو ٥, ٦. وتكون درجة حرارة عنق الرحم ٣٧ درجة مئوية تقريباً.

الجدول رقم (٤، ٦). تركيزات بعض البيبتيدات/ البروتينات المضادة للميكروبات في سائل المهبل.

بيبتيد/ بروتين مضاد للميكروبات	التركيز في سائل المهبل (ميكروجرام/ مل)
كالبروتيكتين	٧±٧٤
سيساتين	٣٢
ليسوزيم	٢±١٣
هستون H2	١١
كاثيسين	١١
لاكتوفيرين	٠,٢±٠,٩
SLPI	٠,١±٠,٧
HBD-2	٠,١٣±٠,٥٧
HNP-3, HNP-2, HNP-1	٠,٠٧±٠,٣٥
HBD-1	٠,٠٢±٠,٠٤



الشكل رقم (١٠، ٦). الاختلافات في الرقم الهيدروجيني في المهبل وعنق الرحم أثناء الدورة الشهرية.

والمصدر الرئيسي للمغذيات المستمدة من العائل للبكتيريا هو مخاط عنق الرحم (الجدول رقم ٦، ٦). وفي حالة النساء في مرحلة ما بعد بدء نزول الحيض / قبل انقطاع الطمث، فإنه يستكمل بسائل الحيض. وتزداد كمية المخاط المنتج

تدريجياً حتى منتصف الدورة الشهرية حيث تتناقص بعد ذلك. ويتكون مخاط عنق الرحم أساساً من ماء (٩٠-٩٥٪)، وتتغير مكوناته من المذابات ولزوجته أثناء الدورة الشهرية، مثل محتوى IgA و IgG يكون في أعلى مستوياته أثناء الطور الجرابي (النصف الأول من الدورة الشهرية) عنها في الطور الأصفر (النصف الثاني من الدورة).

الجدول رقم (٥، ٦). الظروف في المهبل في مختلف مراحل النضوج الجنسي.

الخاصية	حديثي الولادة	قبل البلوغ	بعد بدء نزول الحيض	بعد انقطاع الطمث
مستوي الإستروجين	عالي	منخفض	عالي	منخفض
الرقم الهيدروجيني	حمض	متعادل	حمضي	متعادل
محتوي الجليكوجين	عالي	منخفض	عالي	منخفض
جهد الأوكسدة	عالي	منخفض	عالي	منخفض

(٣، ٣، ٦) الفرج Vulva

لقد تناولت دراسات قليلة فقط الظروف البيئية في المناطق المختلفة في الفرج. وبعض خواص الشفرتين الكبيرتين والثنايا فيما بين الشفرتين مدرجة في الجدول رقم (٧، ٦). إن محتوى الأوكسجين في الشفرتين الصغيرتين يكون منخفضاً - ١٢٪ تقريباً من ذلك الموجود في الهواء. والمصدر الرئيس للمغذيات سوف يختلف حسب الموقع الدقيق في الفرج، ولكنه يشمل إفرازات المهبل (الجدول رقم ٦، ٦)، والمغذيات الموجودة عادةً على سطح الجلد (انظر الفصل الثاني).

الجدول رقم (٦، ٦). المكونات الرئيسية لسائل المهبل ومخاط عنق الرحم في نساء في مرحلة ما بعد البلوغ/ ما قبل انقطاع الطمث. التركيزات التقريبية للمكونات مدرجة في حالة معرفتها.

المكون	سائل المهبل	مخاض عنق الرحم
بروتين/ جليكوبروتين	ميوسينات، زلال، جلوبيولينات مناعية (IgM, IgA, IgG)	ميوسينات، زلال، ترانسفيرين، لاكتوفيرين، ألفا-٢ هابتوجلوبين، إلاستيز، ألفا-٢ ماكروجلوبيولين، بيتا ليبوبروتين، ألفا-١ أنتيتربسين، جلوبيولينات مناعية
كربوهيدرات	جلوكوز (٦٢، ٠ جم/ ١٠٠ جم)، جليجوجين (٥، ١ جم/ ١٠٠ جم)، قليل من السكريدات (٨٠-١٦٠ ملمولار)، مانوز، جلوكوز أمين، فيوكوز.	أساساً جلوكوز وفوكوز

تابع الجدول رقم (٦, ٦).

المكون	سائل المهبل	مخاض عنق الرحم
دهون	دهون متعادلة وفسفوليبيدات	دهون متعادلة وفسفوليبيدات
مركبات عضوية ذات وزن جزيئي منخفض	بولينا (٤٩ مجم / ١٠٠ مل)، حمض الخليك، حمض اللاكتيك، حمض البيوتانيك، حمض البروبيونيك	بولينا، لاكتات، خلاط
أحماض أمينية	تم تحديد ١٤ حمض أميني بما في ذلك ألانين، جليسين، هيسيتيدين، ليوسين وتريبتوفان	أساساً ألانين، جلوتومات، ثريونين وتورين
أيونات غير عضوية	Na ⁺ (٢٣ ملمول/ لتر)، Cl ⁻ (٦٢ ملمول/ لتر)، K ⁺ (٦١ ملمول/ لتر)	أساساً Na ⁺ و Cl ⁻

(٦, ٣, ٤) مساهمة الميكروبيوتا المستوطنة في إمداد المغذيات في الجهاز التناسلي

Contribution of Indigenous Microbiota to Nutrient Supply within the Reproductive System

كما هو الحال في مواقع الجسم الأخرى، فإن المنتجات النهائية لعمليات الأيض الميكروبية تمثل مصدراً هاماً من المغذيات للميكروبات الأخرى. وكما ذكر في الفقرة (٦, ٣, ١) و (٦, ٣, ٢)، فإن الميوسينات هي مكونات رئيسة في إفرازات عنق الرحم والمهبل، والعديد من الميكروبات التي تستمر المهبل وعنق الرحم تقوم بإنتاج إنزيمات بحيث قد تساهم في تحليل الميوسين حتى لو كان كل نوع ميكروبي قادراً على تحقيق تحلل جزئي فقط (الفقرة ٣, ٥, ١). وبعض الإنزيمات ذات الصلة والتي تنتجها أعضاء الميكروبيوتا المقيمة مدرج في الجدول رقم (٦, ٨).

ولقد رصدت الإنزيمات المساهمة في تحلل الميوسين في العصويات اللاهوائية سالبة الجرام التي عزلت من المهبل في نسبة كبيرة من الإناث الأصحاء (الجدول رقم ٦, ٩). والبروتينات هي مصدر ثمين آخر للمغذيات، حيث يمكن أن تحللها مجموعة متنوعة من ميكروبات المهبل (الجدول رقم ٦, ٨).

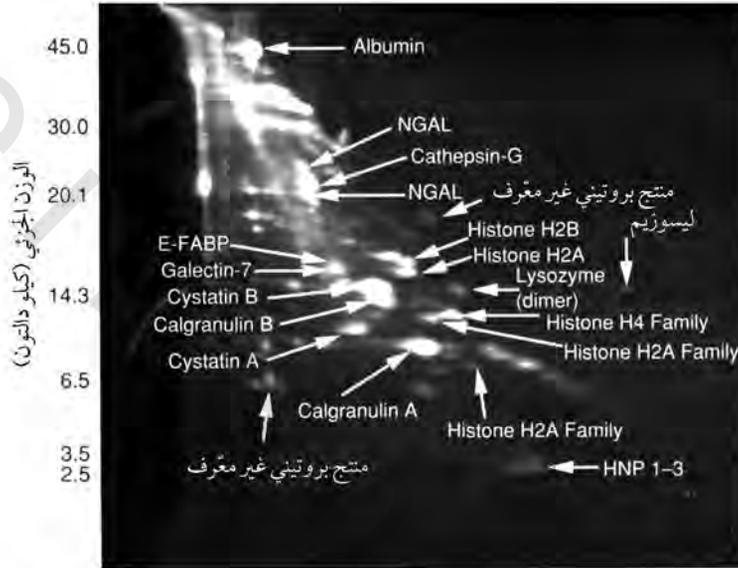
(٦, ٤) الميكروبيوتا المستوطنة للجهاز التناسلي الأنثوي

The Indigenous Microbiota of the Female Reproductive System

(٦, ٤, ١) أعضاء الميكروبيوتا

لقد رصد في النصاب الميكروبي ككل نطاق واسع من الكائنات في الجهاز التناسلي الأنثوي (الجدول رقم ٦, ١٠)، بما في ذلك *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Candida albicans*, *Enterococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Bifidobacterium spp.*

كرويات لاهوائية موجبة الجرام (GPAC)، *Enterobacteriaceae*، *Bacteroides* spp.، *Porphyromonas* spp.، *Prevotella* spp.، *Clostridium* spp.، *Fusobacterium* spp.، *Veillonella* spp.، *Ureaplasma* spp. و *Mycoplasma* spp. وبالرغم من النطاق الواسع من الأنواع البكتيرية التي قد رصدت، فقد أظهرت دراسات معتمدة وغير معتمدة على الاستزراع أن ميكروبيوتا كل من المهبل وعتق الرحم في الإناث الخالية من الأمراض تتكون من عدد محدود من الأنواع - عادةً ثلاثة أو أربعة أنواع ولكن دائماً أقل من ثمانية.



الشكل رقم (١١، ٦). تحديد عديد الببتيدات في سائل المهبل. الشكل يوضح هلام ثنائي الأبعاد لسائل مهبل بشري مصبوغ بصبغة سيبرو روبي. باختصار، فقد استخلص سائل المهبل باستخدام ٥٪ حمض الخليك، جفف بالتفريغ، وعلق في ١، ٠، ٥٪ هيكسا ديكيل تري ميثيل أمونيوم بروميد (CETAB) / ١٠٪ حمض الخليك / ٣× صبغة تحميلية بولينا حمضية (٩ مول بولينا، ٥٪ حمض الخليك، والميثيل الأخضر). تم تعريض مستخلص سائل المهبل (١٠ ميكرو لتر) إلى إلكتروفروسييس ثنائي الأبعاد باستخدام بولينا حمضية - إلكتروفروسييس هلام عديد الأكريلاميد (AU-PAGE) في البعد الاول، يتبعها تريسين-PSDS-PAGE في البعد الثاني. وتم تعريف البقع البروتينية باستخدام مقياس الطيف الكتلي الترادفي (NGAL)، جيلاتينيز النيتروفيل المقترن بالليوكالين، E-FABP: بروتين رابط للحمض الدهني، HNP 1-3: ببتيد النيتروفيل البشري 1، 2، 3. الصورة مقدمة - بلطف - من ألكسندر م. كول وبيتا فينكاتارامان، قسم البيولوجية الجزئية والميكروبيولوجي، كلية بورنت للعلوم الطبية الحيوية، جامعة فلوريدا المركزية، فلوريدا، الولايات المتحدة الأمريكية.

ولقد ذكرت *Staphylococcus* spp.، *Propionibacterium* spp. و *Corynebacterium* spp. في الفصل الثاني. ولقد شرحت السببقيات و *Mycoplasma* spp. في الفصل الرابع، في حين نوقشت الكرويات اللاهوائية موجبة الجرام (GPAC) في الفصل الخامس. والعصويات اللاهوائية سالبة الجرام - *Bifidobacterium* spp.، *Enterococcus* spp. و *Enterobacteriaceae* - هي أعضاء هامة لميكروبيوتا القولون، لذلك فمن المناسب أكثر مناقشتها

في الفصل التاسع. *Veillonella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.* و *Fusobacterium spp.* هي أعضاء سائدة لميكروبيوتا الفم وسوف تذكر في الفصل الثامن.

الجدول رقم (٦,٧). المحددات البيئية لبعض مناطق الفرج.

الشق فيما بين الشفرتين	الشفرتين الكبيرتين	درجة الحرارة
٠, ٦ ± ٣٤, ٤ درجة مئوية	٠, ٢ ± ٣٤ درجة مئوية	المواسعة (وحدات عشوائية = جاف جداً ١٠٠ = رطب جداً)
١٢٩ ± (أي عالي جداً)	١٠ ± ٧٤ (أي عالي)	الرقم الهيدروجيني
٠, ١ ± ٥, ٥	٠, ١ ± ٥, ٢	

الجدول رقم (٦,٨). أعضاء الميكروبيوتا المستوطنة للجهاز التناسلي التي تنتج إنزيمات لها القدرة على المساهمة في التحلل المائي للميوسينات.

الكائن الحي	الإنزيمات المنتجة
لاكتوباسيلي <i>Mobilancu spp.</i>	ألفا وبيتا جلاكتوسيديزيس، ألفا وبيتا جلو كوسيديزيس، بيتا جلو لورونيديزيس سياليديز
<i>Mycoplasma spp.</i>	ألفا وبيتا جلو كوسيديزيس، بيتا-إن-أستيل، جلو كوز أمينيديز، سياليديز
<i>Fusopacterium spp.</i>	بيبتيديزيس، بروتيزيس
<i>Candida albicans</i>	إن-أستيل جلو كوز أمينيديز، أسبرتيل بروتينيز، بيبتيديز
<i>Bifidobacterium spp.</i>	سياليديز، ألفا وبيتا جليكوسيديزيس، ألفا وبيتا جلو كوسيديزيس، ألفا وبيتا جلاكتوسيديزيس، بروتينيز
<i>Strep. gadactiae</i>	بيبتيديز وبروتيز
<i>Provetella spp.</i>	سياليديز، سلفاتيز، ألفا فيكوسيديز، بيتا جلاكتوسيديز، إن-أستيل-بيتا، جلو كوز أمينيديز، ألفا جلاكتوسيديزيس، بيبتيديز وبروتينيز
<i>Bacteroides spp.</i>	سياليديز، ألفا فيكوسيديز، بيتا جلاكتوسيديز، إن-أستيل-بيتا، جلو كوز أمينيديز، إن-أستيل-ألفا، جلاكتوسيديز، بروتيز وبيبتيديزيس
<i>Prophyromonas spp.</i>	سياليديز، جليكو سيديز، بروتيزيس وبيبتيديزيس
<i>V. vaginalis</i>	سياليديز
<i>E. coli</i>	سياليديز، جليكو سيديز
<i>Ent. fecalis</i>	سياليديز، جليكو سيديز، بروتيزيس وبيبتيديزيس
<i>P. acnes</i>	سياليديز، بروتيز
<i>Actinomyces spp.</i>	سياليديز، بروتيز
سبحيات مسببة للاخضرار	سياليديزيس، بروتيزيس، جليكو سيديز
<i>Colstridium spp.</i>	سياليديز، ألفا وبيتا جلاكتوسيديزيس، ألفا وبيتا جلو كوسيديزيس، بيتا جلو كورونيديز، بيبتيديزيس
<i>Staphylococcus spp.</i>	بروتيزيس

الجدول رقم (٩, ٦). معدل رصد العصويات سالبة الجرام اللاهوائية المهبلية في ٦٨ سيدة سليمة، والتي تنتج إنزيمات ضالعة في تحلل الميوسينات (١).

الإنزيم	نسبة النساء اللواتي رصد فيهن نشاط (%)	متوسط تركيز البكتيريا التي رصد فيها نشاط (مل/ cfu)
إن-أستيل جلوكوز أمينيديز	٥٣	٢٠٠٠
بيتا جلاكتوسيديزيس	٥٣	٢٠٠٠
سياليديز	٥٠	٢٠٠٠
ألفا-فيكوسيديز	٥٠	٢٠٠٠
ألفا-جلاكتوسيديزيس	٤٠	٢٠٠٠
جليسين أمينوبيبتيديز	٣٥	٢٠٠٠
أرجنين أمينوبيبتيديز	٣٤	٢٠٠٠

(١, ٤, ٦) اللاكتوباسلس . *Lactobacillus spp*

اللاكتوباسيلي هي عصويات موجبة الجرام، وتكون عادةً طويلة وأسطوانية الشكل. وهناك ٣٤ نوعاً على الأقل يمكن تمييزها حالياً، وخصائصها الرئيسية على النحو التالي:

- عصويات موجبة لصبغة الجرام.
- محبة لتركيزات قليلة من الأوكسجين (ميكروإيروفيلية) أو لاهوائية إجبارية.
- غير متحركة.
- غير جرثومية.
- محتوى G+C للدنا ٣٧-٥٣ مول.٪.
- سالبة الكتاليز.
- تخمر السكريات منتجاً مجموعة متنوعة من الأحماض، والكحول، وثنائي أكسيد الكربون.
- متحملة للحموضة.
- محبة للحموضة.
- النمو في نطاق رقم هيدروجيني ٥, ٣-٦, ٨.
- الرقم الهيدروجيني الأمثل للنمو هو ٦ تقريباً.
- النمو في نطاق من درجة الحرارة ١٥-٤٥ درجة مئوية.
- ذات نشاط محدود هاضم للبروتين.

والأنواع التي تنتج حمض اللاكتيك من الجلوكوز تعرف بـ "متماثلة التخمر"، في حين أن تلك التي تنتج نسباً

صغيرة من حمض اللاكتيك جنباً إلى جنب مع حمض الخليك، حمض الفورميك، وكحول تعرف بـ "خليطة التخمر". وهي ذات متطلبات غذائية معقدة وقد تحتاج إلى إمدادها بأحماض أمينية، بيبتيدات، أحماض دهنية إسترية، أملاح، مشتقات أحماض نووية، أو فيتامينات. واللاكتوباسلي لديها نطاق واسع من اللواصق، والتي تمكنها من الالتصاق بالطبقة الطلائية للمهبل (الشكل رقم ١٢، ٦). وهي تشمل أحماض الليبوتيكويك، فضلاً عن لواصق بروتينية من النوع ل١، وغير بروتينية، حيث تتواجد البعض منها على الشعيرات (الفيمبري). ويبدو أن *L. acidophilus* و *L. gasseri* تستخدمان جليكوبروتينات كلواصق عندما ترتبط بالطبقة الطلائية المهبلية، مع كون المستقبلات هي جليكوليبيد (دهون سكرية). في المقابل، ترتبط *L. jensenii* بالخلايا الطلائية بواسطة لواصق كربوهيدراتية.

