

**Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory (B3912)
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů (1515R011)



Jana Procházková

Vliv patogenních agens na vaginální mikrobiom
Effect of pathogens on the vaginal microbiome

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: prof. RNDr. Jan Tachezy, Ph.D.

Konzultant: RNDr. Petr Rada, Ph.D.

Praha, 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 2. 5. 2023

Jana Procházková

.....

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat svému školiteli prof. RNDr. Janu Tachezemu, Ph.D. za jeho vstřícnost a odborné rady. Také bych ráda poděkovala svému konzultantovi RNDr. Petru Radovi, Ph.D. za jeho trpělivost a cenné rady.

Abstrakt

Lidské tělo je hojně osídleno nejrůznějšími mikroorganismy. Tyto mikroorganismy tvoří ucelená společenství, které v kontaktu s konkrétními lidskými orgány vytváří tzv. mikrobiomy. Každý mikrobiom je unikátní ve svém složení. Studium mikrobiomů napomáhá nejen odhalit jejich složení, ale i pochopit komplexní interakce, které vznikají mezi mikroorganismy a člověkem. Metody analýzy mikrobiomů se stále zlepšují. Ke studiu mikrobiomů se v současnosti nejvíce používá sekvenování nové generace, které například napomáhá identifikovat jednotlivé zástupce, kteří se v mikrobiomech vyskytují. Je již známo, že bakterie rodu *Lactobacillus* u většiny žen tvoří dominantní složku zdravého vaginálního mikrobiomu. Zdravý vaginální mikrobiom má nezastupitelný význam v udržování homeostáze a správného fungování urogenitálního traktu žen. Hraje také důležitou roli v jeho ochraně před patogenními agens. Mezi tyto patogenní agens patří viry, bakterie, archea a eukaryota. V rámci této bakalářské práce je vybráno několik zástupců z domén Bacteria a Eukaryota, kteří primárně napadají urogenitální trakt žen. Dle statistických odhadů vyplývá, že *Trichomonas vaginalis* je celosvětově nejrozšířenějším patogenním agens urogenitálního traktu žen, a proto je studium obranyschopnosti vaginálního mikrobiomu vůči tomuto parazitovi velmi důležité. U všech vybraných zástupců jsou popsány mechanismy patogenese a jejich vliv na vaginální mikrobiom v průběhu infekce.

Klíčová slova: *Trichomonas vaginalis*, *Lactobacillus*, infekce, mikrobiom

Abstract

The human body is heavily populated with a wide variety of microorganisms. These microorganisms form coherent communities, which in contact with specific human organs form microbiomes. Each microbiome is unique in its composition. The study of microbiomes enables us to describe their composition and to understand the complex interactions that occur between microorganisms and humans. Methods of microbiome analysis are constantly evolving. For example, next-generation sequencing is currently the most widely used method for the characterization of microbiomes. Bacteria of the genus *Lactobacillus* are the major component of a healthy vaginal microbiome in most women. A healthy vaginal microbiome is essential for maintaining the natural homeostasis and to assure a proper functioning of the female urogenital tract. *Lactobacillus* is also important for the protection of the vagina from pathogenic agents such as viruses, bacteria, archaea and eukaryotes. In this bachelor's thesis the major pathogens of the Bacteria and the Eukaryota domain are described. Hereby a particular focus is on *Trichomonas vaginalis*, which is the most prevalent pathogenic agent of the female urogenital tract worldwide. Studying the immunity of the vaginal microbiome to this parasite is therefore essential. Furthermore, the mechanisms of pathogenesis of all the here presented agents and their effect on the vaginal microbiome during infection are described in this bachelor's thesis.

Key words: *Trichomonas vaginalis*, *Lactobacillus*, infection, microbiome

Obsah

1 Úvod a cíle práce	1
2 Co je mikrobiom?	2
3 Metody analýzy mikrobiomů	4
4 Zdravý vaginální mikrobiom	5
5 Přehled vybraných eukaryotických a bakteriálních patogenních agens	6
5.1 Eukaryota	6
5.1.1 Protozoa: <i>Trichomonas vaginalis</i>	6
5.1.2 Fungi: <i>Candida albicans</i>	9
5.2 Bakterie	11
5.2.1 <i>Chlamydia trachomatis</i>	11
5.2.2 <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12
5.2.3 <i>Treponema pallidum</i>	14
5.2.4 Urogenitální mykoplazmata	16
5.2.5 Anaerobní bakterie způsobující vaginózy	17
6 Změny ve složení vaginálního mikrobiomu během infekce	19
7 Závěr	22
8 Literatura	23

1 Úvod a cíle práce

Povědomí široké veřejnosti o sexuálně přenosných chorobách je stále nedostatečné (Brogan et al., 2019; Kassie et al., 2019; Nguyen et al., 2019). Toto téma je ve společnosti dokonce až tabuizováno (Hu & Zhan, 2021; Pilz et al., 2021). Mnohé studie dokazují, že je tomu tak hlavně mezi mladými dospělými (Samkange-Zeeb et al., 2011; Tschann et al., 2017; Visalli et al., 2019). Vzdělávání v této oblasti je však důležité pro zvýšení prevence sexuálně i nesexuálně přenosných nemocí. Kromě zdravotního hlediska, zvýšení informovanosti lidí o tomto tématu může snížit také náklady na jejich léčbu (Chesson et al., 2021; Piper, 2008). Tato bakalářská práce se zaměřuje na patogenní agens napadající ženský urogenitální trakt, zejména vagínu.

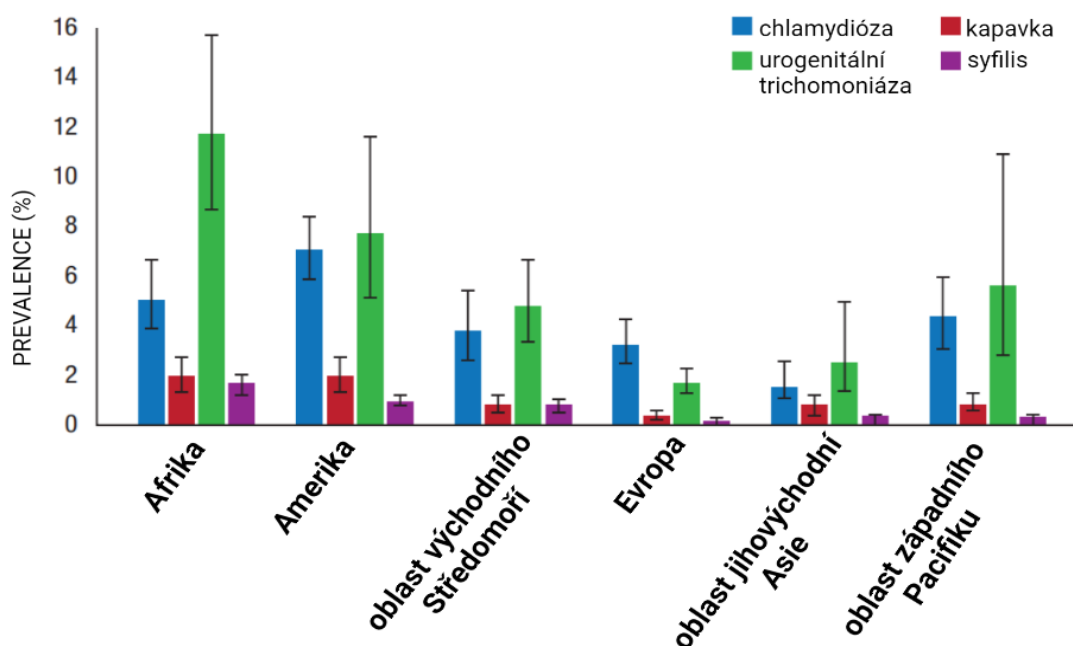
Dle studií Světové zdravotnické organizace (angl. zkr. WHO) z roku 2018 je zřejmé, že sexuálně přenosné choroby stále ohrožují nezanedbatelné procento žen po celém světě (obr. 1; WHO, 2018). Je však nutné poznamenat, že ženský urogenitální trakt je ohrožen nejenom sexuálně přenosnými patogeny, ale i jinými mikroorganismy, které mohou být dokonce běžnou součástí vaginálního mikrobiomu (Brown et al., 2019). Při stavu, během kterého je narušeno normální složení mikrobioty, se mohou rozvinout například kvasinkové či bakteriální infekce. Tento stav se označuje termínem dysbióza. Vaginální mikrobiom hraje důležitou roli nejen v udržování homeostáze urogenitálního traktu (Chen et al., 2021), ale i prokazatelně zabráňuje rozvoji některých onemocnění (Jang et al., 2019). Svět se navíc potýká s čím dál častější neplodností u žen. Mezi jejími příčinami mohou být i patogenní agens (Smolarczyk et al., 2021; Zhang et al., 2022). V rámci této bakalářské práce jsou vybráni patogenní agens z domén Eukaryota a Bacteria. Vzhledem k rozsahu problematiky a předpokládaného diplomového zaměření jsou patogenní agens virového a archaeálního původu vynechány.