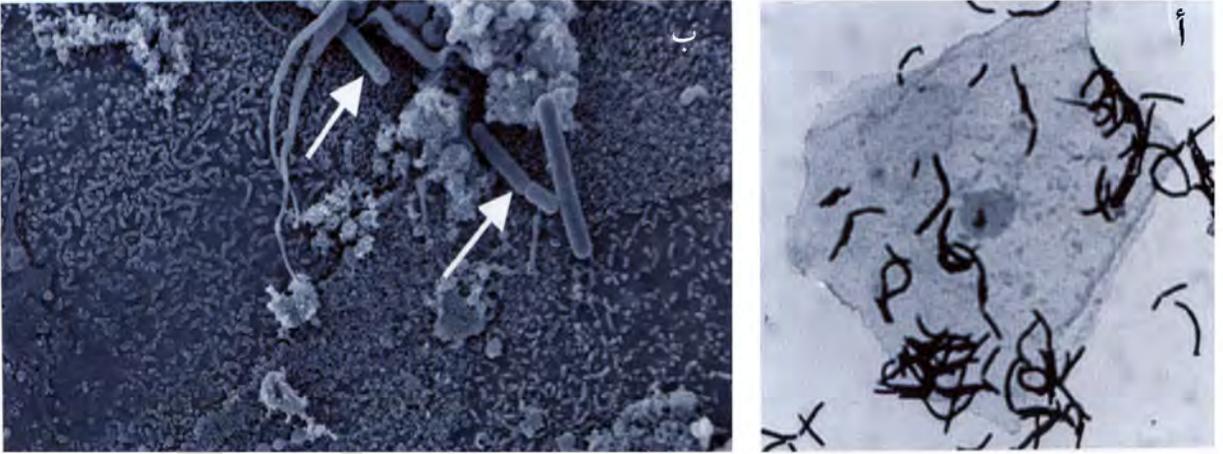
وتتواجد اللاكتوباسلي عادةً (ولكن ليس دائماً) في مهبل وعنق الرحم لمعظم الإناث الأصحاء في مرحلة ما بعد بدء نزول الحيض/ ما قبل انقطاع الطمث، ودائماً ما تهيمن على ميكروبيوتا هذه المناطق. ويتم استعمار المهبل - في المتوسط - ما بين ١٠^٨ و ١٠^٩ للاكتوباسلي، ويتواجد في معظم النساء نوع واحد فقط. ونتيجة الفشل في تحديد هوية اللاكتوباسلي التي تعزل على مستوى النوع، وصعوبات في تعريف *Lactobacillus spp*، ومراجعة تصنيفها، فهناك التباس فيما يتعلق بأي من الأنواع التي تتواجد فعلاً. ولقد سجلت العديد من الدراسات السابقة إن الأنواع السائدة في المهبل كانت *L. acidophilus*. مع ذلك، فقد أظهر تحليل الطرز الجينية أن هذا "النوع" يتكون من ستة أنواع مختلفة، رغم أنه من الصعب جداً - إن لم يكن من المستحيل - التمييز فيما بينها باستخدام طرق الطرز المظهرية التقليدية. وفي دراسة حديثة (الشكل رقم ١٣، ٦) فإن اللاكتوباسلي المعزولة من المهبل لـ ١٠١ سيدة، قد عُرِّفَتْ باستخدام مجسات جينومية للدنا الكلي من سلالات معروفة، ولقد وجد أن الأنواع السائدة هي *L. jensenii* و *L. crispatus* (عضو من معقد *L. acidophilus*).

وسلالات أخرى عزلت كثيراً تشمل *L. gasseri* (عضو من معقد *L. acidophilus*)، *L. cellobiosus*، *L. fermentum*، و *L. iners*. وأنواع عزلت بشكل أقل تشمل *L. plantarum*، *L. rhamnosus*، *L. brevis*، *L. casei*، *L. delbrueckii vaginalis*، و *L. salivarius*. وتعقيد آخر يتعلق بهوية اللاكتوباسلي التي تستعمر المهبل، ينشأ من حقيقة أنه من الصعب استزراع بعض الأنواع. من ثم، فقد أظهر عدد من دراسات غير المعتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا المهبل أن *L. iners* هو عضو دائم لميكروبيوتا المهبل (الشكل رقم ١٠، ٦). وهذا النوع لا ينمو على البيئات الانتقائية المعتادة المستخدمة في عزل اللاكتوباسلي من مجتمعات ميكروبية معقدة مثل تلك المتواجدة في المهبل. وبناءً على النتائج التي تم الحصول عليها من دراسات قائمة وغير قائمة على الاستزراع، فيبدو أن أكثر الأنواع من اللاكتوباسلي تواجداً في المهبل هي *L. jensenii*، *L. iners*، *L. crispatus*، و *L. gasseri*.

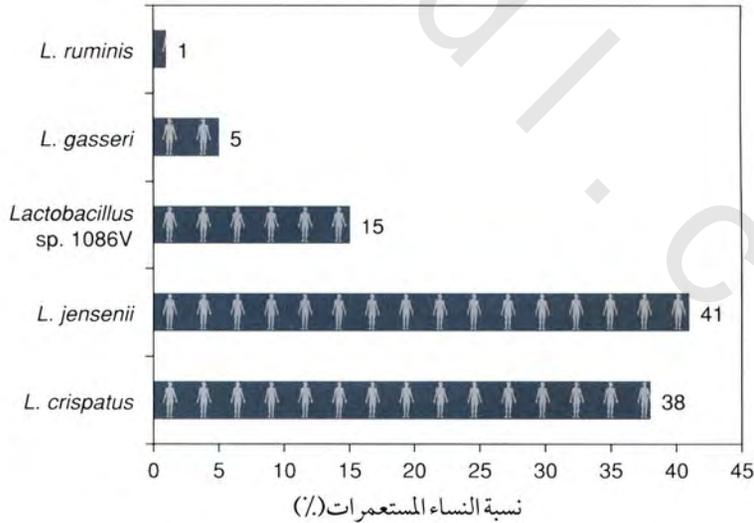
ويساهم عدد من سمات اللاكتوباسلي في قدرتها على أن تسود ميكروبيوتا كلٍّ من المهبل وعنق الرحم (الجدول رقم ١١، ٦). وقدرة اللاكتوباسلي على خفض التصاق *Staphylococcus aureus* بخلايا المهبل الطلائية يمكن ملاحظتها في الشكل رقم (١٥، ٦). ومن النادر جداً أن تسبب اللاكتوباسلي إصابات في البشر.

الجدول رقم (١٠, ٦). الكائنات الحية التي رصدت في منطقة واحدة أو أكثر في الجهاز التناسلي الأنثوي. هذه ليست قائمة شاملة.

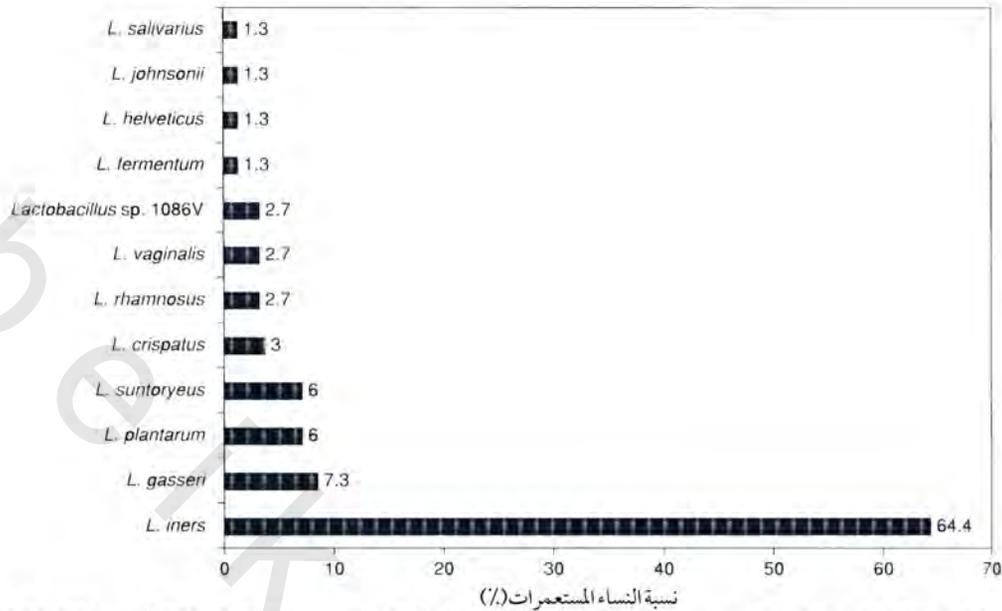
<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Enterococcus durans</i>	<i>Actinomyces europaeus</i>
<i>Neisseria</i> spp.	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Actinomyces israelii</i>
<i>Peptococcus niger</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Actinomyces meyeri</i>
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Actinomyces naesalundii</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Eubacterium cotortum</i>	<i>Actinomyces urogenitalis</i>
<i>Peptostreptococcus hareif</i>	<i>Eubacterium limosum</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Peptostreptococcus micros</i>	<i>Eubacterium</i> spp.	<i>Aerococcus</i> spp.
<i>Peptostreptococcus vaginalis</i>	<i>Eubacterium tenue</i>	<i>Anaerococcus prevotii</i>
<i>Prophiromonas asaccharolytica</i>	<i>Fingoldia manga</i>	<i>Anaerococcus tetradius</i>
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Arkanobacterium pernardia</i>
<i>Porphyromonas levii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Arthobacter</i> spp.
<i>Prevotella bivia</i>	<i>Fusobacterium</i> spp.	<i>Autopobium parvulum</i>
<i>Prevotella puoccalis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Autopobium vaginae</i>
<i>Prevotella corporis</i>	<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Bacteroides capillosus</i>
<i>Prevotella disiens</i>	<i>Group D Streptococci</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Prevotella itermedia</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Bacteroides ovatus</i>
<i>Prevotella oralis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Bacteroides uniformis</i>
<i>Prevotella oilorum</i>	<i>Klepsiella aerogenes</i>	<i>Haemophilus ureolyticus</i>
<i>Prevotella raminicola</i>	<i>Klepsiella ozaenae</i>	<i>Bifidobacterium biavatii</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Klepsiella pneumoniae</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
<i>Propionibacterium avidium</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Bifidobacterium dentium</i>
<i>Proteus morgani</i>	<i>Lactobacillus cellobiosis</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Lactobacillus coleohominis</i>	<i>Butyrivibrio fibrisolvens</i>
<i>Pseudomonase aeruginosa</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Campylobacter gracilis</i>
<i>Pseudoramibacter alactolyticus</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Serratia</i> spp.	<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Candida dubliensis</i>
<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>Caulobacter</i> spp.
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Lactobacillus iners</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Lactobacillus kalixensis</i>	<i>Chlostridium bifermentans</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Lactobacillus mucosae</i>	<i>Chlostridium colicanis</i>
<i>Strptococcus aglactiae</i>	<i>Lactobacillus nagelii</i>	<i>Chlostridium difficile</i>
<i>Strptococcus constellatus</i>	<i>Lactobacillus oris</i>	<i>Chlostridium haemolyticum</i>
<i>Strptococcus intermedius</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Strptococcus mitis</i>	<i>Lactobacillus pontis</i>	<i>Chlostridium ramosum</i>
<i>Strptococcus morbillorum</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Corrynebacterium amycolatum</i>
<i>Strptococcus pyogenes</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Corrynebacterium coyleiae</i>
<i>Strptococcus salivarius</i>	<i>Lactobacillus ruminis</i>	<i>Corrynebacterium minutissimum</i>
<i>Treponema</i> spp.	<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Corrynebacterium</i>
<i>Veillonella alkalescens</i>	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	<i>psodogenitalium</i>
<i>Veillonella atypical</i>	<i>Leptotrichia</i> spp.	<i>Corrynebacterium singular</i>
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Megasphaera</i>	<i>Dialister</i> spp.
	<i>Micrococcus</i> spp.	<i>Eggerthella lenta</i>
	<i>Mobiluncus curtisii</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
		<i>Enterobacter</i> spp.



الشكل رقم (١٢, ٦). (أ) خلية طلائية مهبلية من أنثى في مرحلة ما قبل البلوغ ملتصقة بها *Lactobacillus paracasei subsp paracasei*. متقولة بتصريح من دار بلاك ويل للنشر المحدودة، أوكسفورد، المملكة المتحدة من: Zarate, G. and Nadermacias, M. E. (2006) Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. *Letters in Applied Microbiology* 43, 176-80 (ب) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح لـ *Lactobacillus helveticus* ملتصقة بخلايا طلائية بشرية. تكبير $\times 4300$. الصورة مقدمة من كاتين جوهانثون هندي، معهد البحوث في مستشفى أمراض الأطفال، جامعة تورونتو، تورونتو، أونتاريو، كندا.



الشكل رقم (١٣, ٦). هوية اللاكتوباسيلي التي تم عزلها من المهبل من مجموعة من ١٠١ أنثى في مرحلة ما بعد البلوغ/ قبل انقطاع الطمث. وبعد عزلها، فقد تم تعريف الأنواع بناءً على تشابه الدنا الكروموزومي الكلي (٢).



الشكل رقم (١٤, ٦). نتائج دراسة غير معتمدة على الاستزراع للاكتوباسيلي التي تستعمر المهبل في ٢٤١ أنثى ما قبل انقطاع الطمث.

(٢, ١, ٤, ٦) جاردنيريلا فاجيناليس *Gardnerella Vaginalis*

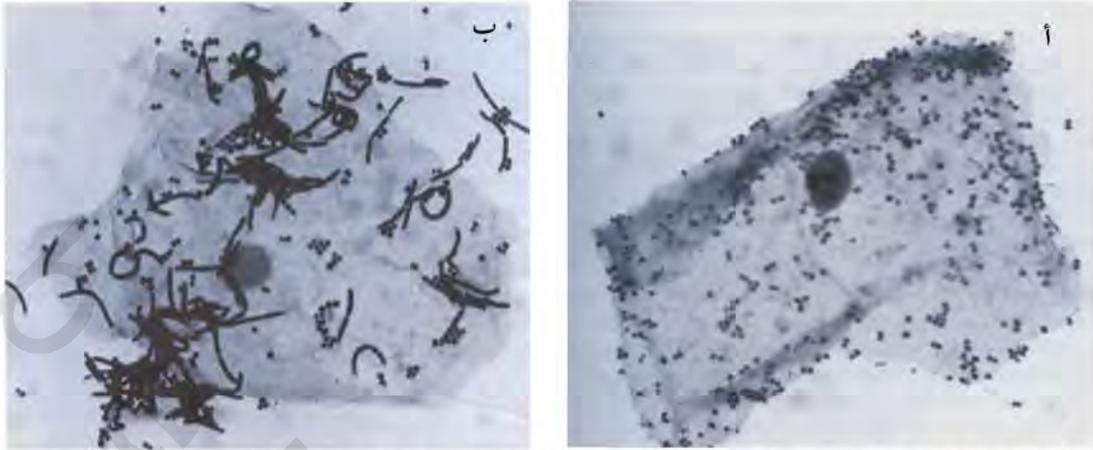
G. vaginalis و عصوي موجب الجرام، حيث يبدو كعصويات أو عصويات كروية متغيرة الجرام باستخدام صبغة الجرام. وهو العضو الوحيد للجنس *Gardnerella*، وخواصه الرئيسية هي على النحو التالي:

- عصوي موجب لصبغة الجرام.
- غير متحرك.
- غير جرثومي.
- لاهوائي اختياري.
- النمو الأمثل يكون في الهواء الغني بثاني أكسيد الكربون.
- محتوى G+C للدنا ٤٢ - ٤٤ مول٪.
- ذات شعيرات.
- ينتج عديد السكريات الخارجية.
- النمو في نطاق الرقم الهيدروجيني ٦-٧.
- الرقم الهيدروجيني الأمثل للنمو ٥-٦, ٠.
- النمو في نطاق درجة حرارة ٢٥ - ٤٢ درجة مئوية.
- النمو الأمثل في ٣٥ - ٣٧ درجة مئوية.
- سالبة الكتاليز.
- سالب اليوريز.

وهو ذو متطلبات غذائية دقيقة، ويخمر الجلوكوز، المالتوز، والسكروروز ليتنج أساساً خلايا ولاكتات. ويتنج إنزيمات سياليديز، وبالتالي فيمكن أن يحلل الميوسينات جزئياً للحصول على سكريات، والتي يمكن أن تستخدم كمصدر للكربون والطاقة. إن الشعيرات وعديد السكريات السطحية منطوية على التصاق *G. vaginalis* بالخلايا الطلائية وكرات الدم الحمراء. ويستطيع الكائن الحي أن يرتبط مباشرة بعدد من المركبات المحتوية على الحديد بما في ذلك الهيم، والهيموجلوبين، والكتاليز، واللاكتوفيرين - يمكن استخدامها جميعاً كمصدر للحديد. وفي حين أن الكائن الحي دائماً ما يتواجد في الجهاز التناسلي للإناث الأصحاء، فإن *G. vaginalis* جنباً إلى جنب مع العديد من الكائنات الحية الأخرى، يكون مقترناً بالالتهاب المهبل البكتيري.

الجدول رقم (١١، ٦). الخصائص التي تساهم في هيمنة اللاكتوباسلي في الجهاز التناسلي الأنثوي.

الخاصية	دورها في استعمار المهبل
محبة للحموضة (أسيروفيلية)	تمكن من البقاء علي قيد الحياة في الرقم الهيدروجيني المنخفض الموجود في المهبل، و - المدى أقل - عنق الرحم
منتجة للحمض	تساهم في الرقم الهيدروجيني المنخفض المتواجد في المهبل، تثبط من نمو الكائنات المنافسة
إنتاج اللاكتات والخلايا	تحدث تأثيراً مضاداً للميكروبات
المحبة لتركيز منخفض من الأوكسجين (ميكروإروفييلية) أو اللاهوائية الإجبارية	تمكن الميكروبات من البقاء علي قيد الحياة في تركيزات الأوكسجين المنخفضة الموجودة في المهبل وعنق الرحم
إنتاج فوق أكسيد الهيدروجين (مثل بواسطة <i>L. criptus, L. jensenii, L. gasseri, L. casei, L. delbruecki, L. vaginalis, L. plantorum, L. pentonus</i>)	يقتل الكائنات الحية مباشرة، كذلك يؤكسد أيونات الكلوريد إلى حمض هيبوكلوريك و/ أو كلور- وكلاهما قاتل شديد للميكروبات
لواصق متنوعة	تمكن من الالتصاق بالغشاء المخاطي
إنتاج بكتريوسين (مثل بواسطة <i>L. gasseri, L. plantorum, L. fermentum, L. casei, L. reuteri, L. delbrueck, L. salivarius</i>)	يشط من نمو الكائنات الحية المنافسة، فعال ضد كائنات حية عديدة بما في ذلك اللاكتوباسلي الأخرى. <i>G. vaginalis, N. gonorrhoeae, Ent. fecalis, Staph. aureus</i>
إنتاج إنزيمات بكتيرية هاضمة (مثل <i>L. fermentum</i>)	نشط ضد <i>Strep. pyogenes, Strep. aureus, Strep. galagtica</i> وبعض اللاكتوباسلي
إنتاج مركبات حيوية نشطة سطحياً (مثل <i>L. fermentus, L. rhamnosus, L. acidophilus</i>)	تمنع التصاق الأنواع الأخرى بالطبقة الطلائية، تحفز من إزالة البكتيريا الملتصقة بالخلايا الطلائية
الإقصاء التنافسي	تحدث تنافس على الخلايا الطلائية



الشكل رقم (١٥، ٦). الإقصاء التنافسي لـ *Staph. aureus* بواسطة اللاكتوباسيلي. توضح الصورة المجهرية (أ) أعداداً كبيرة من *Staph. aureus* ملتصقة بالخلايا الطلائية المهبلية من أنثى بالغة سليمة و (ب) تقلص أعداد *Staph. aureus* الملتصقة بالخلايا في وجود *Lactobacillus paracasei* منقولة بتصريح من دار بلاك ويل للنشر المحدودة، أو كسفورد، المملكة المتحدة من: Zarate, G. and Nadermacias, M. E. (2006) Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. *Letters in Applied Microbiology* 43, 176-80

(٣، ١، ٤، ٦) كانديدا ألبكانز *Candida albicans*

Can. albicans هي خميرة ذات خلايا بيضوية الشكل، وذات محيط ٣-٦ ميكرومتر. وهي تتكاثر عن طريق تكوين براعم كونيديا لاجنسية (بلاستوكونيديا)، ولكنها دائماً ما تفشل في الانفصال، مما يؤدي إلى سلسلة من الخلايا تعرف بـ "هيفات كاذبة". وهي فطر ثنائي الشكل، ويمكن كذلك أن ينتج هيفات حقيقية منقسمة. ويمكن كذلك تحفيز إنتاج الهيفات عن طريق تحضين الكائن الحي في مصل عند درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية، حيث تتكون هيفات قصيرة، بعد ثلاث ساعات من التحضين، تعرف بأنابيب جرثومية، وهذا اختبار مبدئي سريع لتعريف الكائن الحي. وخصائص *C. albicans* هي على النحو التالي:

- خميرة.
- تتكاثر عن طريق التبرعم.
- فطر ثنائي الشكل.
- تنتج جراثيم كلاميدية انكسارية.
- لاهوائية اختيارية.
- النمو الأمثل تحت ظروف هوائية.
- النمو في نطاق درجة حرارة ٢٠-٤٠ درجة مئوية.
- النمو في نطاق رقم هيدروجيني ٢-٨.
- الرقم الهيدروجيني الأمثل للنمو ١، ٥، ٩، ٦.
- تخمير نطاق واسع من السكريات.