První část této bakalářské práce je zaměřena na obecnou definici mikrobiomu a stručný přehled metod jeho analýzy.

V minulosti byly poznatky o vaginálních infekcích získávány většinou za pomoci diagnostických metod. Velkým přínosem v této oblasti bylo v roce 1947 zavedení klasifikace mikrobiálních obrazů poševních (zkr. MOP) skupinou českých vědců, Jírovcem, Peterou a Málkem (Jirovec et al., 1948). Během vyšetření nemocných žen se odebíral stěr ze sliznice vagíny. Vzorek byl poté nanesen na mikroskopické sklíčko, obarven a vyhodnocen pod mikroskopem. Dle zastoupení bakterií, leukocytů a epitelálních buněk byl stěr zařazen do jedné z šesti typů MOPů (Tabulka 1). Diagnostické metody byly ve výzkumu nejen vaginálního mikrobiomu později nahrazeny modernějšími metodami analýzy. Zejména sekvenování nové generace přineslo zásadní pokrok v této oblasti výzkumu a zcela jiný úhel pohledu na tuto problematiku. Pyrosekvenování bylo jako první užíváno ke studiu složení vaginálního mikrobiomu. Dnes ho však nahradily jiné metody sekvenování, které jsou zmíněny v kapitole o metodách analýzy mikrobiomů (viz kapitola 3).

Hlavním cílem a náplní této bakalářské práce je však shrnutí poznatků o vaginálním mikrobiomu a několika vybraných patogenních agens. U těchto patogenních agens jsou vyjmenované jejich charakteristiky, vliv na hostitele, diagnostika onemocnění, které způsobují a jejich léčba. Poslední část je věnována změnám vaginálního mikrobiomu během infekce.

Tabulka 1 – Přehled mikrobiálních obrazů (viz příloha)

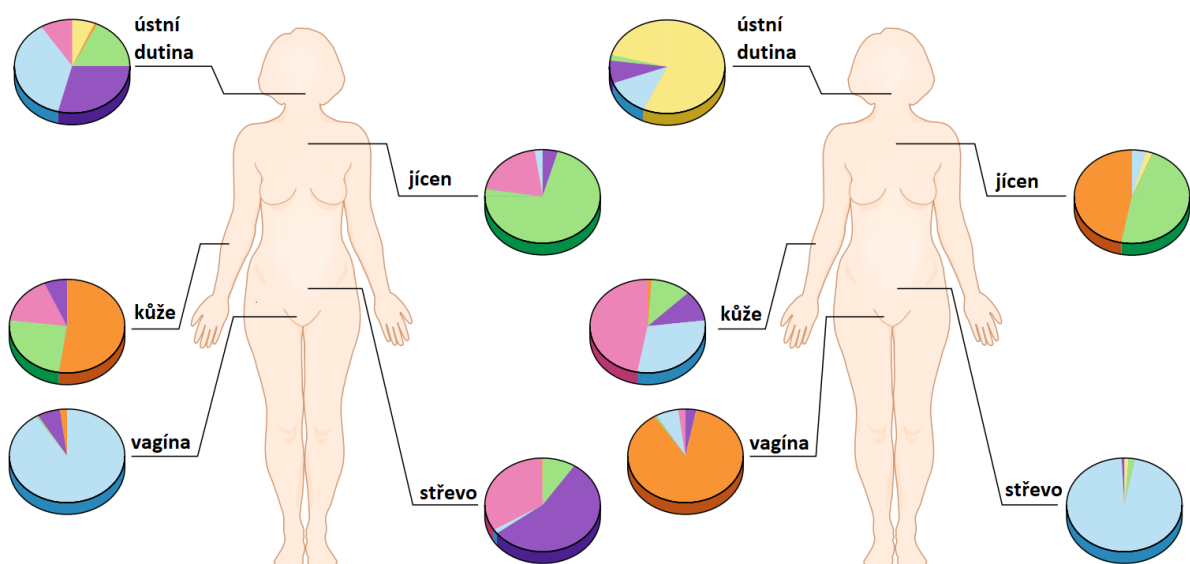


Obr. 1 – Graf znázorňující odhady prevalencí vybraných sexuálně přenosných chorob u žen ve věkovém rozmezí od 14 do 49 let (dle WHO, 2018 a upraveno)

2 Co je mikrobiom?

Mikrobiom lze definovat jako soubor společenství různorodých mikroorganismů a interakcí s jejich přirozeným prostředím (Whipps et al., 1988). Podobný termín mikrobiota označuje jen soubor mikroorganismů bez těchto interakcí. Symbiotičtí, komenzální, ale i patogenní mikroorganismy osidlují slizniční povrchy a kůži lidského těla (S. Thomas et al., 2017). Rozlišujeme tedy pět hlavních lidských mikrobiomů: střevní, plicní, vaginální, kožní a ústní. Díky dlouhodobé koevoluci s člověkem jsou mikrobiální organismy tolerovány imunitním systémem. Dokonce se i podílejí na jeho vývoji a správném fungování během raného dětství jedince. Bylo například prokázáno, že novorozenci narození přirozenou cestou mají menší pravděpodobnost rozvoje astmatu, zánětlivých onemocnění střev či imunitní deficeince než ti, kteří byli narození císařským řezem. Během porodu přirozenou cestou totiž značná část vaginální mikrobioty osídlí novorozence a tím přispívá ke správné funkci jeho imunitního systému (Sevelsted et al., 2015).

Mikrobiota je složená z různých mikroorganismů. Její největší část je tvořena bakteriemi. Mezi mikroorganismy osidlující mikrobiomy patří i archea, prvoci a viry. Zásadní vlastností mikrobiomu je, že u každého jedince je jeho složení zcela unikátní (obr. 2). Existuje mnoho různých faktorů, které ovlivňují tuto variabilitu mezi jedinci. Mezi tyto faktory patří například stravovací či hygienické návyky (Gilbert et al., 2018). Proměnlivost složení mikrobioty je také závislá na prostředí a čase. Mění se tedy s typem orgánu, který daná mikrobiota osidluje. Například na kůži budou dominantní zcela jiné druhy bakterií než ve vagíně. Také fáze ontogeneze zde hraje roli. Mikrobiota se mění nejen s věkem jedince, ale je proměnlivá i v rámci jednoho dne (Costello et al., 2009). Mikrobiota za fyziologického stavu poskytuje lidskému tělu mnohé výhody, ale za určitých okolností může pro něj představovat i riziko. Řada mikroorganismů se účastní metabolismu polysacharidů, aminokyselin nebo xenobiotik (Thomas et al., 2017). Podílí se například na rozkladu potravy. Dokonce představují i zdroj vitamínů. Příkladem mohou být symbiotické bakterie ve střevě jako například *Pseudomonas denitrificans*, *Bacillus megaterium*, *Propionibacterium freudenreichi*, *Prevotella copri* a *Clostridium difficile*, které produkují vitamín B12 a mnoho dalších tělu prospěšných látek (Hossain et al., 2022). Mikrobiota se také podílí na udržování homeostázy v těle. Často přispívá ke vzniku prostředí, které je nepříznivé pro patogeny, a tedy i rozvoj onemocnění. Při dysbióze tohoto systému, může nastat situace, kdy se změní zastoupení jednotlivých mikroorganismů v rámci daného mikrobiomu. Patogenní zástupce tím získá výhodu pro svůj růst a u jedince se rozvine příslušné onemocnění. Proto je důležité znát složení zdravých mikrobiomů, aby mohla být diagnostika onemocnění co možná nejpřesnější a nejefektivnější (Dekaboruah et al., 2020).



Obr. 2 – Schéma proměnlivosti složení lidských mikrobiomů na individuální úrovni. Různé barvy v koláčových grafech představují různé druhy bakterií (dle Gilbert et al., 2018 a upraveno).

3 Metody analýzy mikrobiomů

Zájem o studium lidských mikrobiomů v posledních letech roste. Lze to pozorovat na počtu publikovaných vědeckých článků na toto téma, které se odráží i v počtu článků v médiích. Výzkum zaměřený na mikrobiom v souvislosti s lidským zdravím probíhá především ve vyspělých zemích, jako je USA či Evropa (Prados-Bo et al., 2021).

Pro lepší pochopení interakcí mezi mikrobiotou a lidským tělem je nejprve důležité znát složení dané mikrobioty. K identifikaci jednotlivých zástupců se užívají různé přístupy, které přinášejí jiný druh informací (Dekaboruah et al., 2020). Genomika je nejčastější přístup pro studium lidské mikrobioty, protože příprava vzorků je poměrně snadná a časově nenáročná. Sekvence genů a genomů jednotlivých organismů se získávají pomocí sekvenování nové generace (angl. zkr. NGS). Pro identifikaci bakteriálních zástupců se využívá gen pro 16S rRNA, který je vysoce konzervován napříč celou doménou Bacteria. Ale tento gen obsahuje i variabilní části, díky kterým lze jednotlivé druhy od sebe navzájem odlišit. Ukázalo se, že k přesnějšímu taxonomickému zařazení bakterií je nutné přihlížet k intragenové variabilitě těchto konzervovaných sekvencí. Proto je také potřeba sekvenování celé délky genu pro 16S rRNA (Johnson et al., 2019). Před samotným sekvenováním je nutné namnožit tento specifický gen polymerázovou řetězovou reakcí (angl. zkr. PCR) z vyizolované bakteriální DNA. Poté následuje jeho sekvenace. Dnes se k sekvenování nejčastěji používá systém Illumina. Od metody pyrosekvenování se již opustilo, protože jsou k dispozici efektivnější způsoby sekvenování. Ale je třeba poznamenat, že pyrosekvenování patřilo svého času mezi metody sekvenování nové generace. Pro studium složení mikrobioty za pomoci 16S rRNA genu je nejprve nutná kultivace daných mikroorganismů. Z čehož vyplývá, že druhy, které nelze kultivovat, nemohou být touto metodou identifikovány. Navíc tato metoda není schopna zachytit virové a eukaryotické zástupce. Proto je dnes využíván především metagenomický přístup ke studiu složení mikrobiomů, při kterém se pracuje s celkovou DNA. Nejčastěji se využívá „shotgunové“ sekvenování. Před samotným sekvenováním je vyizolovaná celková DNA náhodně enzymaticky naštěpena. Fragmenty DNA jsou poté namnoženy PCR s náhodnými primery. Nakonec jsou namnožené fragmenty DNA osekvenovány (Dekaboruah et al., 2020). Tato metoda identifikuje zástupce ze všech domén, ale je citlivá na kontaminaci lidskou DNA.

Studium celkové mRNA spadá do metatranskriptomického přístupu výzkumu. Tato data přinášejí informace o tom, jak mikroorganismy reagují na určité změny prostředí, do kterých spadá například složení přijímané potravy či užívání léčiv. Izolace mRNA je však náročnější a má menší výtěžky. Navíc RNA je obecně méně stabilní a snáze podléhá degradaci. Dalším zdrojem nepřesností může být přepis RNA do komplementární DNA (angl. zkr. cDNA) reverzní transkriptázou, která se poté sekvenuje. Reverzní transkriptázy mají totiž značnou chybovost (Noecker et al., 2017). Problémy spojené s nestabilitou RNA a chybami v cDNA mohou být vyřešeny metaproteomickým přístupem, který také přináší informace o reakcích mikroorganismů na změny prostředí. Při metaproteomickém

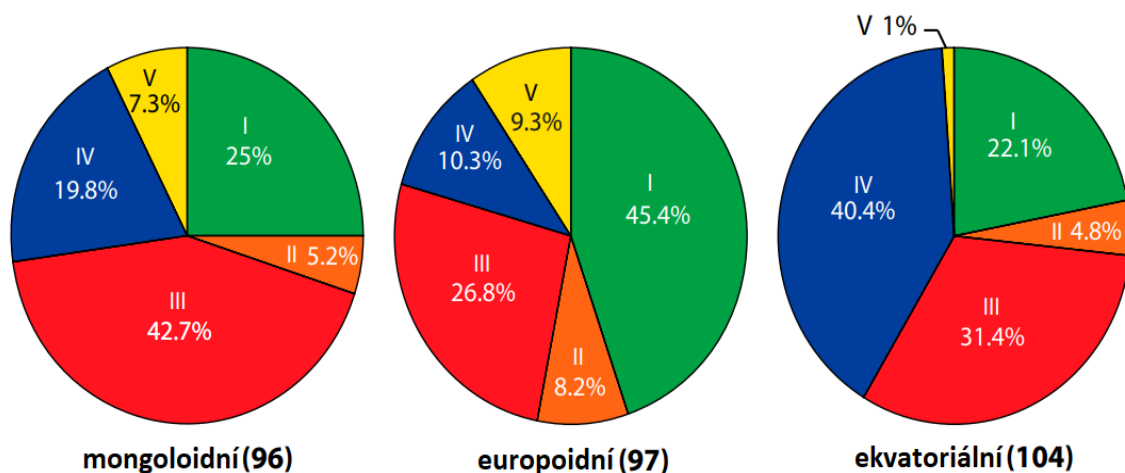
přístupu se analyzuje složení proteinů pomocí hmotnostní spektrometrie. Výsledky meta-proteomických studií ovlivňují tři faktory: účinnost extrakce proteinů, účinnost jejich separace a jejich následná jednoznačná identifikace (Salvato et al., 2021). Poslední, zde zmíněnou, metodou analýzy mikrobiomů je metabolomika. Metabolity jsou nízkomolekulární látky, které vznikají při metabolismu mikroorganismů, i člověka. Hladiny těchto látek tedy přinášejí informace o možných interakcích mezi člověkem a mikrobiotou. Zastoupení metabolitů v mikrobiomu je velice dynamické. K jejich identifikaci se opět využívá technologie hmotnostní spektrometrie, která je vždy spojená s jednou ze separačních metod. Mezi tři hlavní používané separační metody v metabolomice jsou plynová chromatografie, kapalinová chromatografie a kapilární elektroforéza (M. X. Chen et al., 2019).

4 Zdravý vaginální mikrobiom

Současné poznatky ukazují, že přibližně 9 % z celkové lidské mikrobioty sídlí v urogenitálním traktu člověka (Sirota et al., 2014). Vaginální mikrobiom je velice komplexní. Jeho složení se mění nejen u jednotlivých etnik (obr. 3; Ravel et al., 2011), ale je proměnlivé i na individuální úrovni (Gilbert et al., 2018). Faktory ovlivňující složení vaginálního mikrobiomu jsou například fáze menstruačního cyklu, těhotenství, sexuální aktivita a hygienické návyky jedince (Gajer et al., 2012).

Dominantní bakterií vaginálního mikrobiomu u většiny žen jsou bakterie rodu *Lactobacillus* (Hyman et al., 2005). Jedná se o grampozitivní bakterie, kokálního či tyčinkovitého tvaru, které jsou anaerobní či mikroaerobní. Na slizničním epitelu vagíny tyto bakterie vytváří biofilm, který hraje důležitou roli v ochraně před patogenními mikroorganismy (Martinez et al., 2020). Metabolismus laktobacilů je založen na anaerobní fermentaci sacharidů, především glukózy. Na slizničních epitelech je jako zdroj energie nejčastěji využíván glykogen, ze kterého jsou odštěpovány jednotlivé molekuly glukózy (Hammes et Vogel, 1995). Bylo zjištěno, že glykogen je štěpen lidskou α -amylázou (Spear et al., 2014). Hlavním produktem anaerobní fermentace glukózy je kyselina mléčná. Tento produkt je hlavní příčinou kyselého prostředí vagíny. Ale zdá se, že kyselinu mléčnou mohou produkovat i jiné anaerobní bakterie (Ravel et al., 2011). *Lactobacillus* žije ve velmi nízkých hodnotách pH. Tato vlastnost je zásadní pro udržení homeostáze vagíny, ve které většinou dominuje právě *Lactobacillus* (Hammes et Vogel, 1995). Zdravý vaginální mikrobiom je tedy definován nízkým pH. U zdravých žen se hodnoty pH pohybují okolo 4,5, na rozdíl od ostatních primátů, kde se pH vaginálního mikrobiomu pohybuje v hodnotách od 5,4 do 7,8. O neobvykle nízkých hodnotách pH lidského vaginálního prostředí vznikají mnohé hypotézy. Jedna z nich poukazuje na fakt, že nutriční složení lidské potravy se změnilo s počátkem zemědělství. Škrob od té doby představuje hlavní zdroj energie naší stravy. Díky vysokému příjmu sacharidů ze škrobu, se zvyšují hladiny glykogenu, který je poskytován epitelálními buňkami vagíny (E. A. Miller et al., 2016). Glykogen je metabolizován laktobacily. Z čehož by mohlo také vyplývat, proč u většiny žen právě *Lactobacillus* dominuje vaginální mikrobiomu (E. A. Miller et al., 2016).