وتستطيع *C. albicans* أن تستخدم نطاقاً واسعاً من السكريات كمصدر للكربون والطاقة، بما في ذلك الجلوكوز، مالتوز، سكروز، جالاكتوز، والزيلوز. وهي تنتج إنزيم إن-أسيتل جلوكوز أمينيداز. وعدد من إنزيمات البروتينيزيس الأسبريلية، مما يعني أنها قد تكون قادرة على التحليل الجزئي للميوسينات، فضلاً عن قليل (أوليغو) السكريات والبروتينات الموجودة في المهبل، وبالتالي تحصل على سكريات وأحماض أمينية للاستخدام كمصادر للكربون، النيتروجين، والطاقة. وتنتج كذلك إنزيمات فسفوليبيزيس وليبيزيس أخرى والتي تمكنها من تحليل الدهون الفوسفاتية والدهون الأخرى.

ولقد تم تحديد عدد من اللواصق في *C. albicans*، وتشمل بروتينات المانوز وشبيهه الإنتيجرين *integrin*، حيث تتوسط الالتصاق بالخلايا الطلائية وجزئيات مادة الترابط الخارج خلوية مثل الكولاجين، فيبرونيكتين، ولامينين. وتنتج العديد من سلالات الكائن الحي جليوتوكسين، وهو ذات نشاطات مضادة للبكتيريا ومثبط مناعي. ومن ثم، فإن له القدرة على قتل *Micrococcus spp* ويمكنه تثبيط الانتحاء الكيميائي، و الالتصاق بواسطة كرات الدم مفصصة النواة. والكائن الحي مقترن بعدد من الإصابات بما في ذلك أمراض الكانديدا (كانيديازيس)، التهاب الحشفة و التهاب الفم.

(٤، ١، ٤، ٦) سترينوكوكس أجلاكتيا *Streptococcus agalactiae*

(مجموعة B *Streptococcus*)

Streptococcus agalactiae هي مكور سبجي محلل للدم من النوع بيتا، وتحتوي على أنتيجين من مجموعة B حسب العالم لانسفيلد. وينتج الكائن الحي إنزيمات هيالورونيداز وبروتيزيس، مما يعني أنه يستطيع أن يحصل على سكريات وأحماض أمينية من حمض الهيالورونيك والبروتينات الموجودة في إفرازات المهبل وعنق الرحم. وحمض ليبوتايكويك وبروتينات غير محددة هي اللواصق الرئيسية التي تمكن من التصاقه بالخلايا الطلائية للمهبل وعنق الرحم في التجارب المعملية. ويستطيع الكائن الحي كذلك الارتباط بمكونات مادة الترابط الخارج خلوية مثل الفيبرونيكتين والفيبروجين. ولقد رصد لاصق بروتيني - Lmb على سطح الكائن الحي حيث يتوسط الارتباط باللامينين الخاص بالمشيمة البشرية.

ويمكن للكائن الحي أن يثبط من نمو العديد من الأنواع البكتيرية الموجودة في المهبل بما في ذلك لاكتوباسلي، *G. vaginalis*، بكتيريا الكورين، السبقيات المسببة للاخضرار، كرويات معوية، و *peptostreptococci*. وهو غير قادر على تثبيط نمو المكورات العنقودية، ولكن تثبط العنقوديات سالبة الكواجيلوليز (CNS) من نموه هو نفسه. وفي حين يتواجد الكائن الحي عادةً في الجهاز التناسلي للإناث الأصحاء، فإن *Strep agalactiae* مسئولة عن عدد من الإصابات بما في ذلك التهاب غشاء المشيمة، والتهاب بطانة الرحم، والولادة المبكرة فضلاً عن إصابات المواليد مثل التعفن، والالتهاب الرئوي، والالتهاب السحائي. ويمكن تمييز عدد من الأنماط المصلية، وإحداها - Serotype III - هو الأكثر اقتراناً بالأمراض الغازية في المواليد.

Mycoplasma hominis (٦, ٤, ١, ٥) ميكوبلازما هومينيس

لقد ورد ذكر الخواص العامة للموليكيتوس *Mollicutes* في الفقرة (٦, ٤, ١, ٤). وبخلاف بعض الميكوبلازومات، فإن خلايا *Myc. hominis* ليست لها شكل القارورة الممدودة، ولكنها صغيرة (٢, ٠-٣, ٠ ميكرومتر من حيث المحيط) ومستديرة. والكائن الحي لا يخمر الجلوكوز، ولكنه قادر على التمثيل الغذائي للأرجينين. ولقد وجد في المهبل وعنق الرحم للإناث الأصحاء، ويتراوح معدل الرصد في مهبل الإناث ما قبل انقطاع الطمث من ٤ - ٢٥٪. ولقد رصد الكائن الحي كذلك في عنق الرحم لـ ١٨٪ من الحوامل الأصحاء. ورغم اقترانه بعدد من الإصابات البولية التناسلية (التهاب المهبل البكتيري، ومرض التهابي الحوض، والتهاب المهبل، والولادة المبكرة)، فإن دوره في الإصابة بالضبط غير مؤكد، بل إن هناك شكاً فيما إذا كان مشاركاً فعلاً في إمرضية هذه الأمراض. ومن المثير للاهتمام، أنه يستطيع البقاء على قيد الحياة في ومكوناً علاقة تكافلية مع *Trichomonas vaginalis*، وهو بروتوزوا راسخ كمرض للمهبل.

Ureaplasma urealyticum (٦, ٤, ١, ٦) يوريا بلازما يوريا ليتكم

ينتمي الجنس *Ureaplasma* إلى الموليكيتوس *Mollicutes* (الفقرة ٦, ٤, ١, ٤)، ويتكون من ثمانية أنواع، اثنان منها قد عزلت من البشر. و *U. urealyticum* هو ميكروب لاهوائي اختياري صغير (٢, ٠-٣, ٠ ميكرومتر من حيث المحيط) متعدد الأشكال، وذات متطلبات غذائية خاصة ويحتاج إلى ستيرولات وبيئة غنية للنمو. محتوى G+C للدنا ٢٧-٢٨ مول٪. يستطيع أن ينمو في نطاق واسع من الرقم الهيدروجيني يتراوح من ٥-٩. والكائن الحي غير قادر على التمثيل الغذائي للجلوكوز أو الأرجينين، ولكنه ينتج إنزيم اليوريز حيث يشارك في إنتاج الطاقة. ويفرز عدداً من الإنزيمات بما في ذلك إيلستيز، عديد من فسفوليبيزيس، و بروتيز IgA. وهو ذو مقاومة عالية للجفاف وللتغير في درجة الحرارة.

والكائن الحي كان في الأصل مقسماً إلى ١٤ طرزاً مصلياً منفصلاً، ولكن قد تم تجميع هذه الطرز المصلية - مؤخراً - في نوعين منفصلين - *U. urealyticum* (الطرز مصلية ٢, ٤, ٥, ٧-١٣) و *Ureaplasma parvum* (الطرز مصلية ١, ٢, ٣, ٤, ١٤). ولسوء الحظ، فإن دراسات وبائية قليلة فقط هي التي ميزت بين النوعين. ولقد حددت مؤخراً تنابعات جينوم (<http://cmr-tigr.org/tigr-scripts/CMR/GenomePage.cgi?org=ntuu01>) *U. urealyticum*، وبه ٦١٣ جيناً مشفراً لبروتينات و ٣٩ جيناً مشفراً لـ RNA. و ٥٣٪ من الجينات المشفرة لبروتينات قد صنفت على أنها ذات وظائف بيولوجية، و ١٩٪ مشابهة لجينات غير معلومة الوظيفة، والجينات المتبقية ليس لها تشابه ملموس مع أي من جينات الكائنات الحية الأخرى. ويوجد عدد كبير من الجينات المشفرة للبروتينات الناقلة والتي - من المحتمل - أن تشارك في امتصاص نطاق من المغذيات الأساسية.

(٦, ٤, ١, ٧) *Atopobium Vaginae* أتوبوبيوم فاجيني

Atopobium Vaginae هو كروي موجب الجرام، لاهوائي اختياري، غير متحرك، ويوجد فردي، أو زوجي، أو في سلاسل قصيرة. ومحتوى G+C للدنا ٤٤ مول٪. والمنتج الأيضي النهائي الرئيسي هو اللاكتات. ويتواجد الكائن الحي في من ٧ إلى ٢٠٪ من الإناث الأصحاء في مرحلة ما بعد بدء نزول الحيض / قبل انقطاع الطمث. و *At. vaginae* هو واحد من الكائنات العديدة التي تعتبر ذات دور في أمراض التهابات المهبل.

(٦, ٤, ١, ٨) *Mobiluncus spp.* موبيلونكس

Mobiluncus spp. هي عصويات منحنية، متحركة، لا تكون فروع، غير جرثومية متغيرة الجرام أو سالبة الجرام. ويتكون الجنس عن نوعين - *Mob. curtisii* و *Mob. mulieris*. محتوى G+C للدنا ٤٩ - ٥٥,٢ مول٪. والنمو الأمثل في ٣٥ - ٣٧ درجة مئوية. ويخمر الجلوكوز منتجاً أحماض السكسينيك، الخليك، واللاكتيك كمنتجات نهائية رئيسية. وبينما فشلت بعض الدراسات في رصد *Mobiluncus spp.* في المهبل للإناث الأصحاء، فإن دراسات أخرى قد سجلت وجود كلا النوعين بمعدل يتراوح بين ٧,٠ إلى ٣٨٪، مع كون *Mob. mulieris* هو الأكثر رسداً. و *Mobiluncus spp.* هي أعضاء في التجمع الميكروبي المستول عن التهابات المهبل.

(٦, ٤, ٢) تركيب المجتمع الميكروبي في المواقع المختلفة في الجهاز التناسلي الأنثوي

Community Composition at Different Sites within the Female Reproductive System

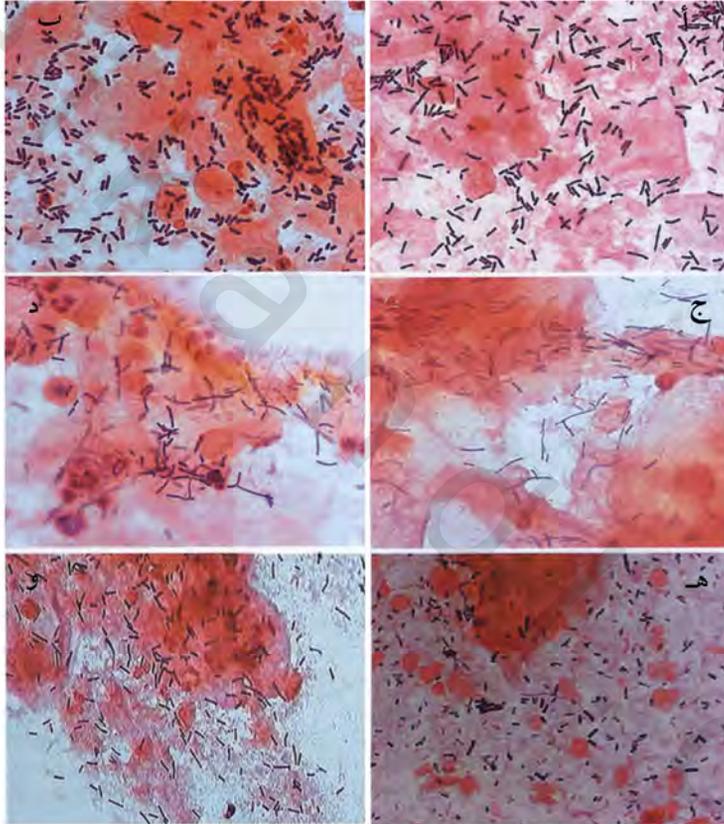
لقد ورد في الفصل الأول المشكلات المقترنة بتحديد الميكروبيوتا المستوطنة لموقع معين. والموقف هنا أكثر صعوبة فيما يتعلق بالجهاز التناسلي الأنثوي، حيث إن مجموعة متنوعة من العوامل الإضافية المعقدة تدخل حيز التأثير، جميعها تؤثر على بيئة مختلف المناطق، ومن ثم على تركيب المجتمعات الميكروبية القائمة. والعوامل التي تؤثر على ميكروبيوتا مختلف مناطق الجهاز التناسلي الأنثوي هي على النحو الآتي، وهي بالإضافة إلى تلك العوامل الأخرى التي تؤثر كذلك على الميكروبيوتا في مواقع الجسم الأخرى (مثل السن، والنظافة الشخصية، إلخ):

- النضج الجنسي للأنثى.
- ما إذا كانت الأنثى حامل أم لا.
- مراحل دورة الإنجاب في النساء في مرحلة ما بعد بدء نزول الحيض / قبل انقطاع الطمث.
- ما إذا كانت الأنثى نشيطة جنسياً.
- ما إذا كانت الأنثى تستخدم مانع للحمل أم لا، وإذا كان الأمر كذلك فأى الطرق تستخدم.
- السلوك الجنسي للأنثى.
- ما إذا كان هناك علاج هرموني بديل يستخدم أم لا (في حالة السيدات ما بعد انقطاع الطمث).

Vagina المهبل (٦, ٤, ٢, ١)

Post-menarcheal/Pre-menopausal الإناث ما بعد بدء نزول الحيض / قبل انقطاع الطمث (٦, ٤, ٢, ١, ١)

Females: من المسلم به عموماً أن اللاكتوباسيلي تهيمن على ميكروبيوتا المهبل في الإناث الأصحاء، ما بعد بدء نزول الحيض / قبل انقطاع الطمث، النشيطات جنسياً، الغير حوامل (الشكل رقم ١٦, ٦). مع ذلك، فإن أبحاثاً حديثة قد وجدت أن معظم هؤلاء الإناث لا يحملن ميكروبيوتا تهيمن عليها *Lactobacillus* طوال الدورة الشهرية، رغم أنه ليست لديهن أعراض للإصابة المهبليّة. ويبدو أن تركيب ميكروبيوتا المهبل تتقلب بشكل يومي بين حالة تعد متوافقة مع الصحة وحالة تعد "غير طبيعية" - بالتالي تتفاقم مشكلة تحديد الميكروبيوتا المستوطنة لهذه المنطقة.



الشكل رقم (٦, ١٦). مسحات مهبليّة مصبوغة بصبغة الجرام من إناث مختلفة، توضح خلايا طلائية بها: (أ، ب) أساساً أنواع نمطية

لخلية *Lactobacillus crispatus* بمعنى لاكتوباسيلي متناسقة عمودية، (ج، د) لاكتوباسيلي غير (هـ، و) *L. crispatus*

خليط من *L. crispatus* وأنواع ليست *L. crispatus*. التكبير $\times 100$ مستنسخة من: Verhelst, R., Verstraelen, H.,

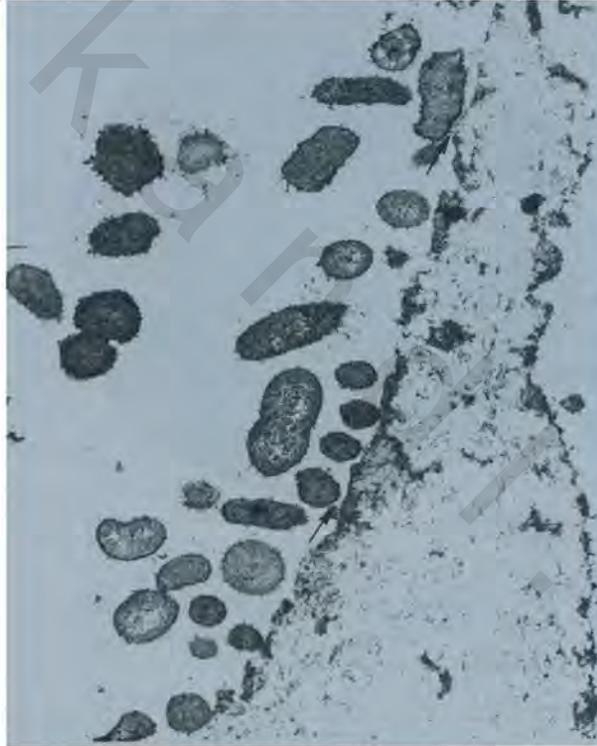
Clacys, G. et al. (2005) Comparison between gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora:

Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora.

هذا مقال متاح للجميع *BMC Microbiol*, 5, 61. 2005 Verhelst et al.; license BioMed Central Ltd, London, UK

ويوزع بشروط .Creative Commons Attribution license , Doi: 10.1186/11471-2180-5-61

وفما يتعلق بالنظام الهيكلي لميكروبيوتا المهبل، فيبدو أن الكائن الحي يكون مستعمرات دقيقة ملتصقة بالخلايا الطلائية (الشكل رقم ١٧، ٦)، ومنغمسة في المادة اللزجة المصاحبة لسطح الطبقة الطلائية. وهناك ثلاثة أعضاء من ميكروبيوتا المهبل *L. acidophilus*، *L. gasseri*، و *L. jensenii* لها القدرة على التجمع الذاتي، ومن المرجح أن ذلك ذو أهمية في تكوين مثل هذه المستعمرات الدقيقة. والعديد من المكونات الأخرى للمجتمع البكتيري أقل التصاقاً. ولقد درس تركيب ميكروبيوتا المهبل كذلك باستخدام تقنية التهجين الفلورسنتي الموضعي (FISH)، وقد أوضحت هذه التقنية أنها تتكون بشكل رئيس من مجتمع غير هيكلي ضمن طبقة المخاط التي تغطي طلائية المهبل - لم يكن هناك أي برهان على تكون غشاء حيوي في الإناث الأصحاء (الشكل رقم ١٨، ٦). وما إذا كانت ميكروبيوتا المهبل تتواجد في صورة غشاء حيوي أم لا، فهي قضية مثيرة للجدل - هناك أدلة قليلة من دراسات ميكروسكوبية على أن هذا هو الوضع. مع ذلك، فيبدو أن الغشاء الحيوي يتكون فعلاً في الإناث اللواتي يعانين من التهابات المهبل.