Vaginální mikrobiomy byly rozřazeny vědeckou skupinou pod vedením profesora Jacquea Ravela do pěti skupin (Tabulka 2). Bylo tak provedeno na základě pyrosekvenování s přihlédnutím na výsledky z jiných typů studií. Ve čtyřech skupinách, jsou dominantní různé druhy laktobacilů (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* a *L. jensenii*). V páté skupině dominují jiné anaerobní bakterie jako např. *Prevotella* sp., *Bifidobacterium* sp., *Gardnerella* sp., *Streptococcus* sp., či *Pseudomonas* sp. (Hyman et al., 2005). Tyto anaerobní bakterie jsou běžnou součástí vaginálního mikrobiomu a za normálních okolností nejsou patogenní. Je nutno poznamenat, že ve skupinách, ve kterých dominuje *Lactobacillus*, byly naměřeny hodnoty pH vaginálního mikrobiomu nižší než u skupiny, jejíž složení je, co do druhů anaerobních bakterií, různorodější (Ravel et al., 2011).



Obr. 3 – Procentuální zastoupení Ravelových skupin vaginálních mikrobiomů dle rasové identity žen (dle Ravel et al., 2011 a upraveno)

Tabulka 2 – Přehled skupin vaginálních mikrobiomů (Ravel et al., 2011)

I. skupina	<i>L. crispatus</i>
II. skupina	<i>L. gasseri</i>
III. skupina	<i>L. iners</i>
IV. skupina	dominance jiných anaerobních bakterií
V. skupina	<i>L. jensenii</i>

5 Přehled vybraných eukaryotických a bakteriálních patogenních agens

5.1 Eukaryota

5.1.1 Protozoa: *Trichomonas vaginalis*

Trichomonas vaginalis způsobuje protozoární onemocnění člověka zvané urogenitální trichomoniáza, které se řadí mezi sexuálně přenosné nemoci. U žen se toto onemocnění projevuje v 60 % symptomaticky a v 40 % asymptomaticky (Schwebke et al., 2011), u mužů je v 77 % případů

asymptomatické (Sena et al., 2007). Dle studií z roku 2018 byla celosvětová incidence tohoto onemocnění odhadnuta na 156 miliónů případů (WHO, 2018). Člověk je jediným hostitelem *Trichomonas vaginalis*.

V životním cyklu *T. vaginalis* dominuje stádium trofozoita, které je také stádiem infekčním. *T. vaginalis* se rozmnožuje binárním dělením a netvoří klasické cysty. V reakci na stresové podmínky v hostitelském prostředí se mění v pseudocysty a to internalizací bičíků společně s undulující membránou (Benchimol, 2004). Tyto internalizované bičíky se uvnitř buňky nedepolymerují. Dokonce zůstávají v aktivním stavu, který byl prokázán jejich pohybem (Pereira-Neves et al., 2003).

T. vaginalis patří do skupiny Parabasalia, která spadá mezi anaerobní prvky vyšší skupiny Metamonada. Pro parabasalidy je charakteristická přítomnost parabazálního aparátu, který je složen ze dvou žíhaných fibril, na které je napojený Golgiho komplex. Parabazální aparát tedy představuje typickou strukturu tohoto prvoka. Další charakteristikou je přítomnost pěti bičíků, z nichž jsou čtyři přední a jeden zadní lemující undulující membránu. Undulující membrána je rozšířená cytoplazmatická membrána spojená apikálně se zadním bičíkem. Pod undulující membránou se nachází kosta, která undulující membránu vyztužuje. Axostyl a pelta jsou mikrotubulární struktury, které jsou také součástí cytoskeletu *T. vaginalis*. Kolem kosty a axostylu jsou organizována většina hydrogenosomů. Hydrogenosom je anaerobní forma mitochondrie, která se vyskytuje i u dalších anaerobních či mikroaerofilních prvoků a hub. Hydrogenosom produkuje vodík. Dle schopnosti tvořit vodík, byla tato organela při svém objevu v roce 1973 také pojmenována (Lindmark & Müller, 1973). Hlavní funkce hydrogenosomu je produkce ATP substrátovou fosforylací a syntéza železosírných center pro různé železosírné proteiny (Rada et Tachezy, 2011). Koncovými metabolity energetického metabolismu v hydrogenosomech je CO₂, acetát, a vodík. *T. vaginalis* má také vlastní endosymbionty jako je *Mycoplasma hominis* a *Trichomonas vaginalis* virus (zkr. TVV; Ioannidis et al., 2017; Ong et al., 2022).

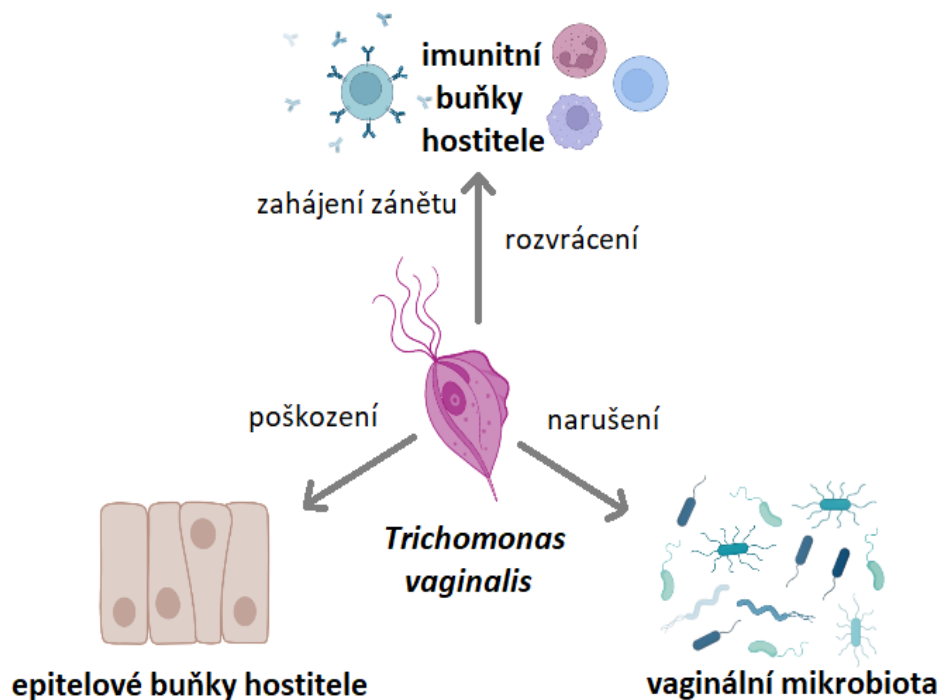
Volně se pohybující *T. vaginalis* nabývá oválné až hruškovité tvary. Její přisedlá forma má améboidní tvar (Honigberg et King, 1964). Přisedlé trichomonády jsou cytotoxické k epitelálním buňkám stěn vagíny (Rasmussen et al., 1986). Cytotoxicita je spojena s adhezí *T. vaginalis* na urogenitální epitel. K adhezi je nutná přestavba aktinového cytoskeletu *T. vaginalis*. Jako první se k epitelálním buňkám vagíny přichycuje axostyl (Hsu et al., 2023). Na adhezi se podílí zejména lipofosfoglykany (zkr. LPG), které jsou přítomné na povrchu *T. vaginalis* (Fichorova, 2009). K adhezi rovněž přispívají malé extracelulární váčky (angl. small extracellular vesicles, angl. zkr. sEVs), které trichomonády uvolňují do svého bezprostředního okolí (Rada et al., 2022; Twu et al., 2013). Tyto váčky se podílejí i na komunikaci mezi *T. vaginalis* navzájem (Nievas et al., 2020). Obsahem těchto malých extracelulárních váček je přes 1600 různých proteinů a malých RNA (25 – 200 nt). Mezi významné proteiny obsažené v malých extracelulárních váčkách patří například tetraspaniny (např. Tsp1), Rab GTPázy, chaperony (např. Hsp70) a peptidázy (např. GP63-like metalopeptidázy). V malých extracelulárních váčkách byly nalezeny fragmenty tRNA, ale i rRNA a mRNA (Rada et al.,

2022). Recentní studie podle Rada et al., 2022 prokázala, že TVV se nachází uvnitř malých extracelulárních váčků *T. vaginalis*, které jsou uvolňovány do okolí během infekce (Rada et al., 2022). Přítomnost TVV v těchto malých extracelulárních váčcích by se mohla podílet na zánětu během urogenitální trichomoniázy (Ong et al., 2022). *T. vaginalis* je tedy zapojena do bohaté škály různých interakcí, které se více či méně podílí na její patogenitě (obr. 4).