الشكل رقم (١٧، ٦). صورة بالمجهر الإلكتروني القاطع، توضح مستعمرات دقيقة لبكتيريا ملتصقة بالطبقة الطلائية المهبلية. تم خلط العينة بجهاز الخلط الفورتيكس، فصلت بالطرد المركزي والتعرض للموجات الصوتية، مع ذلك فإزالت لديها مستعمرات دقيقة ملتصقة بالخلايا الطلائية. وتشير الأسهم إلى عديد السكريات الخارجية الكثيفة للكؤوس السكرية (الجليكوكالينكس) على السطح البكتيري، والتي يبدو أنها تتوسط الالتصاق البكتيري بالطبقة الطلائية.

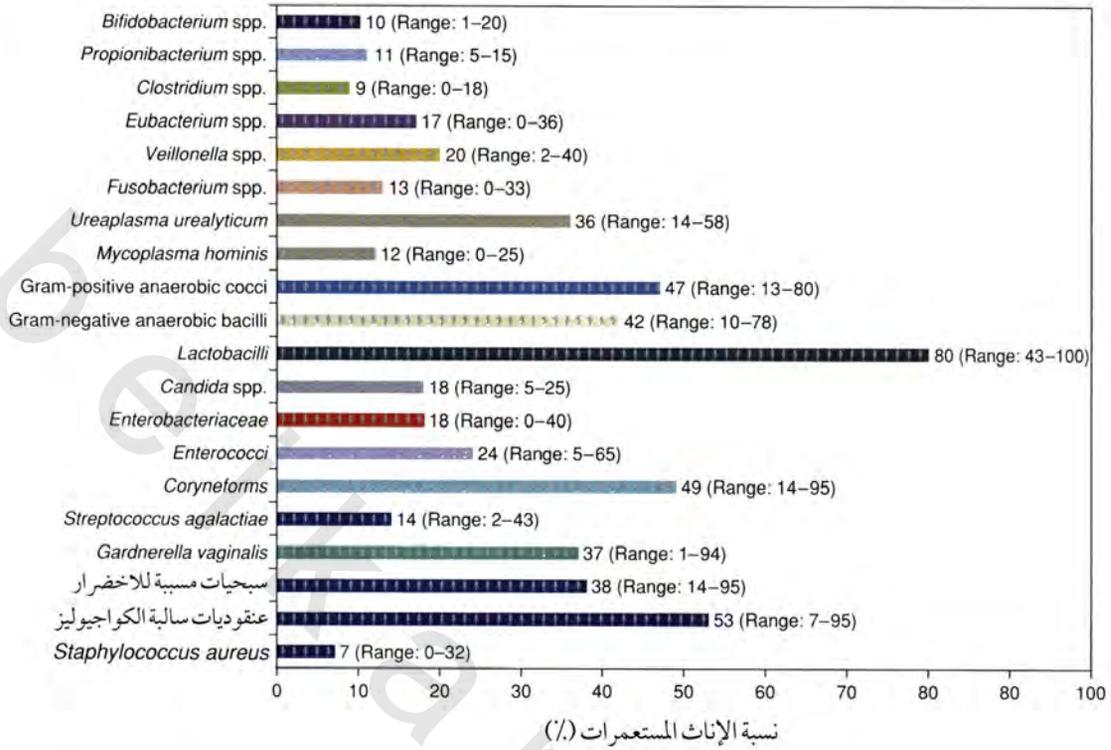
منقولة بتصريح من تيلور، فرانسيسي نيويورك، نيويورك الولايات المتحدة الأمريكية من: Sadhu, K., Domingue, P.A.G., Chow, A.W. et al. (1989) A morphological study of the in situ tissue associated autochthonous microbiota



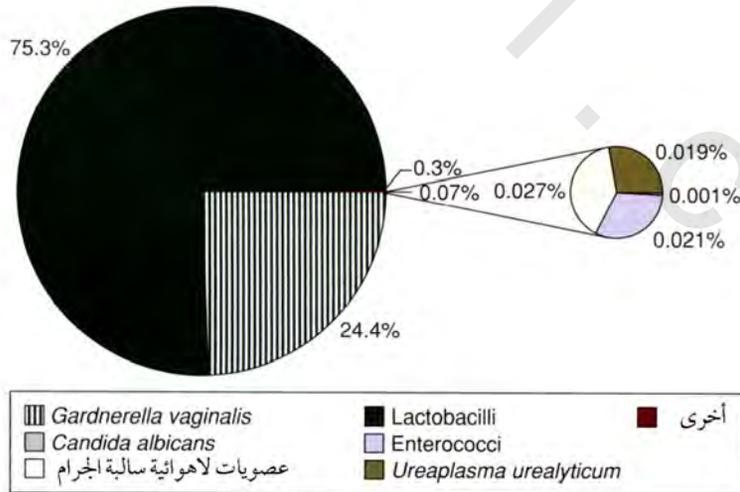
الشكل رقم (١٨، ٦). دراسة بالتهجين الفلورسنتي الموضوعي لجزعة مهبلية من أنثى سليمة توضح كائنات حية مقترنة بسطح الغشاء المخاطي المهبلي. تبدو البكتيريا أنها تكون أساساً في الطبقة الطلائية وتشمل لاكتوباسلي (اللون البرتقالي) *G. vaginalis* (اللون الأحمر) وأنواع أخرى (اللون الأخضر). التكبير $100\times$ مستنسخة من: Swidsinski, A., Meadling, W., Loening, Baucke, V. et al. (2005) Adherent biofilm in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 106, 1013-23. وويلكينس، فيلادلفيا، بنسلفانيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

وفي معظم دراسات ميكروبيوتا المهبل القابلة للاستزراع، فإن عدد الكائنات الحية المعزولة من الأنثى السليمة يكون أقل من عشرة ويكون عادةً بين ٣ و ٥. وعموماً، فإن أكثر من نصف الأنواع المرصودة هي لاهوائية إجبارية. ومدى انتشار مختلف الكائنات الحية التي رصدت في المهبل موضحة في الشكل رقم (١٩، ٦)، ومنه يمكن ملاحظة إن اللاكتوباسلي، العنقوديات سالبة الكواجيليز CNS، بكتيريا الكورين، كرويات لاهوائية موجبة الجرام GPAC، وعصويات لاهوائية سالبة الجرام (GNAB) هي المجموعات الأكثر تواجداً من الكائنات الحية القابلة للاستزراع. والميكروبات اللاهوائية الأكثر رسداً هي أنواع من الأجناس التالية: *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides* (بما في ذلك الأعضاء السابقة لهذا الجنس)، *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus* (بما في ذلك الأعضاء السابقة لهذا الجنس)، *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, و *Veillonella* (الجدول رقم ١٠، ٦).

وتهيمن عادةً اللاكتوباسلي على الميكروبيوتا القابلة للاستزراع (الشكل رقم ٢٠، ٦)، ودائماً ما يتواجد نوع واحد فقط - عادةً ما يكون هو *L. jensenii*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, أو *L. iners* وكائنات حية أخرى تتواجد دائماً بنسب عالية تشمل *G. vaginalis*، سبقيات، بكتيريا، الكورين، كرويات لاهوائية موجبة الجرام GPAC، وعصويات لاهوائية سالبة الجرام (GNAB).

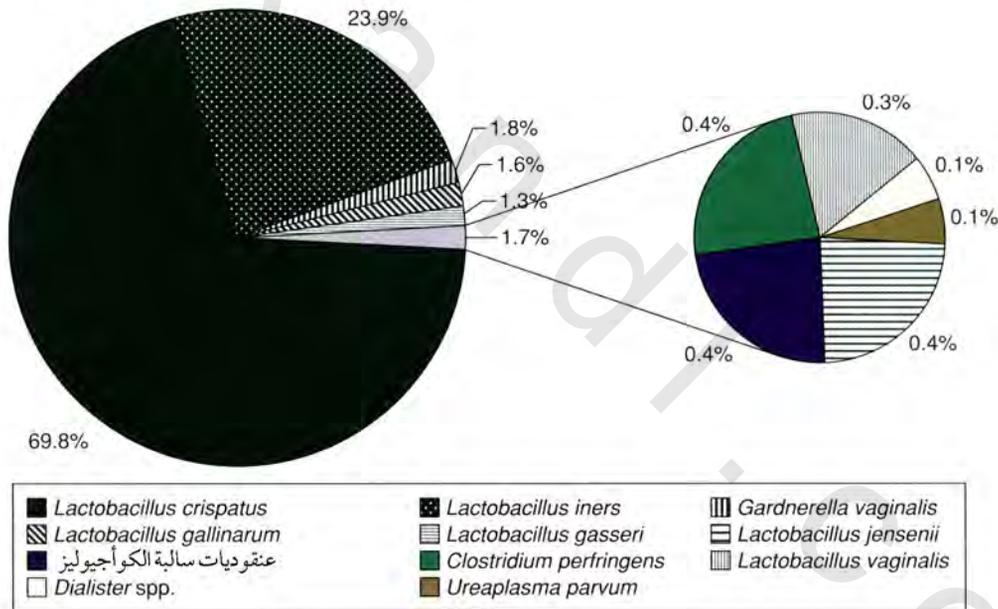


الشكل رقم (١٩، ٦). معدل رصد مختلف الميكروبات في المهبل للإناث سليمة في مرحلة ما قبل البلوغ/ ما قبل انقطاع الطمث ولسن بحوامل. والبيانات الموضحة هي متوسط قيم (ونطاقات) مشتقة من ٣٢ دراسة شملت ١٧٥٦ أنثى (٢، ٤-٣٤).



الشكل رقم (٢٠، ٦). الحصص النسبية للكائنات الحية السائدة التي تكون الميكروبيوتا المهبلية لـ ٢١ أنثى سليمة في مرحلة ما بعد البلوغ/ قبل انقطاع الطمث وليست حوامل (٢٤).

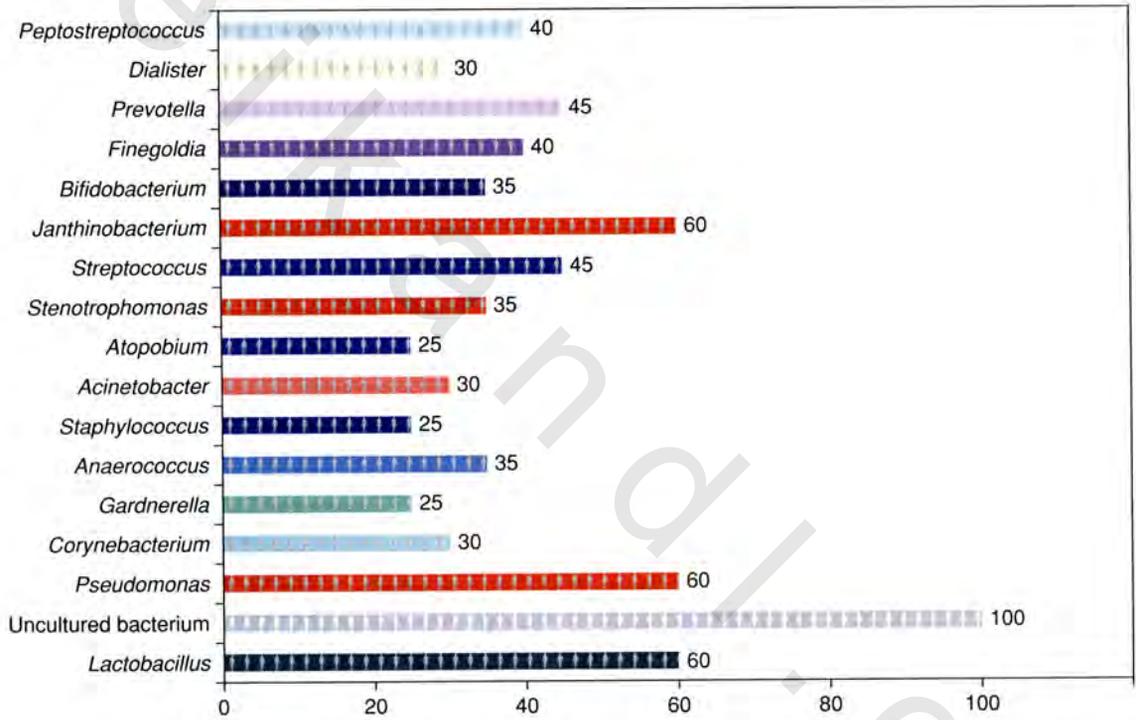
ولقد أكدت الطرق غير القائمة على الاستزراع من وجود عدد محدود فقط من الكائنات الحية في الميكروبيوتا المهبلية للأنتى، وكذلك فإن نوعاً واحداً من *Lactobacillus sp* عادةً ما يهيمن على المجتمع. من ثم، ففي دراسة شملت ١٩ سيدة في سن ما قبل انقطاع الطمث، فإن تحليل DGGE-PCR (تفاعل البلمرة المتسلسل - إلكتروفوريس الهلام المتدرج الممسوخ)، (الفقرة ٣، ٤، ١) للحمض النووي المستخلص من المجتمعات الميكروبية المهبلية، قد أظهر أن الطرز - في معظم الأفراد - يهيمن عليها من واحد إلى ثلاثة أشرطة من الدنا. وفي ٧٩٪ من النساء، كانت واحدة من هذه الأشرطة على الأقل ذات تنابع متطابق لـ *Lactobacillus sp*، مع كون *L. iners* هي الأكثر رسداً. ولقد تم الحصول على نتائج مشابهة لذلك في دراسة قائمة على مكتبات النساثل لجين 16S rRNA، والتي تم تحضيرها من ثماني سيدات بالغات (الشكل رقم ٢١، ٦). وكان متوسط عدد الأنماط التطورية لكل شخص هو ٣، ٣ (تتراوح: ١-٦). وكانت اللاكتوباسلي (خصوصاً *L. crispatus* و *L. iners*) هي البكتيريا السائدة التي رصدت وكانت تمثل ٨٣٪ و ١٠٠٪ من النساثل لكل مكتبة. ومعظم تنباعات 16S rRNA كانت متطابقة بشدة لتنباعات بكتيريا معروفة.



الشكل رقم (٢١، ٦). دراسة غير معتمدة على الاستزراع للميكروبيوتا المهبلية. استخلص الدنا من النساثل المهبلية الذي جمع من ثماني سيدات أصحاء في مرحلة ما بعد البلوغ/ قبل انقطاع الطمث، وضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية المتواجدة في كل عينة باستخدام تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسلت النواتج، وحددت تنباعاتها. تم تحليل مائة نسيل من كل مكتبة، وتشير القيم إلى النسبة الكلية (٪) للنساثل لكل نمط تطوري تم رصده (٣٥).

مع ذلك، فإن نتائج إحدى أكثر الدراسات شمولاً التي أجريت حتى الآن وغير المعتمدة على الاستزراع، قد أظهرت أن الميكروبيوتا المهبلية للإناث الأصحاء لا يهيمن عليها دائماً لاكتوباسلي (الشكل رقم ٢٢، ٦). ولم ترصد

لاكتوباسيلي في ٤٠٪ من هذه المجموعة التي تتكون من ٢٠ أنثى خالية من الأمراض في مرحلة ما بعد بدء نزول الحيض/ ما قبل انقطاع الطمث. وبالرغم من رصد لاکتوباسيلي في ٤٠٪ أخرى من المجموعة، فإن الميكروبيوتا كانت معقدة جداً. وبصورة عامة، فإن الميكروبيوتا المهبلية للعشرين أنثى كانت متنوعة جداً، حيث رصدت أنماط تطويرية من ٧٠ جنساً تقريباً. علاوة على ذلك، فقد تواجدت أنماط تطويرية غير معروفة و/ أو غير قابلة للاستزراع حتى الآن في كل أنثى. ومن النتائج التي كانت مثيرة للدهشة التواجد المتكرر لـ *Janthinobacterium* spp. وهي عصويات متحركة سالبة الجرام، وتتواجد فرادى، وأزواج، وسلاسل قصيرة. وهي هوائية إجبارية، موجبة للكيتاليز والأوكسيديز، ودائماً ما تفرز صبغة بنفسجية، فيولاسين. وهي تتواجد كثيراً في التربة والمياه.

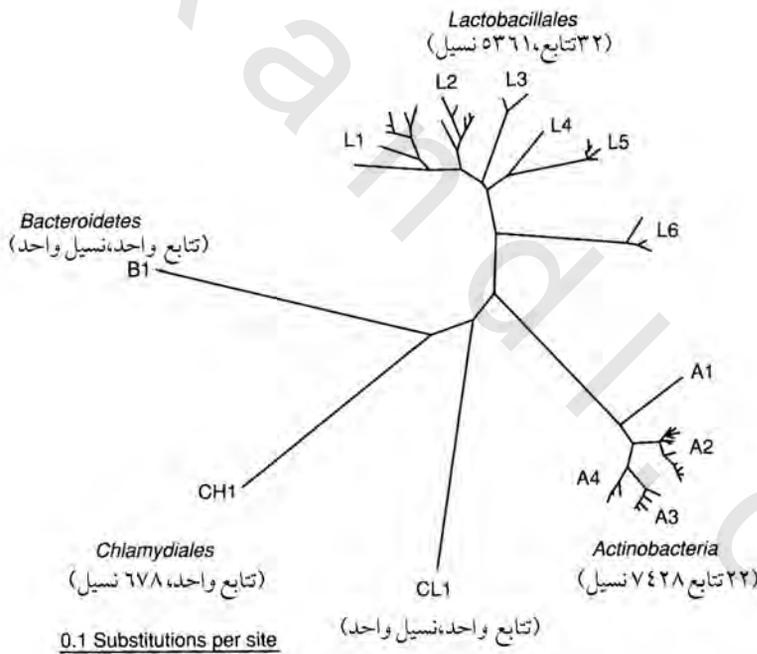


الشكل رقم (٢٢، ٦). دراسة غير معتمدة على الاستزراع للميكروبيوتا المهبلية. استخلص الدنا من عينات جمعت من الغشاء المخاطي المهبلي من ٢٠ أنثى سليمة في مرحلة ما قبل البلوغ/ قبل انقطاع الطمث، وضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية المتواجدة في كل عينة باستخدام تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسلت النواتج وحددت تنابعاتها. وتم تحليل ١٠٠٠ نسيل من كل مكتبة، وتشير القيم إلى معدل رصد تلك الأنماط التطورية التي كانت موجودة في أربع إناث على الأقل (٣٦).

وفي دراسة شملت ١٦ أنثى سليمة في سن ما بعد بدء نزول الحيض/ ما قبل انقطاع الطمث، فقد تم تحضير مكتبات من نواتج تضخيم جين Cpn60 بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل من الدنا المستخلص من عينات مهبلية. إن تحديد تنابعات لـ ٦٨٦٩ من النسائل في ١٦ مكتبة قد حدد ٥٧ تنابعاً مختلفاً، وقد أدى تحليل التاريخ التطوري لهذه التنابعات إلى تعريف ١٣ مجموعة مختلفة من التنابعات (الشكل رقم ٢٣، ٦). ولقد كانت ٧٨٪ من هذه النسائل -

تمثل ٣٢ تتابعاً مختلفاً - متطابقة مع *Lactobacillus* sp، في حين أن ١١٪ كانت متطابقة لـ *G. vaginalis*. وكانت التتابعات الباقية متطابقة لـ *Porphyromonas levii* (نسيل واحد)، *Chlamydia psittaci* (١٠٪ من النسائل)، و *Megasphaera elsdenii* (نسيل واحد). وكما هو موضح في الفقرة (١، ٣، ٦)، فإن بيئة المهبل تتغير بشدة أثناء الدورة الشهرية (مثل الرقم الهيدروجيني، وفرة المغذيات، ومحتوى الأوكسجين)، وذلك ذو أثر عميق على الميكروبيوتا المستوطنة (الشكل رقم ٢٤، ٦). وتأثير الدورة الشهرية على الميكروبيوتا المهبلية والتغيرات الرئيسية التي يمكن رصدها هي على النحو الآتي:

- عدد أقل من السيدات يؤوين مستويات عالية من اللاكتوباسلي أثناء الحيض.
- وجود أنواع غير *Lactobacillus* spp. تكون في أعلى معدلاتها أثناء نزول الحيض.
- نسبة النساء اللواتي يؤوين *Prevotella* spp. تكون في أعلى معدلاتها أثناء الحيض.
- نسبة النساء اللواتي يؤوين *Bacteroides fragilis* تكون في أقل معدلاتها أثناء نزول الحيض.



الشكل رقم (٢٣، ٦). العلاقة التطورية لتتابعات جين *cpn60* التي تم الحصول عليها من ١٦ مكتبة ميكروبيوتا مهبلية. تم حساب الشجرة

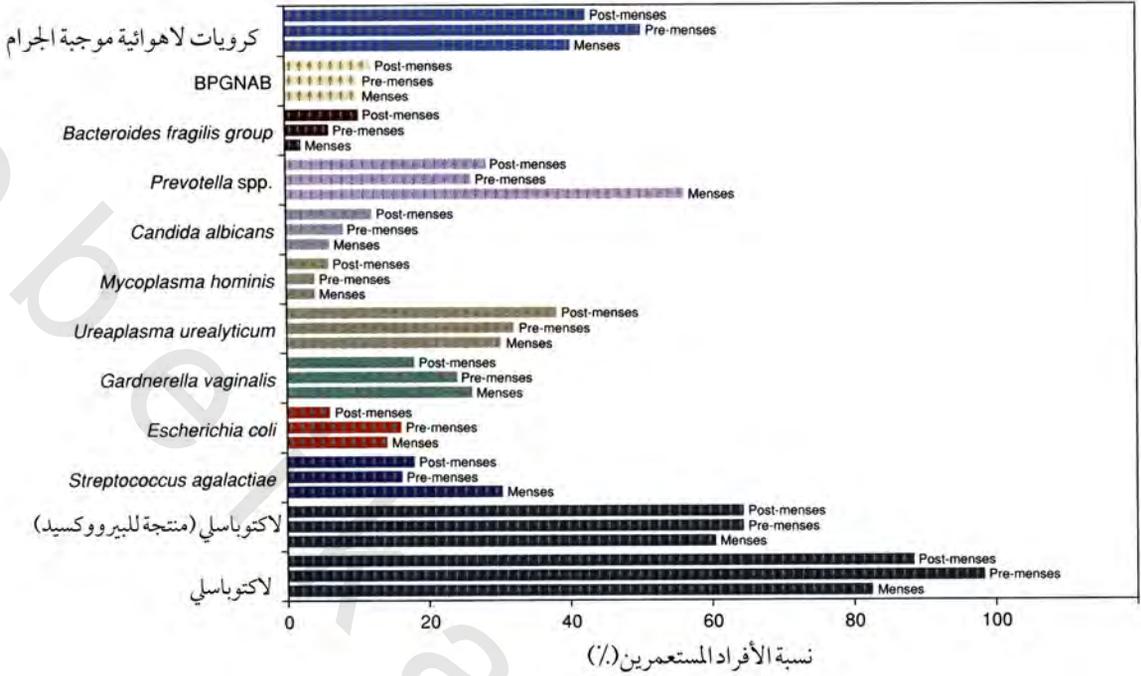
التطورية باستخدام "حساب المسافة لأقصى تشابه"، يتبعها neighbor-joining. المجموعات التطورية، L1-L6, A1-A4.

Hill, J.E., Goh, S.H., Money, مستنسخة بتصريح من: B1, CH1 موضحة ضمن المجموعات التصنيفية الرئيسية.

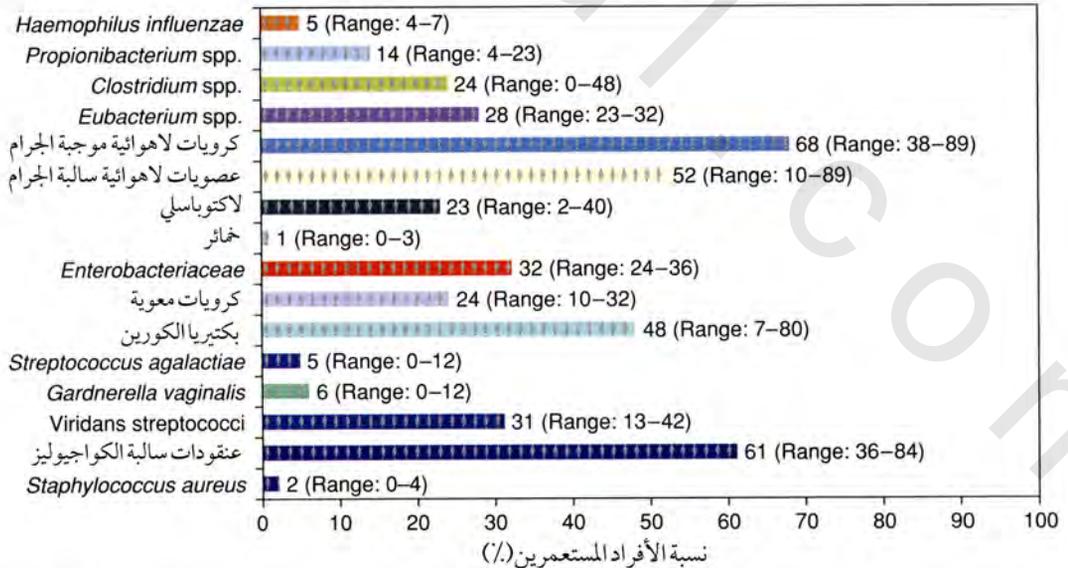
D.M., Doyle M., Li, A., Crosby, W.L., Links, M., Leung, A., Chan, D. and Hemmingsen, S.M. (2005) Characterization

of vaginal microflora of healthy, nonpregnant women by chaperonin-60 sequence based methods. *Am J Obstet Gynecol*

193, 682-92, © 2005 بتصريح من إلسيفير، أمستردام، هولندا.

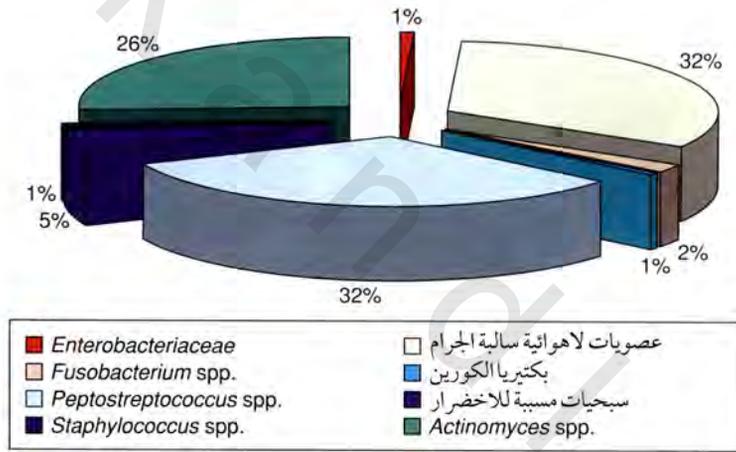


الشكل رقم (٦, ٢٤). معدل رصد مختلف الميكروبات في المهبل في المراحل المختلفة من الدورة الشهرية. في هذه الدراسة تم دراسة الميكروبيوتا المهبلية لـ ٥٠ سيدة عمرهن من ١٨-٤٠ سنة. وأُخذت العينات كالتالي (أ) أثناء الحيض (ب) ٧-١٢ يوم من بدء نزول الحيض أي أثناء طور ما قبل التبويض، (ج) ١٩-٢٤ يوماً من بدء نزول الحيض أي أثناء طور ما بعد التبويض (بعد الحيض). BPGNAB: عصويات سالبة الجرام لاهوائية ذات صبغة سوداء (٣٧).



الشكل رقم (٦, ٢٥). معدل رصد مختلف الميكروبات في مهبل بنات أصحاء في مرحلة ما قبل البلوغ. والبيانات الموضحة هي متوسط قيم (ونطاقات) مشتقة من نتائج أربع دراسات شملت ١٢٥ أنثى (٣٨-٤١).

(٢, ١, ٢, ٤, ٦) البنات قبل البلوغ (قبل بدء نزول الحيض) Pre-menarcheal Girls: حيث إن البيئة المهبلية للبنات قبل البلوغ (قبل بدء نزول الحيض) تختلف بشدة عن تلك التي في النساء بعد بدء نزول الحيض (الفقرة ١, ٣, ٦)، فإن هناك اختلافات واضحة بين الميكروبيوتا المهبلية في المجموعتين (قارن الشكل رقم ١٩, ٦ و ٢٥, ٦). وأبرز هذه الاختلافات أنه في حالة البنات ما قبل البلوغ، فإن معدل رصد الميكروبات اللاهوائية يكون عالية جداً، وفي حين أن بكتيريا الكورين و CNS هي عزلات معتادة، فإن اللاكتوباسلي - من الناحية الأخرى - تكون أقل شيوعاً. و *Escherchia coli* كذلك أكثر تكون رسداً، وعادةً ما تكون *G. Vaginalis* غير متواجدة. وعلى النقيض من الموقف في حالة الإناث بعد البلوغ، فإن الميكروبات اللاهوائية تهيمن على الميكروبيوتا المهبلية في البنات ما قبل البلوغ - أساساً *Actinomyces spp*, *Peptostreptococcus spp* (بها في ذلك الأعضاء السابقون لهذا الجنس)، وعصويات لاهوائية سالبة الجرام GNAB - بدلاً من اللاكتوباسلي (الشكل رقم ٢٦, ٦).

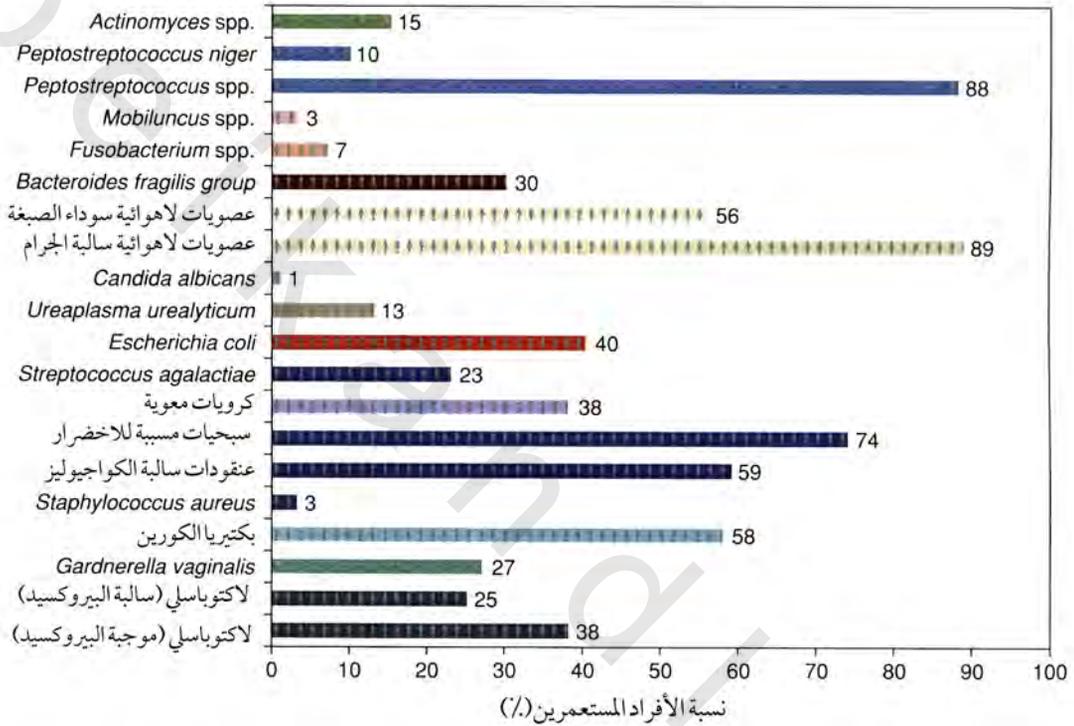


الشكل رقم (٢٦, ٦). الحصص النسبية للميكروبات التي تمثل الميكروبيوتا المهبلية لـ ١٩ بنتاً في مرحلة ما قبل البلوغ (٣٨).

(٣, ١, ٢, ٤, ٦) النساء بعد انقطاع الطمث (سن اليأس) Post-menopausal Women: يؤدي بدء انقطاع الطمث - نتيجة عدد من العوامل - إلى تغيرات في الميكروبيوتا المهبلية. والتغيرات في البيئة المهبلية المتعلقة بانقطاع الطمث هي على النحو التالي:

- نقص في محتوى الجليكوجين في طلائية المهبل بسبب الانخفاض في مستويات الإستروجين، مما يؤدي إلى زيادة في الرقم الهيدروجيني.
- تصبح طلائية المهبل أقل سمكاً.
- غياب أو تغيرات في المستقبلات المتاحة للواصق البكتيرية.
- تغيرات في الاستجابات المناعية الطبيعية و/ أو التكيفية.

• تغيرات في إنتاج السوائل المهبلية، وبالتالي تؤثر على وفرة المغذيات البكتيرية. والتغيرات الرئيسية التي يمكن رصدها في الإناث ما بعد انقطاع الطمث، واللواتي لا يتعاطين علاجاً إستروجينياً بديلاً، هي أن اللاكتوباسلي، *G. vaginalis*، والخميرة، والميكوبلازما ترصد بمعدلات أقل منها في النساء ما قبل انقطاع الطمث، في حين ترصد عصويات لاهوائية سالبة الجرام GNAB، كرويات لاهوائية موجبة الجرام GPAC، والسبحيات المسببة للاخضرار بشكل أعلى (الشكل رقم ٢٧، ٦).



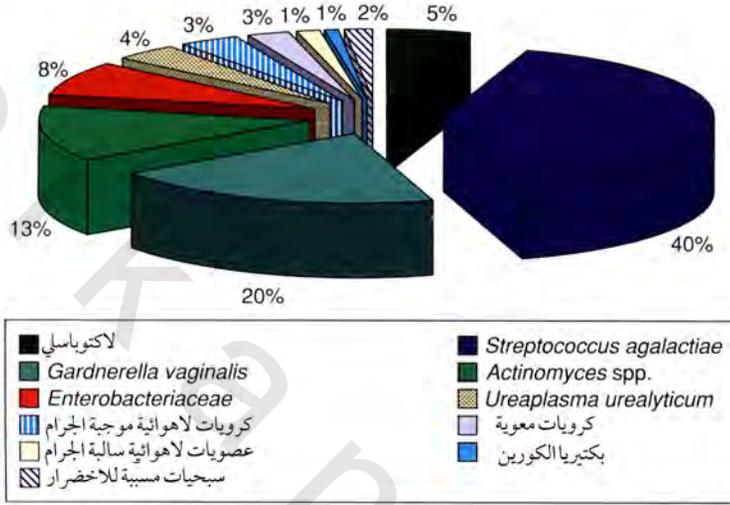
الشكل رقم (٦، ٢٧). معدل رصد مختلف الميكروبات في المهبل للإناث أصحاء في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث. والبيانات الموضحة مشتقة من دراسات شملت ٧٣ أنثى ممن لا يتعاطين علاجاً إستروجينياً بديلاً (٤٢).

وهناك تغيرات كذلك في تركيب الميكروبيوتا - حيث لم تعد اللاكتوباسلي هي الكائنات الحية المهيمنة كما هو الحال في حالة النساء ما قبل انقطاع الطمث (الشكل رقم ٢٨، ٦). وفي حالة النساء ما بعد انقطاع الطمث واللواتي يتعاطين علاجاً إستروجينياً بديلاً، فإن الرقم الهيدروجيني يكون أقل منه في حالة السيدات اللواتي لا يتعاطين الهرمون، ويكون هناك انخفاض مناظر في حصص الميكروبات اللاهوائية في ميكروبيوتا المهبل.

(٤، ١، ٢، ٤، ٦) الميكروبيوتا المهبلية أثناء الحمل **Vaginal Microbiota during Pregnancy**: هناك تغيرات هرمونية أثناء الحمل تحفز من تزايد في تركيز كل من الجلبيكوجين وحمض اللاكتيك، ويدعم ذلك من تكاثر اللاكتوباسلي حيث - عموماً - ترصد أكثر في الميكروبيوتا المهبلية في النساء الحوامل منها في النساء غير الحوامل. ويزداد كذلك

معدل رصد *U. urealyticum* وكرويات لاهوائية موجبة الجرام GPAC في الإناث الحوامل، في حين ينقص معدل رصد بكتيريا الكورين والعنقوديات سالبة الكواجيليز CNS (الشكل رقم ٢٧، ٦).

وكما هو الحال في الإناث ما بعد البلوغ/ ما قبل انقطاع الطمث، فإن اللاكتوباسلي تهيمن على الميكروبيوتا المهبلية في الإناث الحوامل (الشكل رقم ٣٠، ٦).