Urogenitální trichomoniáza může být akutní, chronická či asymptomatická. Akutní infekce se projevuje především pěnivým žluto-zeleným výtokem, který nabývá řídké konzistence a je produkován v hojném množství. Mezi další příznaky akutní infekce patří svědění a podráždění vulvy, dysurie a dyspareunie. Na sliznici vagíny a cervixu se mohou objevovat zarudlé tečky, ale jen u 27 % pacientek se vyskytuje *colpitis macularis* (angl. strawberry cervix; Sonthalia et al., 2020). Navíc *colpitis macularis* není specifickým příznakem akutní trichomoniázy, protože může být způsoben i jiným typem infekce (Sonnex, 1997). Příznaky akutní infekce jsou cyklické a zhoršují se s nástupem menstruace. Chronická infekce má mírný průběh. Výtok je méně výrazný a často spojený s hlenem. Pacienti s chronickou infekcí jsou významní z epidemiologického hlediska, protože představují hlavní zdroj přenosu parazita (Petrin et al., 1998).

Proti infekci způsobené *T. vaginalis* se zapojuje především vrozená imunita. Lipofosfoglykany, které jsou přítomné na povrchu *T. vaginalis*, spouští v buňkách hostitele druhořadě specifickou prozánětlivou odpověď. V důsledku prozánětlivé odpovědi se v infikovaných buňkách zvyšuje exprese chemokinů (např. IL-8 a MIP-3 α), díky kterým do místa infekce migrují buněčné složky vrozené imunity, zejména neutrofily a makrofágy (Fichorova, 2009). Proto jsou hladiny neutrofilů zvýšené během infekce (Wølner-Hanssen, 1989). Neutrofily používají trogocytózu k zabíjení *T. vaginalis*. Jedná se o nově popsany fenomén neutrofilů v obraně proti patogenním agens, který byl v boji proti *T. vaginalis* prokázán (Mercer et al., 2018).

Trichomoniáza se léčí 5-nitroimidazolovými preparáty, zejména metronidazolem. Metronidazol difunduje do buněk a intracelulárně je aktivován uvnitř anaerobních mikroorganismů. Aktivace je závislá na redukci nitro skupiny a tvorbě cytotoxických radikálů (Leitsch et al., 2009). U trichomonád dochází k aktivaci metronidazolu v hydrogenosomech a cytoplazmě (Leitsch et al., 2009). K tomuto léčivu však vnikají rezistence, na které se podílí enzymy obsažené v hydrogenosomech *T. vaginalis* (Schwebke et Barrientes, 2006). Jako alternativní léčivo u rezistentních pacientů k Metronidazolu může být použit Tinidazol.



Obr. 4 – Schéma interakcí *Trichomonas vaginalis* s hostitelem (dle Mercer et al., 2018 a upraveno)

5.1.2 Fungi: *Candida albicans*

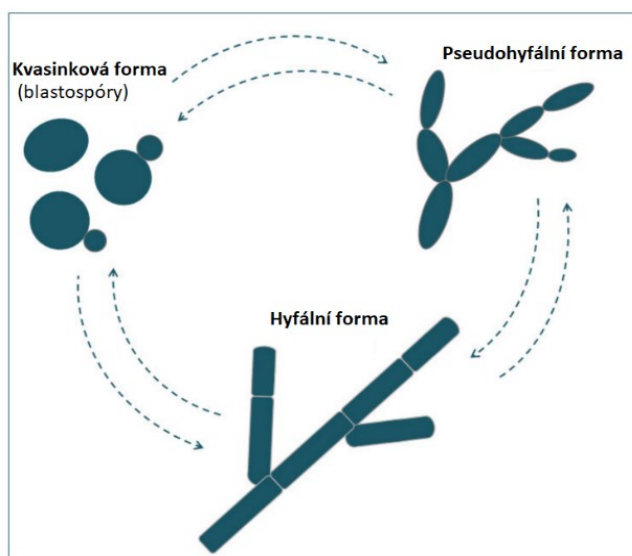
Candida albicans je kvasinka, která je fylogeneticky příbuzná modelovému organismu *Saccharomyces cerevisiae* (Kuramae et al., 2006). V lidské populaci je tato kvasinka běžnou součástí kožní, střevní a ústní mikrobioty (Kleinegger et al., 1996; Romo & Kumamoto, 2020). U 20 % žen je *Candida albicans* přítomna ve vaginální mikrobiotě bez jakýkoliv příznaků infekce (Bradford et Ravel, 2017). Během těhotenství se pravděpodobnost jejího výskytu ve vaginální mikrobiotě zvyšuje (Brown et al., 2019). Udržování jejího zastoupení v malém množství je regulováno ostatními bakteriemi mikrobioty. Mikroorganismy mezi sebou navzájem soutěží o zdroje živin a místo na epiteliálních buňkách, a proto *Candida albicans* nepředstavuje za fyziologického stavu pro člověka riziko. Při dysbalanci tohoto systému, většinou způsobené sníženou imunitou či celkovou imunosupresí, může *C. albicans* způsobovat mykotická onemocnění, tzv. kandidózy. Tato onemocnění se proto neřadí mezi sexuálně přenosné onemocnění.

Vulvovaginální kandidóza je onemocnění urogenitálního traktu žen způsobené *C. albicans*. U 75 % žen se tato infekce objeví alespoň jedenkrát během života (Brown et al., 2019). K této infekci jsou nejvíce náchylné těhotné ženy a ženy po menopauze, které užívají hormonální terapii (Bauters et al., 2002). *C. albicans* má několik mechanismů patogeneze, které ji činí schopnou prostupovat všemi lidskými tkáněmi (Soll, 1988). Jeden z nich je změna ve způsobu růstu (obr. 5). Rozlišujeme 2 formy růstu *C. albicans*: kvasinkovou a hyfální. Je známá i třetí forma, která má charakteristiky obou forem, tzn. pseudohyfální forma (Talapko et al., 2021). Kvasinková forma růstu je pro člověka neškodná. V této formě nacházíme *C. albicans* u zdravých jedinců. Hyfální forma je pro

člověka patogenní. Tato forma *C. albicans* je totiž schopná přilnout k epiteliálním buňkám a skrze ně i pronikat (Sandini et al., 2007). Při tomto mechanismu patogeneze je klíčová exprese adhezínů. Mezi hlavní adheziny *C. albicans* patří analogy integrinů jako jsou například receptory, které vážou fibronektiny (Hostetter, 1994). Na změně způsobu růstu se také podílí fenomén „high-frequency switching“, synonymně nazývaný jako fenotypický dimorfismus. Tento fenomén je založen na genetických a epigenetických změnách v rámci genomu *C. albicans*. Díky těmto změnám může *C. albicans* měnit nejen způsob růstu (z hyfální na kvasinkovou a naopak), ale i barvu kolonií (z matné na bílou a naopak) a jejich tvar. Tímto způsobem může měnit tvar i samotných buněk. Genetické změny, tedy změny v sekvenci DNA, jsou spojené hlavně s regulací exprese specifických transkripčních faktorů. Epigenetické změny, tedy změny, které neovlivňují sekvenci DNA, vytvářejí hlavně enzymy modifikující (Frazer et al., 2019). Tyto genetické a epigenetické změny mají vliv také na expresi genů *C. albicans*, které se mohou například podílet na rezistenci k antimykotikům a výměně antigenů na jejím povrchu (Slutsky et al., 1985; Soll et al., 1987).

Při vulvovaginální kandidóze dochází k dysbióze vaginálního prostředí, která se projevuje změnou pH. Hodnota pH se mění z kyselého na neutrální. Bylo prokázáno, že změna ve způsobu růstu *C. albicans* je závislá také na pH daného prostředí (Buffo et al., 1984). Mezi další faktory patogeneze patří sekrece aspartylových proteáz a fosfolipáz (Talapko et al., 2021).

Vulvovaginální kandidóza však nemusí být způsobena jen *C. albicans*, ale i jinými zástupci tohoto rodu např. *C. glabrata*, *C. parapsilosis* či *C. tropicalis* (Trama et al., 2005). Dokonce i *Saccharomyces cerevisiae* může být příčinou tohoto onemocnění (Richter et al., 2005). Pro léčbu tohoto onemocnění je nejprve nutno určit závažnost vulvovaginální kandidózy. Poté jsou ve většině případů nasazená azolová antimykotika. Tyto antimykotika fungují na principu inhibice syntézy buněčné stěny patogenů z říše Fungi. Podávají se dle závažnosti ve formě krémů, vaginálních čípků či perorálně.