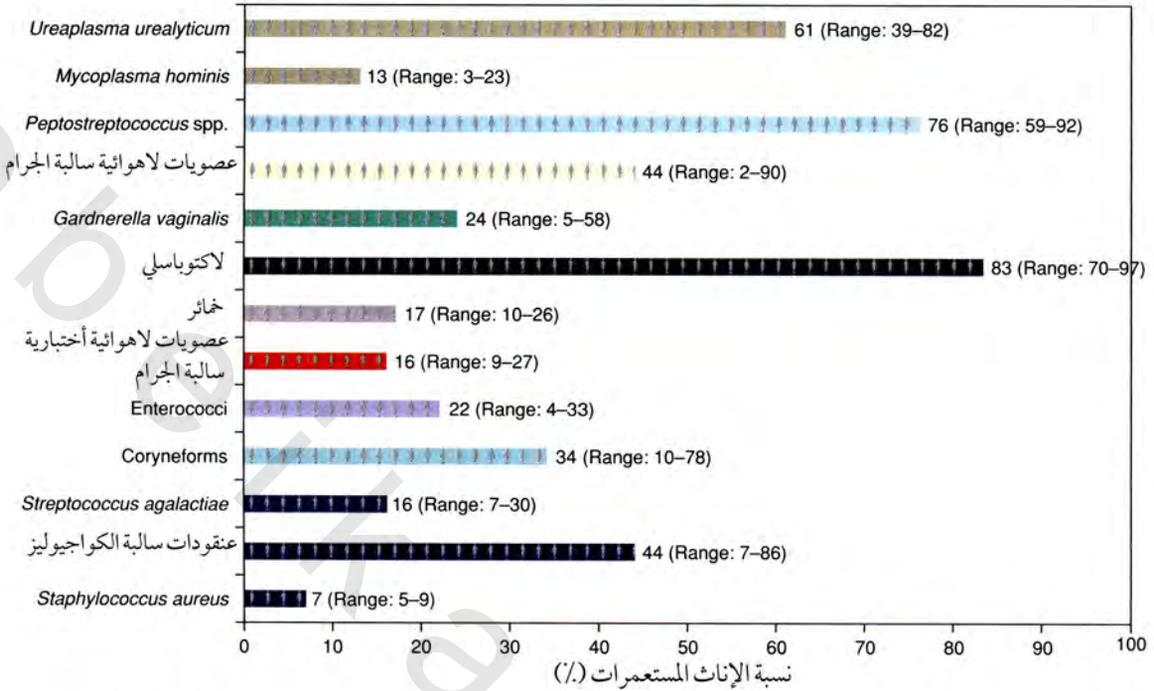
الشكل رقم (٢٨، ٦). تركيب الميكروبيوتا المهبلية لإناث أصحاء في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث. والبيانات الموضحة مشتقة من دراسة شملت ٧٣ أنثى ممن لا يتعاطين علاجاً إستروجينياً بديلاً (٤٢).

(٢، ٢، ٤، ٦) عنق الرحم Cervix

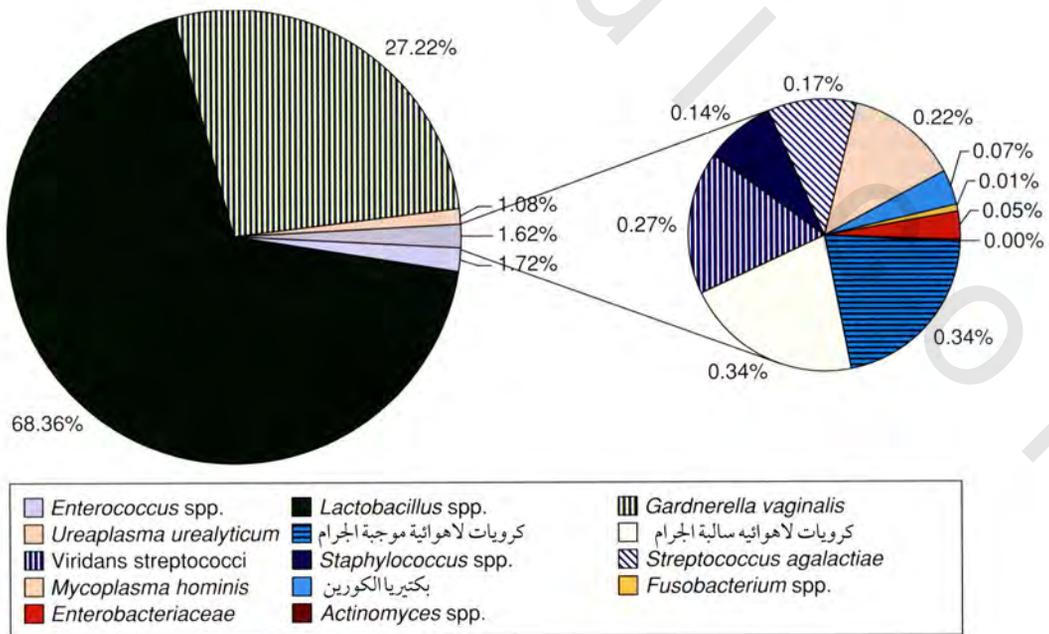
يمكن أن يتم استعمار عنق الرحم بأي من مجموعة كبيرة متنوعة من الميكروبات (الجدول رقم ١٠، ٦). مع ذلك، فإن ميكروبيوتا عنق الرحم القابلة للاستزراع تتكون - في المتوسط - من ستة أنواع تقريباً، حيث تتواجد كمستعمرات دقيقة ملتصقة بسطح الطبقة الطلائية (الشكل رقم ٣١، ٦). وميكروبيوتا عنق الرحم القابلة للاستزراع تكون مشابهة لتلك الخاصة بالمهبل في أن اللاكتوباسلي هو أكثر الأنواع عزلاً، وتتواجد كذلك بكتيريا الكورين، العنقوديات، السبحيات، وكرويات لاهوائية موجبة الجرام GPAC. والعديد من أعضاء الميكروبيوتا (لا سيما الميكروبات اللاهوائية الإجبارية) قادرة على إحداث إصابات للجهاز التناسلي والإصابات المصاحبة للولادة.

(١، ٢، ٢، ٤، ٦) إناث ما بعد البلوغ/ ما قبل انقطاع الطمث Post-menarcheal/Pre-menopausal Females

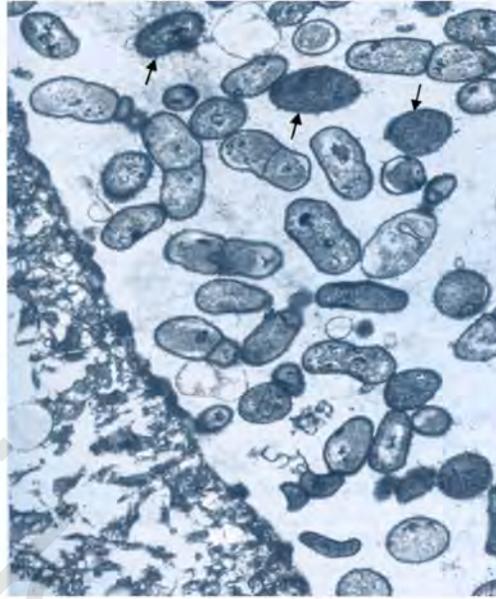
في دراسات قائمة على الاستزراع، يكون اللاكتوباسلي هو أكثر الكائنات الحية عزلاً (الشكل رقم ٣٢، ٦)، وتمثل النسبة الأعلى في الميكروبيوتا (الشكل رقم ٣٣، ٦).



الشكل رقم (٦, ٢٩). معدل رصد مختلف الميكروبات في المهبل لإناث حوامل. والبيانات الموضحة هي متوسط قيم (ونطاقات) مشتقة من نتائج ثماني دراسات شملت ٧٨٢٧ أنثى (٤٣-٥٠).

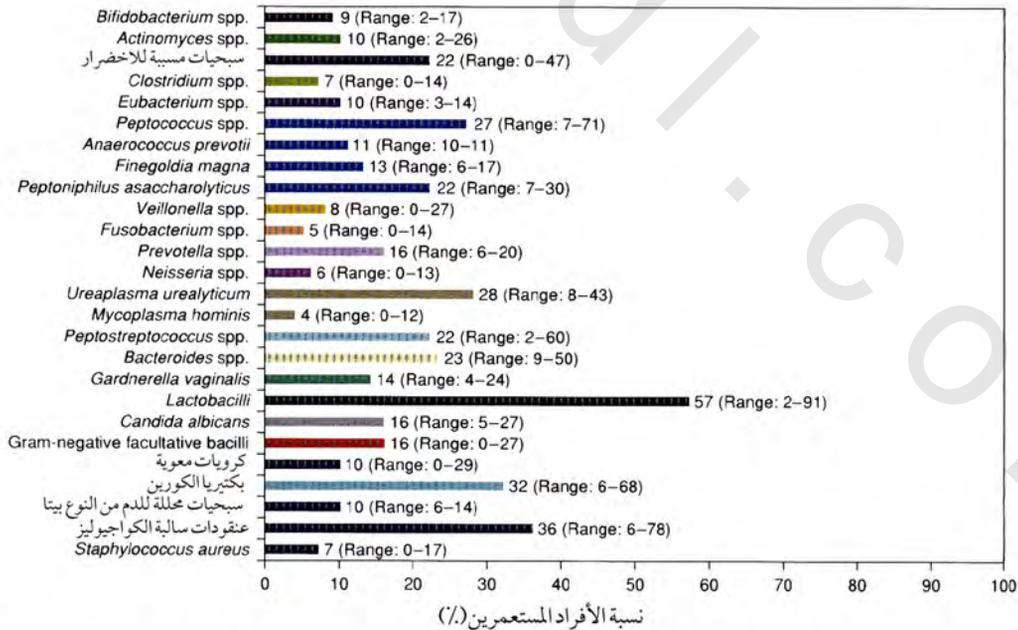


الشكل رقم (٦, ٣٠). تركيب الميكروبيوتا المهبلية في إناث حوامل. والبيانات الموضحة هي من دراسة شملت ١٣٢ أنثى (٤٧).

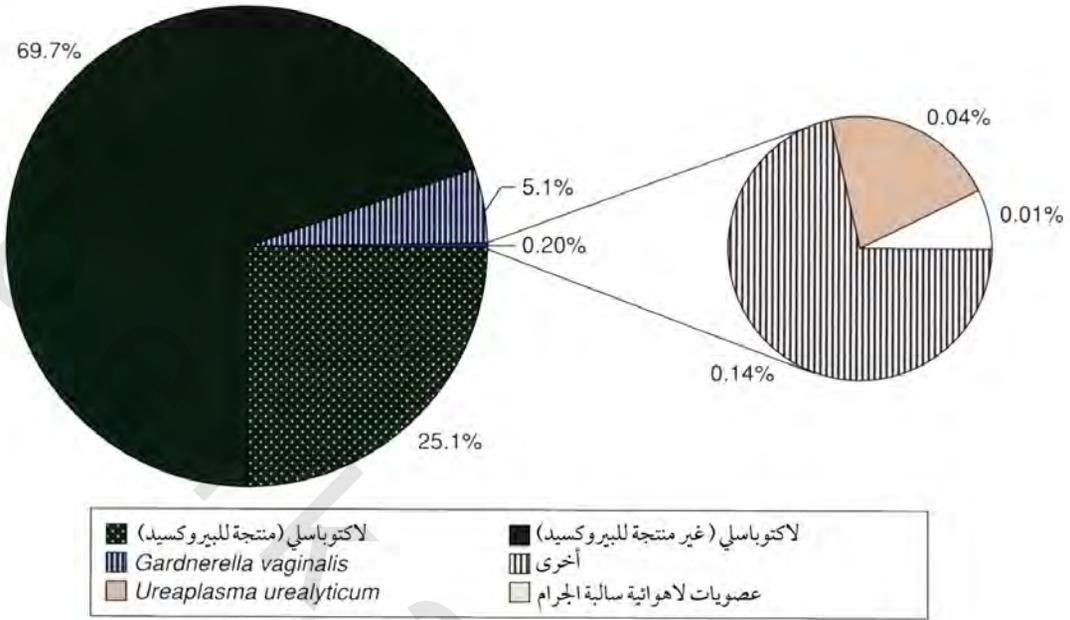


الشكل رقم (٣١، ٦). (على اليسار) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح لمواد من عنق الرحم لمتطوعة سليمة. تتواجد البكتيريا كمستعمرة دقيقة على سطح الطبقة الطلائية. ومعظم الكائنات الحية الأخرى هي موجبة الجرام، ولكن يمكن ملاحظة خلايا سالبة الجرام (أسهم) مستنسخة بتصريح من تايلور، فرانسيسكو، نيويورك، نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية، من: Sadhu, K., Dominique, P.A.G., Chow, A.W. et al. (1989) A morphological study of the in situ tissue – associated

autochthonous microbiota of the human vagina. *Microbial Ecol Health Dis*, 2, 99-106



الشكل رقم (٣٢، ٦). معدل رصد الميكروبات في عنق الرحم الدخلي لإناث في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث. وتمثل البيانات متوسط قيم (ونطاقات) مشتقة من ١١ دراسة شملت ما مجموعه ٤٦٥ أنثى (٢٤، ٢٦، ٣٣، ٥١-٥٨).

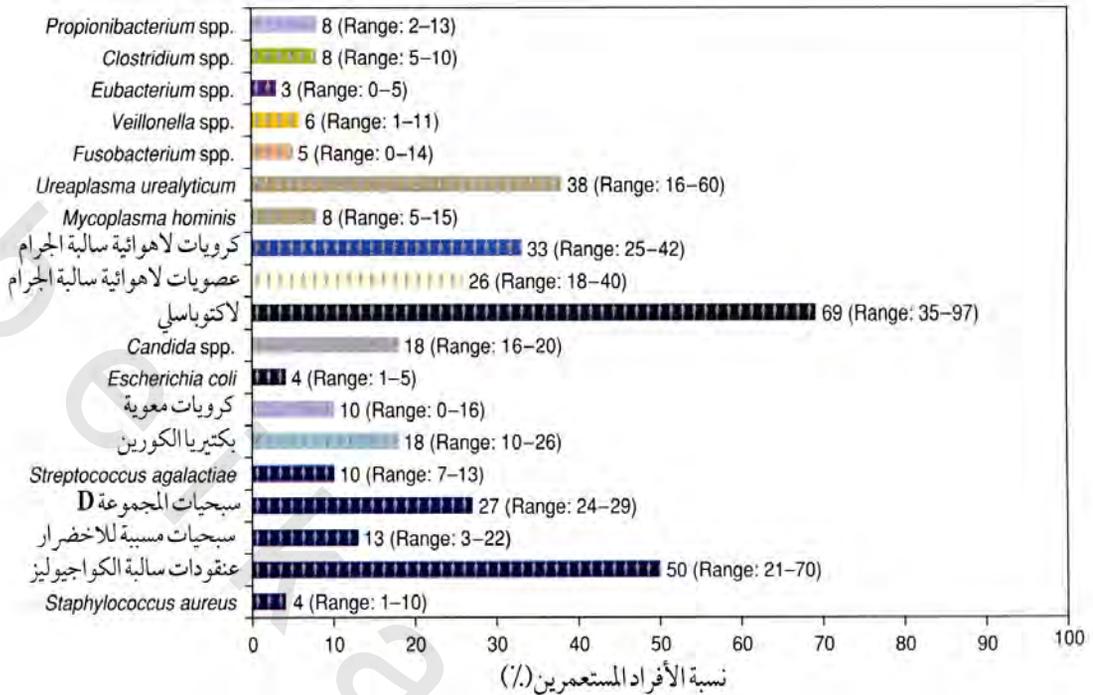


الشكل رقم (٦, ٣٣). الحصص النسبية لأنواع التي تمثل ميكروبيوتا عنق الرحم القابلة للاستزراع لـ ٢١ أنثى سليمة في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث (٢٤).

(٢, ٢, ٤, ٦) ميكروبيوتا عنق الرحم أثناء الحمل **Cervical Microbiota during Pregnancy**: إن الحمل له تأثير كبير على ميكروبيوتا عنق الرحم (الشكل رقم ٦, ٣٤). حيث ينخفض معدل عزل *E. coli*، كرويات لاهوائية موجبة الجرام *GPAC*، *B. fragilis*، وأنواع أخرى من *Bacteroides spp* بشكل مطرد من الثلاث أشهر الأولى حتى نهاية الحمل. وربما يرجع نقص عزل الميكروبات اللاهوائية إلى زيادة الأوعية الدموية في الجهاز التناسلي أثناء الحمل، مما يؤدي إلى زيادة في الأوكسجين الذي يضغط إلى الأنسجة. ونتيجة ذلك، فإن بيئة عنق الرحم تصبح أكثر هوائية وذات قوى أكسدة أعلى، وبالتالي تثبط من نمو الميكروبات اللاهوائية.

(٦, ٤, ٢, ٣) الفرج Vulva

الفرج هو منطقة معقدة تشريحيًا، حيث يوفر مجموعة متنوعة من المواطن البيئية، ويختلف كل منها فيما يتعلق بطبيعة الطبقة الطلائية، محتوى الرطوبة، نوع وكثافة الغدد، درجة الانسداد (الطمرة)، قربه من المواقع المستعمرة بنسب ميكروبي كثيف، إلخ (الفقرة ١, ٦ و ٣, ٣). ومن المرجح أن كلاً من هذه المواطن ذو ميكروبيوتا مميزة. مع ذلك، فنتيجة قربها من فتحة الشرج فضلاً عن وجود الفتحات الخارجية للمهبل والإحليل، فإنه من المرجح أن مختلف مناطق الفرج تكون ملوثة بأعضاء من ميكروبيوتا هذه المواقع.



الشكل رقم (٦, ٣٤). مدى انتشار الميكروبات المتواجدة في عنق الرحم الداخلي لإنات حوامل. وتمثل البيانات متوسط قيم (ونطاقات) مشتقة من خمس دراسات معتمدة على الاستزراع شملت ما مجموعه ٢٩٠ أنثى (٥٩ - ٦٣).

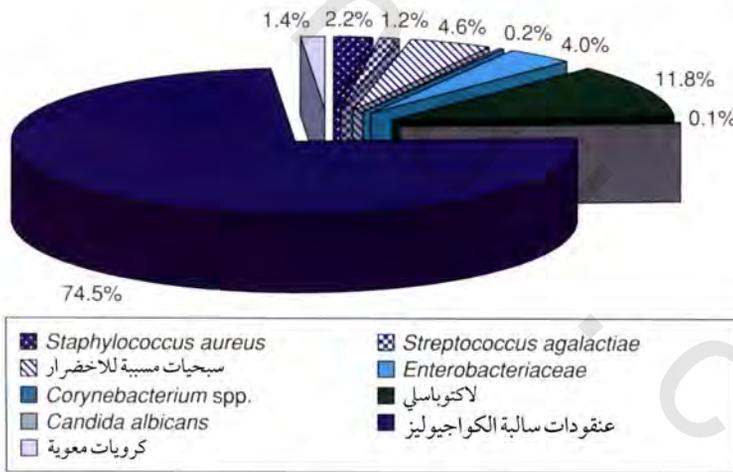
وسوف يعتمد مدى حدوث ذلك على التشريح الخاص بكل أنثى، نوع الملابس التي ترتديها، ومستويات النظافة الشخصية، إلخ.