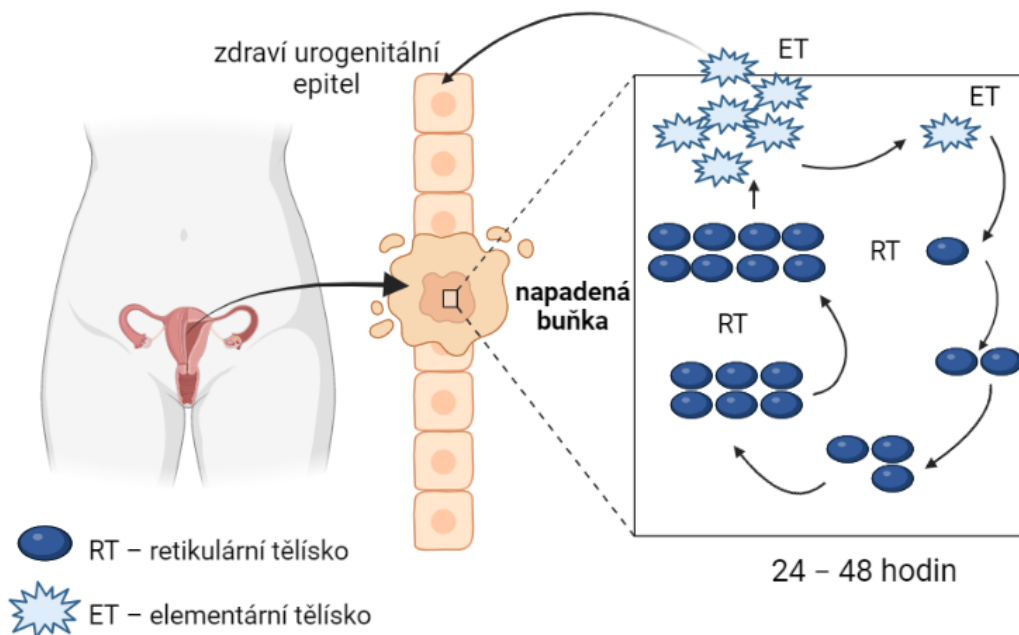
Obr. 5 – Změny ve způsobu růstu *C. albicans* (dle Talapko et al., 2021 a upraveno)

5.2 Bakterie

5.2.1 *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis je patogenní bakterie, která žije uvnitř různých typů lidských buněk. Jedná se tedy o intracelulárního parazita. Tato bakterie se řadí mezi gramnegativní a její životní cyklus se skládá ze dvou stádií, tzv. elementárního a retikulárního tělíska. Elementární tělísko představuje infekční stádium, které je podobné sporám hub a vyskytuje se vně lidských buněk. Toto stádium napadá buňky cylindrických epitelů a makrofágy. Retikulární tělísko je schopné se množit binárním dělením a způsobovat zánět. Stádium retikulárního tělíska je striktně intracelulární (Manavi, 2006). Bylo prokázáno, že elementární tělíska vstupují do buněk hostitele indukovanou endocytózou (Hodinka et al., 1988; Stelzner et al., 2023). *Chlamydia trachomatis* se pak dále vyvíjí v parazitoformních vakuolách, které nesplývají s lysozomy. Endomembránový systém napadené lidské buňky je však zpravidla funkční. Z toho vyplývá, že se tento fenomén omezuje jen na chlamydiální inkluze, parazitoformní vakuoly, ve kterých se bakterie vyvíjejí (Heinzen et al., 1996).

Chlamydia trachomatis má několik sérotypů. Každý sérotyp představuje populaci bakterií *C. trachomatis*. Tyto populace se mezi sebou antigenně liší v rámci hlavního povrchového proteinu, který se nachází ve vnější membráně bakteriální buněčné stěny (de Haro-Cruz et al., 2019). Sérotypy D až K způsobují sexuálně přenosné onemocnění urogenitálního traktu člověka, zvané chlamydióza. Sérotypy L1, L2 a L3 jsou původci venerického lymfogranulomu, který je rovněž sexuálně přenosný. Infekci oka, synonymně trachom, způsobují sérotypy A až C. Dle odhadu WHO z roku 2018 je urogenitální chlamydióza druhá nejčastěji se vyskytující sexuálně přenosná choroba na světě (obr.1; WHO, 2018). Onemocnění postihuje muže i ženy. Při urogenitálních infekcích je až u 61 % žen toto onemocnění bezpříznakové (Huai et al., 2020). Ze studií je zřejmé, že vysoká prevalence tohoto onemocnění je zejména mezi mladými dospělými do 25 let (Torrone et al., 2014). Mezi nejzávažnější důsledky chlamydiózy na ženský urogenitální trakt patří hluboký zánět pánevní (angl. pelvic inflammatory disease). Bez nasazení včasné léčby vede tento typ zánětu k neplodnosti či k větší pravděpodobnosti mimoděložního těhotenství (Hillis et al., 1993). Antibiotika jako je azithromycin či doxycyklin představují standardní léčbu chlamydióz. Jejich podání je perorální. U těhotných žen se volí jiný typ antibiotik. Například typy založené na erythromycinu nebo amoxicillinu (K. E. Miller, 2006).



Obr. 6 – životní cyklus *Chlamydia trachomatis* (dle Giakoumelou et al., 2014 a upraveno)

5.2.2 *Neisseria gonorrhoeae*

Neisseria gonorrhoeae je gramnegativní bakterie, která způsobuje kapavku. Toto onemocnění je druhé nejčastější bakteriální onemocnění přenášené pohlavním stykem. Dle odhadů WHO z roku 2020 jeho incidence celosvětově přesáhla 80 miliónů případů (WHO, 2020). Nejvíce postižené jsou rozvojové země. Nicméně, i ekonomicky vyspělé země se dlouhodobě potýkají s tímto typem infekce (Unemo et al., 2021). Je třeba poznamenat, že existuje i několik druhů *Neisseria* spp., které jsou běžnou součástí mikrobioty slizničních epitelů člověka jako například *N. lactamica*, *N. cinerea* nebo *N. flava* (Liu et al., 2015). *Neisseria gonorrhoeae* je blízce příbuzná těmto komenzálním bakteriím. Narozdíl od nich je však pro člověka patogenní (Seifert, 2019).

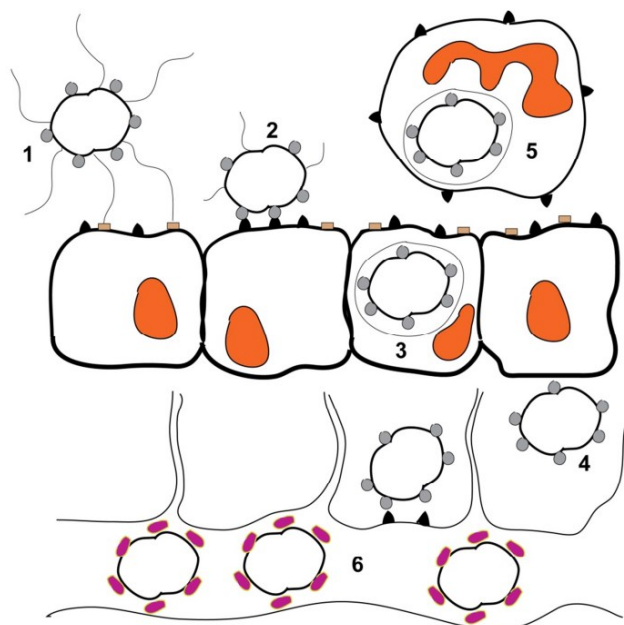
Kapavka postihuje ženy i muže. *Neisseria gonorrhoeae* stejně jako *Chlamydia trachomatis* může u neléčených žen způsobovat hluboký zánět pánevní, mimoděložní těhotenství a neplodnost (Edwards et Apicella, 2004; Quillin et Seifert, 2018). Infikované matky přenáší *N. gonorrhoeae* na novorozence, u kterých způsobuje ve 30 % případů kapavkový zánět spojivek (Peters et al., 2021).

Tato bakterie je výhradně lidským patogenem. Primárně napadá epitely urogenitálního traktu, ale může napadat i jiné slizniční epitely. Jsou známy oční, nosohltanové a anální infekce způsobené touto bakterií. *N. gonorrhoeae* je extracelulárním i intracelulárním patogenem. *N. gonorrhoeae* je schopna vstupovat do epiteliálních buněk, ale může vstupovat a přežívat i v neutrofilech. Tato bakterie dokonce využívá některé nebuněčné složky vrozené imunity pro vstup do epiteliálních buněk člověka. Například proteiny komplementu napomáhají při tomto mechanismu patogeneze (Quillin et Seifert, 2018). *N. gonorrhoeae* se dostává do krevního řečiště přes epiteliální buňky transcytózou nebo za pomoci neutrofilů (obr. 7).

N. gonorrhoeae používá několik mechanismů patogeneze. Většina z nich je založena na interakcích mezi proteiny přítomných na povrchu bakterie a hostitelskou membránou. Z povrchu *N. gonorrhoeae* vybíhají vláknité útvary, tzv. pilusy, které jsou složeny z různých proteinů pilinu (Ellison et al., 2022). Bylo prokázáno, že pilusy typu IV jsou přítomné na povrchu *N. gonorrhoeae* a napomáhají k přichycení bakterie na lidské epiteliální buňky (Ellison et al., 2022). V průběhu indukované endocytózy se tyto pilusy podílejí i na přeskupení cytoskeletu hostitelské buňky (Quillin et Seifert, 2018). Mezi významné patogenní faktory *N. gonorrhoeae* patří hlavně Opa proteiny, poriny a lipopolysacharidy (zkr. LOS; Quillin et Seifert, 2018). Opa proteiny byly prvně identifikovány při studiu změny barvy kolonií *N. gonorrhoeae*. Tyto proteiny se váží s různou afinitou na receptory, které jsou přítomné na povrchu lidských buněk. Díky vazbě příslušného receptoru a Opa proteinu může *N. gonorrhoeae* od sebe navzájem odlišit různé typy lidských buněk (Edwards et Apicella, 2004). *N. gonorrhoeae* je schopna přežít i v krevním řečišti díky výrazné sialylaci lipopolysacharidů (Quillin et Seifert, 2018). Tato bakterie také exprimuje IgA-proteázu, která štěpí protilátky přítomné na slizničních epitelech. Tímto způsobem bakterie unikají imunitním reakcím hostitele (Hill et al., 2016). Nebylo prozatím prokázáno, že by *N. gonorrhoeae* produkovala exotoxiny (Quillin et Seifert, 2018).

Prvotní interakce *N. gonorrhoeae* s hostitelem je závislá na pohlaví a místu infekce. V důsledku rozdílného embryonálního vývoje pohlavních orgánů jsou molekulární interakce mezi patogenem a epiteliálními buňkami hostitele odlišné (Edwards et Apicella, 2004). *N. gonorrhoeae* využívá pilusy k přichycení na epiteliální buňky u obou pohlaví. V mužském urogenitálním traktu se vyskytuje jen jeden typ epiteliálních buněk, ale zatím nebylo zcela objasněno, který receptor pilusy váže. Interakce, která indukuje následnou endocytózu patogena, je již známá. Jedná se o vazbu mezi LOS *N. gonorrhoeae* a asialoglykoproteinovým receptorem, který se nachází na povrchu epiteliálních buněk mužského urogenitálního traktu. Ženský urogenitální trakt je tvořen více typy epiteliálních buněk. Během počáteční fáze infekce se zde pilusy vážou na komplementový receptor CR3. Následná invaze epiteliálních buněk je zprostředkována interakcí mezi různými typy Opa proteinů *N. gonorrhoeae* a CEACAM (angl. carcinoembryonic antigen cell adhesion molecules). Například epiteliální buňky endocervixu exprimují jiné typy CEACAM a vážou jiné Opa proteiny než třeba epiteliálních buňky ektocervixu (Walker et al., 2023).

Rozdílné prvotní interakce mají za následek i rozdílný průběh infekce. U mužů infekce nejčastěji vyvolává akutní uretritidu. U žen je infekce většinou asymptomatická. V případě vývoje symptomů, může u žen způsobovat uretritidu a cervicitidu (Edwards et Apicella, 2004). Kapavka se léčí pomocí antibiotik, jako jsou například azithromycin, ceftriaxone nebo ciprofloxacin. Rezistence *N. gonorrhoeae* vůči antibiotikům však celosvětově stoupá (Unemo et al., 2021).



Obr. 7 – Schématické znázornění infekce *Neisseria gonorrhoeae*, 1 – přichycení na slizniční epitel, 2 – vazba Opa proteinů na příslušné receptory, 3 – vstup do buňky, 4 – proces transcytózy, 5 – bakterie uvnitř neutrofilu, 6 – bakterie v krevním řečišti se sialylovanými lipopolysacharidy na svém povrchu (Hill et al., 2016)

5.2.3 *Treponema pallidum*

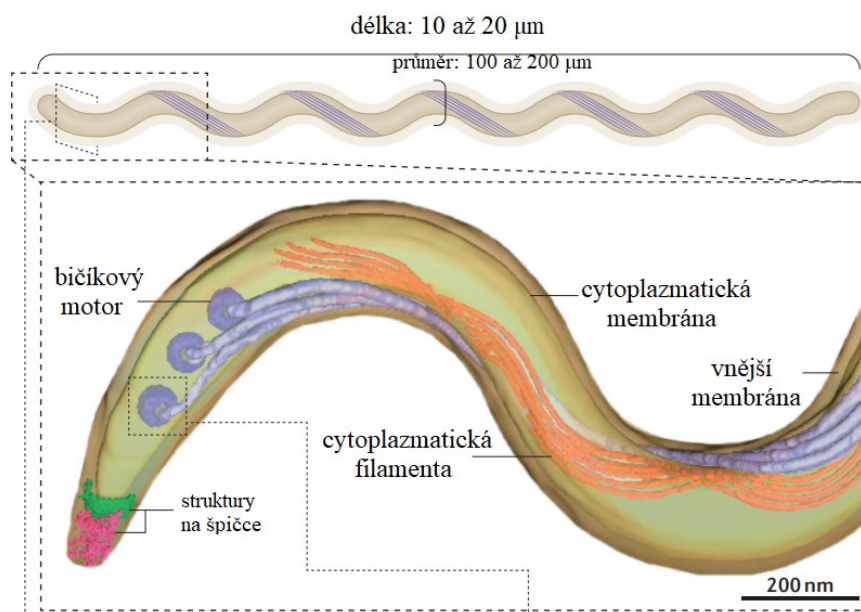
Treponema pallidum patří mezi gramnegativní bakterie a je původcem dalšího sexuálně přenosného onemocnění s názvem syfilis. Tato bakterie patří mezi spirochéty. Spirochéty mají typickou stavbu buněk, která se skládá z protoplazmatického válce a cytoplazmatické membrány. Tyto dvě struktury jsou ohraničené tenkou vrstvou peptidoglykanu a fosfolipidovou vnější membránou (obr. 8). Vnější membrána je velice odlišná od ostatních gramnegativních bakterií, protože postrádá lipopolysacharidy a obsahuje jiné typy fosfolipidů (Izard et al., 2009). Vzhled spirochét je obvykle popisován jako zatočená spirála. Jejich podlouhlé buňky mají však spíše stužkovitý tvar, který je velice podobný například tvaru buněk *Borrelia burgdorferi*, tudíž by se mělo od termínu zatočené spirály opustit (Peeling et al., 2017). Díky tomuto tvaru je *Treponema pallidum* vysoce pohyblivá. K rychlému pohybu *Treponema pallidum* využívá cytoplazmatických filament, které jsou napojeny na bičíkové nanomotory (obr. 8; Izard et al., 2009; Peeling et al., 2017). Člověk je jediným hostitelem *T. pallidum*. Syfilis má 3 stádia infekce. Tento obligátní patogen vstupuje do lidského těla slizničními epitelů či malými poraněními na kůži. V místě penetrace způsobuje lokální zánět, který se označuje jako tvrdý vřed, nazývaný také jako šánkr. Vřed je nebolestivý a představuje první fázi primárního stádia infekce (Salazar et al., 2002). Pokud se pacient nakazí infikovanou krví, například během krevní transfúze, vředy se neobjevují. Tato forma nákazy je ve vyspělých zemích velmi vzácná, avšak stále se vyskytuje rozvojových zemích (Abdella et al., 2020). *T. pallidum* způsobuje během druhé fáze infekce otok spádových mizních uzlin. *T. pallidum* je schopná uvnitř těla hostitele prostupovat mezi

endoteliálními buňkami cév. Tento mechanismus napomáhá roznesení *T. pallidum* do různých tkání celého lidského těla a představuje jeden z mechanismů patogeneze (D. D. Thomas et al., 1988). Sekundární stádium infekce je charakteristické makolopapulózní vyrážkou na kůži a sliznicích, ve které jsou přítomné skvrny i pupínky. Primární i sekundární stádia jsou infekční. V předposledním neinfekčním stádiu nastává latentní fáze infekce, která se projevuje relapsy sekundárního stádia a trvá 4 až 5 let od počátku prvních příznaků infekce. Při konečné fázi, tzv. terciárním stádiu infekce, nastává poškození orgánů. Mezi nejčastěji postižené orgány patří centrální nervová soustava, srdce společně s cévami, kůže a kosti (Salazar et al., 2002).