ولسوء الحظ، فقد أجريت دراسات قليلة فقط على المناطق المختلفة في الفرج. على الرغم من ذلك، فإن البيانات المتاحة توضح أن المجتمعات الميكروبية القائمة تتكون من كائنات حية مميزة لكل من ميكروبيوتا الجلد والمهبل. وذلك نتيجة محتوى الرطوبة العالي للفرج وقربه من المهبل، حيث يتم إمداده بشكل مستمر بإفرازات ذات نصاب عالٍ من الميكروبات. ومن مختلف المناطق في الفرج، فقد كانت ميكروبيوتا الشفرة الكبرى أكثر المناطق التي تم دراستها. وهي - أساساً - منطقة جلدية متخصصة، ولذلك تتواجد فيها دائماً CNS وبكتيريا الكورين (الشكل رقم ٦, ٣٥). مع ذلك، وعلى عكس معظم المناطق الجلدية، فإن لكتوباسيلي، السبحيات المسببة للاخضرار، و *Strep. agalactiae* تعزل كثيراً كذلك. ومن المثير للاهتمام، هو معدل النقل العالي (١٥٪ تقريباً) لـ *Staph. aureus* - يشير ذلك إلى وجوب أخذ عينات من الشفرتين الكبيرتين، فضلاً عن فتحتي الأنف الأمامية، والعجان عند عمل مسح عن الناقلين لهذا الكائن الحي.

وتهيمن CNS على ميكروبيوتا الشفرتين الكبيرتين القابلة للاستزراع، رغم أن لكتوباسيلي والسبحيات المسببة للاخضرار تتواجد عادةً كذلك بنسب معقولة (الشكل رقم ٦, ٣٦).



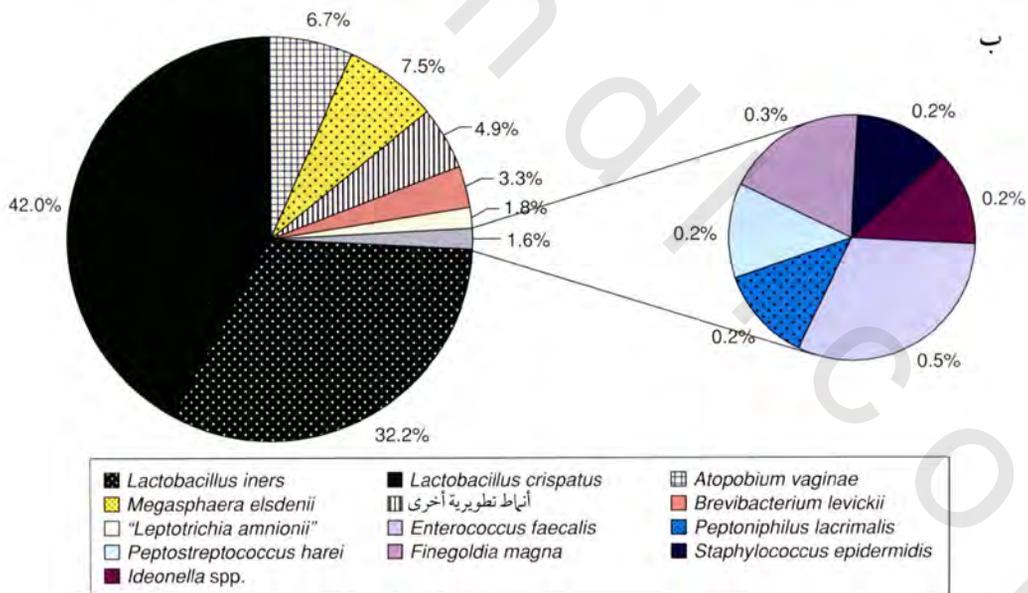
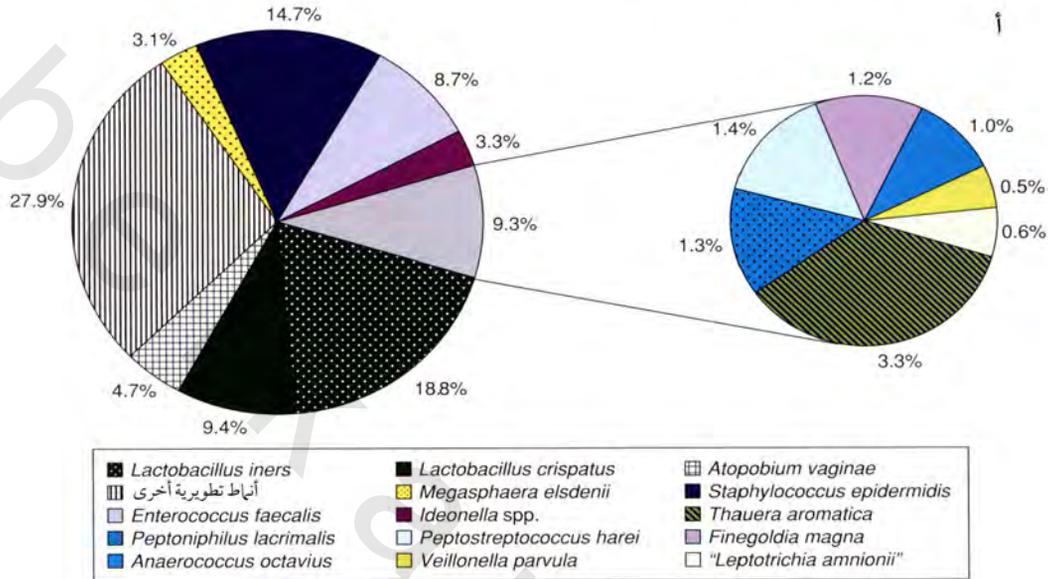
الشكل رقم (٦, ٣٥). مدى انتشار الميكروبات التي تستعمر الشفرتين الكبيرتين للإناث في مرحلة ما بعد البلوغ/ قبل انقطاع الطمث. وتمثل البيانات متوسط قيم (ونطاقات) مشتقة من ثلاث دراسات قائمة على الاستزراع شملت ما مجموعه ٣١٦ أنثى (٦٥,٦٤,١١).



الشكل رقم (٦, ٣٦). الحصص النسبية لمختلف الميكروبات التي تمثل ميكروبيوتا الشفرتين الكبيرتين للإناث في مرحلة ما بعد البلوغ/ قبل انقطاع الطمث. وتمثل البيانات متوسط قيم تم الحصول عليها في دراسة شملت ١٠٢ أنثى (٦٤).

ولقد أظهرت نتائج دراسة غير قائمة على الاستزراع لميكروبيوتا الشفرتين الكبيرتين والصغيرتين لأربع بالغات أصحاء إن تنوع الأنواع كان أعلى في الأول عنه في الأخير (الشكل رقم ٦, ٣٧). وحتى في مثل هذه المجموعة الصغيرة، فقد وجد تنوع كبير في الميكروبيوتا من أفراد مختلفة - لم يكن هناك نمط تطوري واحد مشترك في الأفراد الأربعة. علاوة على ذلك، فقد تبين عدد الأنماط التطورية التي رصدت في كل موقع بشدة وتراوح من ٢ - ٢٧ نمطاً.

ولقد أظهرت النتائج - على المجمال - بعض التشابه مع تلك المستمدة من دراسات معتمدة على الاستزراع، من حيث رصد ميكروبات جلدية في ميكروبيوتا الشفرتين الكبيرتين. وميكروبيوتا الشفرتين الصغيرتين كانت ماثلة لتلك الخاصة بالمهبل، مع كون اللاكتوباسيلي هي المهيمنة.



الشكل رقم (٣٧، ٦). دراسه غير معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا (أ) الشفرتين الكبيرتين و(ب) الشفرتين الصغيرتين. استخلص الدنا من السائل المهبطي الذي جمع من أربع سيدات أصحاء في مرحلة ما بعد البلوغ/ قبل انقطاع الطمث، حيث ضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية المتواجدة في كل عينة باستخدام تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسقت النواتج وحددت تنابعاتها. ودرس حوالي ٢٠٠ نسيل من كل مكتبة، وتشير القيم إلى نسبة (%) نسائل كل نمط تطوري تم رصده (٦٦).

(٦, ٤, ٣) تبادل الأثار (تفاعلات) فيما بين الكائنات الحية التي تستعمر الجهاز التناسلي الأنثوي

Interactions between Organisms Colonizing the Female Reproductive System

لقد كانت قدرة اللاكتوباسيلي على أن تهيمن على المجتمعات الميكروبية للجهاز التناسلي الأنثوي هي موضع لأبحاث مكثفة، والآليات المنطوية على ذلك موجزة في الجدول رقم (٦, ١١) ولقد وجه قدر أقل من الاهتمام نحو الأنشطة التضادية للأصناف الأخرى.

ولقد سجل أن *Strep. agalactiae* تثبط من نمو اللاكتوباسيلي، *G. Vaginalis*، *Streptococcus pyogenes*، والعديد من بكتيريا الكورين، بينما CNS هي مثبطة لنمو *Strep. agalactiae*. ولقد سجلت دراسات قليلة تبادل أثر إيجابي محتمل (مثل التغذية التبادلية)، والذي قد يحدث في هذا المجتمع الميكروبي المعقد. وبعض الاحتمالات المرجحة مدرجة في الجدول رقم (٦, ١٢).

الجدول رقم (٦, ١٢). التفاعلات المفيدة الممكنة التي قد تحدث فيما بين الكائنات الحية التي تقطن الجهاز التناسلي الأنثوي.

النشاط	الفوائد المحتملة
استهلاك الأوكسجين بواسطة الميكروبات الهوائية واللاهوائية الاختيارية (مثل عنقوديات، بكتيريا الكورين)	توفير بيئة لا هوائية للاهوائيات الإجبارية مثل GPAC و GNAB
إنتاج إنزيمات بروتينيس وبيبتيديز بواسطة الكائنات الحية الهاضمة للبروتين (مثل <i>Bacteroides</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Prophyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. وكرويات معوية)	تحور أحماض أمينية من البروتينات الموجودة في إفرازات المهبل وعنق الرحم للاستخدام كمصادر للكربون، النيتروجين، والطاقة بواسطة الميكروبات الأخرى
تحلل الميوسينات بواسطة تجمع ميكروبي، إنتاج بروتينات سيليديزيس، جلو كوسيديزيس، بروتينيس	يجر سكريات وأحماض أمينية من الميوسينات الموجودة في إفرازات المهبل وعنق الرحم للاستخدام كمصادر للكربون، النيتروجين والطاقة
إنتاج نواتج أيضية نهائية (مثل حمض اللاكتيك بواسطة اللاكتوباسيلي، سبقيات، بيفيدوبكتيريا، وحمض السينيك بواسطة <i>Bacteroides</i> spp)	يمكن أن تستخدم كمصادر للكربون و/أو الطاقة بواسطة الميكروبات الأخرى (مثل <i>Propionibacterium</i> spp. و <i>Veillonella</i> spp.)
إنتاج بيئة حمضية (مثل اللاكتوباسيلي، سبقيات، بيفيدوبكتيريا وكرويات معوية)	تخلق ظروف مناسبة لنمو الميكروبات المحبة للحموضة (مثل لاكتوباسيلي وسبقيات)

(٦, ٥) نظرة عامة على ميكروبيوتا الجهاز التناسلي الأنثوي

Overview of the Microbiota of the Female Reproductive System

إن مناطق الجهاز التناسلي الأنثوي التي تستعمر بالميكروبات هي الفرج، المهبل، وعنق الرحم. وبالإضافة إلى كونها تتأثر بالاختلافات المعتادة بين الأفراد (مثل السن، والعوامل الاجتماعية والاقتصادية، إلخ)، فإن تركيب المجتمعات الميكروبية لهذه المواقع تتأثر كذلك بشكل عميق بالنضوج الجنسي للأنثى والدورة الشهرية - في حالة الإناث في سن الإنجاب. ولسوء الحظ، فقد أجريت دراسات قليلة فقط غير معتمدة على الاستزراع للمجتمعات الميكروبية المتواجدة في الجهاز التناسلي الأنثوي. ولذلك فإن معرفتنا عن تركيب هذه المجتمعات مستندة بشكل رئيس على بيانات تم الحصول عليها من دراسات معتمدة على الاستزراع. وبالرغم من أنه قد رصدت مجموعة متنوعة واسعة من الأنواع في كلٍّ من هذه المجتمعات في النصاب الميكروبي ككل، فإن عدداً محدوداً من الأنواع يهيمن في الأنثى الواحدة على كل مجتمع ميكروبي. وأكثر الأنواع عزلاً من المهبل وعنق الرحم في الإناث اللواتي في سن الإنجاب تشمل لاكتوباسلي، GNAB، GPAC، CNS، بكتيريا كورين، و *Mollilcutes*. واللاكتوباسلي هي عموماً الكائنات الحية المهيمنة عددياً في كلٍّ من ميكروبيوتا المهبل وعنق الرحم - لكن ليس الحال كذلك في البنات ما قبل البلوغ والنساء بعد انقطاع الطمث اللواتي لا يتعاطين علاجاً هرمونياً بديلاً. وميكروبيوتا الشفرتين الصغيرتين تكون مشابهة لتلك الخاصة بالمهبل، في حين تتكون ميكروبيوتا الشفرتين الكبيرتين من أنواع مهبلية وجلدية.

المراجع

6.6 SOURCES OF DATA USED TO COMPILE FIGURES

- 1 Olmsted, S.S., Meyn, L.A., Rohan, L.C. and Hillier, S.L. (2003) *Sex Transm Dis* 30, 257-61.
- 2 Vallor, A.C., Antonio, M.A., Hawes, S.E. and Hillier, S.L. (2001) *J Infect Dis* 184, 1431-6.
- 3 Anukam, K.C., Osazuwa, E.O., Ahonkhai, I. and Reid, G. (2006) *Sex Transm Dis* 33, 59-62.
- 4 Sullivan, A., Fianu-Jonasson, A., Landgren, B.M. and Nord, C.E. (2005) *Antimicrob Agents Chemother* 49, 170-5.
- 5 Burton, J.P., Dixon, J.L. and Reid, G. (2003) *Int J Gynecol Obstet* 81, 61-3.
- 6 Klebanoff, M.A., Andrews, W.W., Yu, K.F., Brotman, R.M., Nansel, T.R., Zhang, J., Cliver, S.P. and Schwebke, J.R. (2006) *Sex Transm Dis* 33, 610-13.
- 7 Ferris, M.J., Maszta, A., Aldridge, K.E., Fortenberry, J.D., Fidel, Jr. P.L. and Martin, D.H. (2004) *BMC Infect Dis* 4, 5.
- 8 Verhelst, R., Verstraelen, H., Claeys, G., Verschraegen, G., Delanghe, J., Van Simaey, L., De Ganck, C., Temmerman, M. and Vanechoutte, M. (2004) *BMC Microbiol* 4, 16.
- 9 Mijac, V.D., Đukic, S.V., Opavski, N.Z., Đukic, M.K. and Ranin, L.T. (2006) *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 129, 69-76.
- 10 Reid, G., McGroarty, J.A., Tomczek, L. and Bruce A.W. (1996) *FEMS Immunol Med Microbiol* 15, 23-6.
- 11 Ronnqvist, P.D., Forsgren-Brusk, U.B. and Grahn-Hakansson, E.E. (2006) *Acta Obstetrica et Gynecologica* 85, 726-35.
- 12 Schwebke, J.R. and Lawing, L.F. (2001) *Sex Transm Dis* 28, 195-9.
- 13 Zariffard, M.R., Saifuddin, M., Sha, B.E. and Spear, G.T. (2002) *FEMS Immunol Med Microbiol* 34, 277-81.
- 14 Arya, O.P., Tong, C.Y.W., Hart, C.A., Pratt, B.C., Hughes, S., Roberts, P., Kirby, P., Howel, J., McCormick, A. and Goddard, A.D. (2001) *Sex Transm Inf* 77, 58-62.
- 15 Hill, J.E., Goh, S.H., Money, D.M., Doyle, M., Li, A., Crosby, W.L., Links, M., Leung, A., Chan, D. and Hemmingsen, S.M. (2005) *Am J Obstet Gynecol* 193, 682-92.
- 16 Zhou, X., Bent, S.J., Schneider, M.G., Davis, C.C., Islam, M.R. and Forney, L.J. (2004) *Microbiol* 150, 2565-73.
- 17 Schreiber, C.A., Meyn, L.A., Creinin, M.D., Barnhart, K.T. and Hillier, S.L. (2006) *Obstet Gynecol* 107, 136-43.
- 18 Ferris, M.J., Maszta, A. and Martin, D.H. (2004) *J Clin Microbiol* 42, 5892-4.
- 19 Sobel, J.D. and Chaim, W. (1996) *J Clin Microbiol* 34, 2497-9.
- 20 Burton, J.P., Cadieux, P.A. and Reid, G. (2003) *Appl Environ Microbiol* 69, 97-101.
- 21 Clarke, J.G., Peipert, J.F., Hillier, S.L., Heber, W., Boardman, L., Moench, T.R. and Mayer, K. (2002) *Sex Transm Dis* 29, 288-93.
- 22 Smayevsky, J., Fernández Canigia, L., Lanza, A. and Bianchini, H. (2001) *Infect Dis Obstet Gynecol* 9, 17-22.
- 23 Eschenbach, D.A., Davick, P.R., Williams, B.L., Klebanoff, S.J., Young-Smith, K., Critchlow, C.M. and Holmes, K.K. (1989) *J Clin Microbiol* 27, 251-6.
- 24 Mauck, C.K., Creinin, M.D., Rountree, W., Callahan, M.M. and Hillier, S.L. (2005) *Contraception* 72, 53-9.
- 25 Gupta, K., Hillier, S.L., Hooton, T.M., Roberts, P.L. and Stamm, W.E. (2000) *J Infect Dis* 181, 595-601.
- 26 Corbushley, C.M. (1977) *J Clin Path* 30, 745-8.
- 27 Hill, G.B. (1980) Anaerobic flora of the female genital tract. In: Lambe, Jr. D.W., Genco, R.J. and Mayberry-Carson K.J. (eds). *Anaerobic bacteria: Selected topics*. Plenum Publishing Corp., New York, New York, USA, pp. 39-50.
- 28 Bartlett, J.G., Onderdonk, A.B., Drude, E., Goldstein, C., Anderka, M., Alpert, S. and McCormack, W.M. (1977) *J Infect Dis* 136, 271-7.
- 29 Tashjian, J.H., Coulam, C.B. and Washington, J.A. (1976) *2nd Mayo Clin Proc* 51, 557-61.
- 30 Osborne, N.G., Wright, R.C. and Grubin, L. (1979) *Am J Obstet Gynecol* 135, 195-8.
- 31 Masfari, A.N., Duerden, B.I. and Kinghorn, G.R. (1986) *Genitourin Med* 62, 256-63.
- 32 Bartlett, J.G. and Polk, B.F. (1984) *Rev Infect Dis* 6 (Suppl. 1), S67-72.
- 33 Bartlett, J.G., Moon, N.E., Goldstein, P.R., Goren, B., Onderdonk, A.B. and Polk, B.F. (1978) *Am J Obstet Gynecol* 130, 658-61.
- 34 Shubair, M., Stanek, R., White, S. and Larsen, B. (1992) *Gynecol Obstet Invest* 34, 229-33.
- 35 Fredricks, D.N., Fiedler, T.I. and Marrazzo, J.M. (2005) *N Engl J Med* 353, 1899-911.
- 36 Hyman, R.W., Fukushima, M., Diamond, L., Kumm, J., Giudice, L.C. and Davis, R.W. (2005) *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 7952-7.
- 37 Eschenbach, D.A., Thwin, S.S., Patton, D.L., Hooton, T.M., Stapleton, A.E., Agnew, K., Winter, C., Meier, A. and Stamm, W.E. (2000) *Clin Infect Dis* 30, 901-7.
- 38 Hill, G.B., St. Claire, K.K. and Gutman, L.T. (1995) *Clin Infect Dis* 20 (Suppl. 2), S269-70.
- 39 Jaquiere, A., Stylianopoulos, A., Hogg, G. and Grover, S. (1999) *Arch Dis Child* 81, 64-7.
- 40 Gerstner, G.J., Grunberger, W., Boschitsch, E. and Rotter, M. (1982) *Arch Gynecol* 231, 247-52.
- 41 Hammerschlag, M.R., Alpert, S., Onderdonk, A.B., Thurston, P., Drude, E., McCormack, W.M. and Bartlett, J.G. (1978) *Am J Obstet Gynecol* 131, 853-6.
- 42 Hillier, S.L. and Lau, R.J. (1997) *Clin Infect Dis* 25 (Suppl. 2), S123-6.
- 43 Campbell, J.R., Hillier, S.L., Krohn, M.A., Ferrieri, P., Zaleznik, D.F. and Baker, C.J. (2000) *Obstet Gynecol* 96, 498-503.
- 44 Votava, M., Tejkalova, M., Drabkova, M., Unzeitig, V. and Braveny, I. (2001) *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20, 120-2.
- 45 El-Kersh, T.A., Al-Nuaim, L.A., Kharfy, T.A., Al-Shammery, F.J., Al-Saleh, S.S. and Al-Zamel, F.A. (2002) *Saudi Med J* 23, 56-61.
- 46 Gil, E.G., Rodriguez, M.C., Bartolome, R., Berjano, B., Cabero, L. and Andreu, A. (1999) *J Clin Microbiol* 37, 2648-51.
- 47 Hillier, S.L., Krohn, M.A., Rabe, L.K., Klebanoff, S.J. and Eschenbach, D.A. (1993) *Clin Infect Dis* 16 (Suppl. 4), S273-81.
- 48 Delaney, M.L. and Onderdonk, A.B. (2001) *Obstet Gynecol* 98, 79-84.

- 49 Bayo, M., Berlanga, M. and Agut, M. (2002) *Int Microbiol* 5, 87–90.
- 50 Thorsen, P., Jensen, I.P., Jeune, B., Ebbesen, N., Arpi, M., Bremmelgaard, A. and Moller, B.R. (1998) *Am J Obstet Gynecol* 178, 580–7.
- 51 Thadepalli, H., Savage, Jr, E.W., Salem, F.A., Roy, I. and Davidson, Jr, E.C. (1982) *Gynecol Obstet Invest* 14, 176–83.
- 52 Keith, L., England, D., Bartizal, F., Brown, E. and Fields, C. (1972) *Br J Vener Dis* 48, 51–6.
- 53 Haukkamaa, M., Strandén, P., Jousimies-Somer, H. and Siitonen, A. (1987) *Contraception* 36, 527–34.
- 54 Gorbach, S.L., Menda, K.B., Thadepalli, H. and Keith, L. (1973) *Am J Obstet Gynecol* 117, 1053–5.
- 55 Haukkamaa, M., Strandén, P., Jousimies-Somer, H. and Siitonen, A. (1986) *Am J Obstet Gynecol* 154, 520–4.
- 56 Kinghorn, G.R., Duerden, B.I. and Haliz, S. (1986) *Br J Obstet Gynaecol* 93, 869–80.
- 57 Osborne, N.G. and Wright, R.C. (1977) *Obstet Gynecol* 50, 148–51.
- 58 Viberga, I., Odlind, V., Lazdane, G., Kroica, J., Berglund, and Olofsson, S. (2005) *Infect Dis Obstet Gynecol* 13, 183–190.
- 59 Patterson, R.M., Blanco, J.D., Gibbs, R.S. and St. Clair, P.J. (1986) *Am J Obstet Gynecol* 154, 1111–12.
- 60 Stiver, H.G., Forward, K.R., Tyrrell, D.L., Krip, G., Livingstone, R.A., Fugere, P., Lemay, M., Verschelden, G., Hunter, J.D. and Carson, G.D. (1984) *Am J Obstet Gynecol* 149, 718–21.
- 61 Silva, M.G., Peracoli, J.C., Sadatsune, T., Abreu, E.S. and Peracoli, M.T.S. (2003) *Int J Gynecol Obstet* 81, 175–82.
- 62 Moberg, G., Eneroth, P., Harlin, J., Lung-Wadstrom, A. and Nord, C.E. (1978) *Med Microbiol Immunol* 165, 139–45.
- 63 Goplerud, C.P., Ohm, M.J. and Galask, R.P. (1976) *Am J Obstet Gynecol* 126, 858–68.
- 64 Runeman, B., Rybo, G., Forsgren-Brusk, U., Larko, O., Larsson, P. and Faergemann, J. (2004) *Acta Derm Venereol* 84, 277–84.
- 65 Runeman, B., Rybo, G., Forsgren-Brusk, U., Larko, O., Larsson, P. and Faergemann, J. (2005) *Acta Derm Venereol* 85, 118–22.
- 66 Brown, C.J., Wong, M., Davis, C.C., Kanti, A., Zhou, X. and Forney, L.J. (2007) *J Med Microbiol* 56, 271–6.
- Ledger, W.J. and Witkin, S.S. (2007) Microbiology of the vagina. In: *Vulvovaginal Infections*. ASM Press, Washington, DC, USA.
- Ledger, W.J. and Witkin, S.S. (2007) Vaginal immunology. In: *Vulvovaginal Infections*. ASM Press, Washington, DC, USA.

6.7.2 Reviews and papers

- Agbakoba, N.R., Adetosoye, A.I. and Adewole, I.F. (2007) Presence of mycoplasma and ureaplasma species in the vagina of women of reproductive age. *West Afr J Med* 26, 28–31.
- Anukam, K.C., Osazuwa, E.O., Ahonkhai, I. and Reid, G. (2006) *Lactobacillus* vaginal microbiota of women attending a reproductive health care service in Benin City, Nigeria. *Sex Transm Dis* 33, 59–62.
- Aroucheva, A., Gariti, D., Simon, M., Shott, S., Faro, J., Simoes, J.A., Gurguis, A., and Faro, S. (2001) Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol* 185, 375–9.
- Arya, O.P., Tong, C.Y., Hart, C.A., Pratt, B.C., Hughes, S., Roberts, P., Kirby, P., Howel, J., McCormick, A. and Goddard, A.D. (2001) Is *Mycoplasma hominis* a vaginal pathogen? *Sex Transm Infect* 77, 58–62.
- Balu, R.B., Savitz, D.A., Ananth, C.V., Hartmann, K.E., Miller, W.C., Thorp, J.M. and Heine, R.P. (2002) Bacterial vaginosis and vaginal fluid defensins during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 187, 1267–71.
- Bayo, M., Berlanga, M. and Agut, M. (2002) Vaginal microbiota in healthy pregnant women and prenatal screening of group B streptococci (GBS). *Int Microbiol* 5, 87–90.
- Boris, S.B. (2000) Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect* 2, 543–6.
- Boskey, E.R., Telsch, K.M., Whaley, K.J., Moench, T.R. and Cone, R.A. (1999) Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infect Immun* 67, 5170–5.
- Brown, C.J., Wong, M., Davis, C.C., Kanti, A., Zhou, X. and Forney, L.J. (2007) Preliminary characterization of the normal microbiota of the human vulva using cultivation-independent methods. *J Med Microbiol* 56, 271–6.
- Burton, J.P. and Reid, G. (2002) Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis* 186, 1770–80.
- Burton, J.P., Cadieux, P.A. and Reid, G. (2003) Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. *Appl Environ Microbiol* 69, 97–101.
- Cauci, S., Driussi, S., De Santo, D., Penacchioni, P., Lannicelli, T., Lanzafame, P., De Seta, F., Quadrifoglio, F., de Aloysio, D. and Guaschino, S. (2002) Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol* 40, 2147–52.

6.7 FURTHER READING

6.7.1 Books

- Berg, R.W. and Davis, C.C. (2006) Microbial ecology of the vulva. In: Farage, M.A. and Maibach, H.I. (eds). *The Vulva: Anatomy, Physiology, and Pathology*. Informa Healthcare, London, UK.

- Chase, D.J., Schenkel, B.P., Fahr, A.M., Eigner, U; Tampon Study Group. (2007) A prospective, randomized, double-blind study of vaginal microflora and epithelium in women using a tampon with an apertured film cover compared with those in women using a commercial tampon with a cover of nonwoven fleece. *J Clin Microbiol* 45, 1219–24.
- Cole, A.M. (2006) Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. *Curr Top Microbiol Immunol* 306, 199–230.
- Delaney, M.L., and Onderdonk, A.B. (2001) Nugent score related to vaginal culture in pregnant women. *Obstet Gynecol* 98, 79–84.
- Donders, G.G. (2007) Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* Apr 13.
- Eggert-Kruse, W., Botz, L., Pohl, S., Rohr, G. and Strowitzki, T. (2000) Antimicrobial activity of human cervical mucus. *Hum Reprod* 15, 778–84.
- El-Kersh, T.A., Al-Nuaim, L.A., Kharfy, T.A., Al-Shammary, F.J., Al-Saleh, S.S. and Al-Zamel, F.A. (2002) Detection of genital colonization of group B streptococci during late pregnancy. *Saudi Med J* 23, 56–61.
- Eschenbach, D.A., Thwin, S.S., Patton, D.L., Hooton, T.M., Stapleton, A.E., Agnew, K., Winter, C., Meier, A. and Stamm, W.E. (2000) Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis* 30, 901–7.
- Ferris, M.J., Maszta, A., Aldridge, K.E., Fortenberry, J.D., Fidel, Jr. P.L. and Martin, D.H. (2004) Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 4, 5.
- Ferris, M.J., Maszta, A. and Martin, D.H. (2004) Use of species-directed 16S rRNA gene PCR primers for detection of *Atopobium vaginae* in patients with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 42, 5892–4.
- Fredricks, D.N., Fiedler, T.L. and Marrazzo, J.M. (2005) Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 353, 1899–911.
- Grzesko, J., Elias, M., Manowicz, M. and Gabrys, M.S. (2006) Genital mycoplasmas – morbidity and a potential influence on human fertility. *Med Wieku Rozwoj* 10, 985–92.
- Gupta, K., Hillier, S.L., Hooton, T.M., Roberts, P.L. and Stamm, W.E. (2000) Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: A prospective evaluation. *J Infect Dis* 181, 595–601.
- Hein, M., Valore, E.V., Helmig, R.B., Uldbjerg, N. and Ganz, T. (2002) Antimicrobial factors in the cervical mucus plug. *Am J Obstet Gynecol* 187, 137–44.
- Hill, D.R., Brunner, M.E., Schmitz, D.C., Davis, C.C., Flood, J.A., Schlievert, P.M., Wang-Weigand, S.Z. and Osborn, T.W. (2005) In vivo assessment of human vaginal oxygen and carbon dioxide levels during and post menses. *J Appl Physiol* 99, 1582–91.
- Hill, J.E., Goh, S.H., Money, D.M., Doyle, M., Li, A., Crosby, W.L., Links, M., Leung, A., Chan, D. and Hemmingsen, S.M. (2005) Characterization of vaginal microflora of healthy, nonpregnant women by chaperonin-60 sequence-based methods. *Am J Obstet Gynecol* 193, 682–92.
- Hillier, S. L. and Lau, R.J. (1997) Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis* 25 (Suppl. 2), S123–6.
- Hyman, R.W., Fukushima, M., Diamond, L., Kumm, J., Giudice, L.C. and Davis, R.W. (2005) Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 7952–7.
- Jaquiere, A., Stylianopoulos, A., Hogg, G. and Grover, S. (1999) Vulvovaginitis: Clinical features, aetiology, and microbiology of the genital tract. *Arch Dis Child* 81, 64–7.
- Johansson, M. and Lycke, N. (2003) Immunology of the human genital tract. *Curr Opin Infect Dis* 16, 43–9.
- Kiss, H., Kogler, B., Petricevic, L., Sauerzapf, I., Klayraung, S., Domig, K., Viernstein, H. and Kneifel, W. (2007). Vaginal *Lactobacillus* microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy. *BJOG* Sep 18; (Epub ahead of print).
- Kjaergaard, N., Hein, M., Hyttel, L., Helmig, R.B., Schönheyder, H.C., Uldbjerg, N. and Madsen, H. (2001) Antibacterial properties of human amnion and chorion in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 94, 224–9.
- Klebanoff, M.A., Andrews, W.W., Yu, K.F., Brotman, R.M., Nansel, T.R., Zhang, J., Cliver, S.P. and Schwebke, J.R. (2006) A pilot study of vaginal flora changes with randomization to cessation of douching. *Sex Transm Dis* 33, 610–13.
- Kubota, T., Nojima, M. and Itoh, S. (2002) Vaginal bacterial flora of pregnant women colonized with group B streptococcus. *J Infect Chemother* 8, 326–30.
- Larsen, B. and Monif, G.R. (2001) Understanding the bacterial flora of the female genital tract. *Clin Infect Dis* 32, 69–77.
- Mijac, V.D., Đukic, S.V., Opavski, N.Z., Dukic, M.K. and Ranin, L.T. (2006) Hydrogen peroxide producing lactobacilli in women with vaginal infections. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 129, 69–76.
- Mikamo, H., Sato, Y., Hayasaki, Y., Hua, Y.X. and Tamaya, T. (2000) Vaginal microflora in healthy women with *Gardnerella vaginalis*. *J Infect Chemother* 6, 173–7.
- Newton, E.R., Piper, J.M., Shaïn, R.N., Perdue, S.T. and Peairs, W. (2001) Predictors of the vaginal microflora. *Am J Obstet Gynecol* 184, 845–53.
- Olmsted, S.S., Meyn, L.A., Rohan, L.C. and Hillier, S.L. (2003) Glycosidase and proteinase activity of anaerobic gram-negative bacteria isolated from women with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 30, 257–61.
- Paavonen, J. (1983) Physiology and ecology of the vagina. *Scand J Infect Dis* 40 (Suppl.), 31–5.
- Pybus, V. and Onderdonk, A.B. (1999) Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 1, 285–92.
- Rajan, N., Cao, Q., Anderson, B.E., Pruden, D.L., Sensibar, J., Duncan, J.L. and Schaeffer, A.J. (1999) Roles of glycoproteins and oligosaccharides found in human vaginal fluid in bacterial adherence. *Infect Immun* 67, 5027–32.

- Ronnqvist, P.D., Forsgren-Brusk, U.B. and Grahn-Hakansson, E.E. (2006) Lactobacilli in the female genital tract in relation to other genital microbes and vaginal pH. *Acta Obstetricia et Gynecologica* 85, 726–35.
- Runeman, B., Rybo, G., Forsgren-Brusk, U., Larko, O., Larsson, P. and Faergemann, J. (2004) The vulvar skin microenvironment: Influence of different panty liners on temperature, pH and microflora. *Acta Derm Venereol* 84, 277–84.
- Runeman, B., Rybo, G., Forsgren-Brusk, U., Larko, O., Larsson, P. and Faergemann, J. (2005) The vulvar skin microenvironment: Impact of tight-fitting underwear on microclimate, pH and microflora. *Acta Derm Venereol* 85, 118–22.
- Schreiber, C.A., Meyn, L.A., Creinin, M.D., Barnhart, K.T. and Hillier, S.L. (2006) Effects of long-term use of nonoxynol-9 on vaginal flora. *Obstet Gynecol* 107, 136–43.
- Schwebke, J.R. and Weiss, H. (2001) Influence of the normal menstrual cycle on vaginal microflora. *Clin Infect Dis* 32, 325.
- Schwebke, J.R., Richey, C.M. and Weiss, H.L. (1999) Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora. *J Infect Dis* 180, 1632–6.
- Sullivan, A., Fianu-Jonasson, A., Landgren, B.M. and Nord, C.E. (2005) Ecological effects of perorally administered pivmecillinam on the normal vaginal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 49, 170–5.
- Sundstrom, P. (1999) Adhesins in *Candida albicans*. *Curr Opin Microbiol* 2, 353–7.
- Thies, F.L., Konig, W. and Konig, B. (2007) Rapid characterization of the normal and disturbed vaginal microbiota by application of 16S rRNA gene terminal RFLP fingerprinting. *J Med Microbiol* 56, 755–61.
- Vallor, A.C., Antonio, M.A., Hawes, S.E. and Hillier, S.L. (2001) Factors associated with acquisition of or persistent colonization by vaginal lactobacilli: Role of hydrogen peroxide production. *J Infect Dis* 184, 1431–6.
- Venkataraman, N., Cole, A.L., Svoboda, P., Pohl, J. and Cole, A.M. (2005) Cationic polypeptides are required for anti-HIV-1 activity of human vaginal fluid. *J Immunol* 175, 7560–7.
- Verhelst, R., Verstraelen, H., Claeys, G., Verschraegen, G., Delanghe, J., Van Simaey, L., De Ganck, C., Temmerman, M. and Vanechoutte, M. (2004) Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC Microbiol* 4, 16.
- Vitali, B., Pugliese, C., Biagi, E., Candela, M., Turrone, S., Bellen, G., Donders, G.G. and Brigidi, P. (2007) Dynamics of vaginal bacterial communities in women developing bacterial vaginosis, candidiasis, or no infection, analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and real-time PCR. *Appl Environ Microbiol* 73, 5731–41.
- Wilson, J.D., Lee, R.A., Balen, A.H. and Rutherford, A.J. (2007) Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogen levels. *Int J STD AIDS* 18, 308–11.
- Witkin, S.S., Linhares, I.M. and Giraldo, P. (2007) Bacterial flora of the female genital tract: Function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21, 347–54.
- Zhou, X., Bent, S.J., Schneider, M.G., Davis, C.C., Islam, M.R. and Forney, L.J. (2004) Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation independent methods. *Microbiol* 150, 2565–73.