T. pallidum exprimuje na svém povrchu jen minimum proteinů (antigenů), které by imunitní systém člověka mohl rozpoznat. Tímto způsobem treponema uniká většině imunitních reakcí. Hlavním mechanismem obrany vrozené imunity proti infekci *T. pallidum* je opsonizace. Díky opsoninům jsou bakterie označeny k likvidaci makrofágy. Uvnitř makrofágů dochází k rozpadu buněk *T. pallidum*, z nichž se uvolňují bakteriální lipoproteiny do okolí lidské tkáně. Tyto lipoproteiny aktivují složky adaptivní imunity, ale zároveň způsobují i prozánětlivou reakci v tkáních. Proto má opsonizace *T. pallidum* na tělo hostitele kladný i záporný efekt (Radolf et al., 2016).

Vakcína proti syfilis zatím neexistuje. Jedna z recentních studií však navrhla dva proteiny, Tp 0136 a Tp 0663, na kterých by potenciální vakcína mohla být založená (Xu et al., 2021). Tp 0136 je povrchový lipoprotein, který se váže na plazmatické i buněčné fibronektiny. Proto se tento protein řadí mezi adheziny *T. pallidum*. Zdá se, že díky této vazbě mezi Tp 0136 a fibronektiny se může *T. pallidum* snadněji šířit krví do celého těla hostitele. Tp 0663 se také nachází na povrchu *T. pallidum* a jeho role v patogenezi není zatím zcela objasněna. Nejspíše také napomáhá v šíření *T. pallidum* v rámci hostitele. Tato studie prokázala, že imunizovaní pokusní králíci tvořily specifické IgG protilátky proti těmto dvěma proteinům v signifikantním množství. Šíření do různých částí těla představuje nejzávažnější důsledek infekce *T. pallidum*. Proto je výhodné vyvíjet vakcínu, která by tomuto šíření zabránila (Xu et al., 2021).

Diagnostika syfilis se provádí přímou nebo nepřímou detekcí treponemy z krve pacienta. Přímá detekce zahrnuje identifikaci *T. pallidum* za pomoci světelné mikroskopie nebo PCR testu. Nepřímá metoda detekce je prováděna nespecifickými a specifickými sérologickými testy. Z toho plyne, že všechny nepřímé metody detekce jsou založené na interakcích mezi protilátkou a antigenem. Nespecifické sérologické testy využívají nespecifické antigeny (např. kardiolipin) a detekují přítomnost protilátek proti *T. pallidum*. Patří sem tzv. VDRL test a RPR test. Specifické testy detekují tyto protilátky na antigenech, které jsou přítomné jen na povrchu *T. pallidum*. Patří sem tzv. TPHA test a FTA-Abs test (Henao-Martinez & Johnson, 2014). K léčbě syfilis se užívají antibiotika, které se podávají intravenózně. Nejprve je nasazován benzylopenicilin, synonymně penicilin G. Pokud je u pacienta prokázána rezistence na tuto léčbu, nasazují se makrolidy nebo tetracykliny jako alternativní způsoby léčby syfilis (Pitt et Fifer, 2022).



Obr. 8 – Tvar a ultrastruktura *Treponema pallidum* (dle Peeling et al., 2017 a upraveno)

5.2.4 Urogenitální mykoplazmata

Mykoplazmata jsou nejmenší prokaryotní organismy (0,1 – 1 μm), které jsou schopné samostatné replikace. Od ostatních bakterií se liší tím, že zcela postrádají buněčnou stěnu. Od okolního prostředí je dělí jen cytoplazmatická membrána (Razin, 1996). Mnoho druhů mykoplazmat byly izolovány z člověka. Několik z nich se zdají být pro člověka patogenními. Urogenitální trakt ohrožují zejména 4 zástupci: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* a *Ureaplasma parvum*. Všichni se řadí mezi sexuálně přenosné patogeny (Cunningham et al., 2013; Gnanadurai et Fifer, 2020; Uusküla et Kohl, 2002). Mykoplazmata se však vyskytují i u asymptomatických mužů a žen. Proto je jejich jednoznačná patogenita stále diskutabilní (Leli et al., 2018).

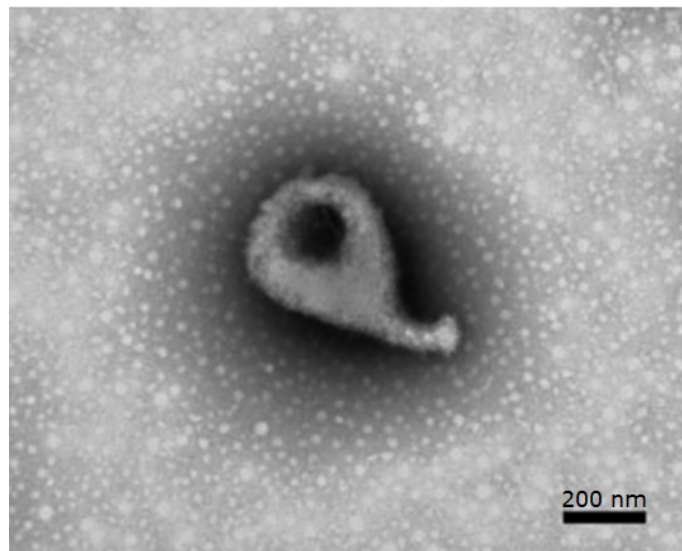
Mycoplasma genitalium má jeden z nejmenších bakteriálních genomů. Jeho délka je pouhých 580 kbp. Tato bakterie tvarově připomíná měch na vodu (obr. 9). Tento tvar je dán koncovou organelou, která je mírně zatočená. Tato organela napomáhá penetraci do hostitelských buněk (McGowin et Totten, 2017). U muže může *Mycoplasma genitalium* způsobovat akutní a chronickou uretritidu. Přítomnost *Mycoplasma genitalium* u žen není prozatím spojena s žádnými specifickými symptomy. Mezi nejvýznamnější patogenní faktory *M. genitalium* patří adheze na hostitelské buňky, která vyvolává prozánětlivou imunitní reakci (Gnanadurai et Fifer, 2020).

Mycoplasma hominis je kulovitá bakterie o velice malém průměru (0,5 μm). V pohlavní soustavě člověka se *Mycoplasma hominis* vyskytuje s prevalencí mezi 21 až 53 % (Moridi et al., 2020). Za určitých okolností, například při dysbióze mikrobiomu, může být pro člověka patogenní. Tato bakterie může způsobovat mnoho urogenitálních infekcí. Jako například zánět močových cest, bakteriální vaginózu nebo hluboký zánět pánevní. Jejím hlavním mechanismem patogeneze je exprese

povrchových lipoproteinů, které se přímo váží na hostitelské buňky. Tato interakce je pro hostitele cytotoxická, protože vyvolává zánět (Ahmed et al., 2021). Jak již bylo zmíněno výše (viz kapitola 5.1.1), *Mycoplasma hominis* je symbiontem *Trichomonas vaginalis*. V roce 2014 byla objevena *Mycoplasma girerdii* jako další symbiont *T. vaginalis* (Fettweis et al., 2014). Tyto symbiotické vztahy mohou mít vliv na patogenezi *T. vaginalis*, které však vyžadují podrobnější výzkum (Margarita et al., 2020).

Ureaplasma urealyticum a *Ureaplasma parvum* jsou velmi malé bakterie (0,1 – 1 μm) sférického tvaru. V roce 2002 byl jeden ze sérotypů *Ureaplasma urealyticum* označen za samostatný druh: *Ureaplasma parvum*. Bylo tak rozhodnuto na základě morfologie jejich kultur a PCR amplifikaci genu pro 16S rRNA (Robertson et al., 2002). Důsledky infekce *Ureaplasma* spp. na urogenitální trakt žen jsou sporné. Dle určitých studií mohou způsobovat akutní uretritidu a bakteriální vaginózu. Dle jiných nejsou jejími příčinami (Cunningham et al., 2013; Patel et Nyirjesy, 2010; Plummer et al., 2021).

Urogenitální mykoplazmata se detekují za pomoci real-time PCR (Leli et al., 2018). Jejich léčba je komplikovaná, protože u většiny z nich vznikají rezistence na antibiotika jako jsou například fluorochinolony, tetracykliny nebo makrolidy (Gnanadurai et Fifer, 2020; Yang et al., 2020).



Obr. 9 – Unikátní tvar *Mycoplasma genitalium* (Gnanadurai et Fifer, 2020)

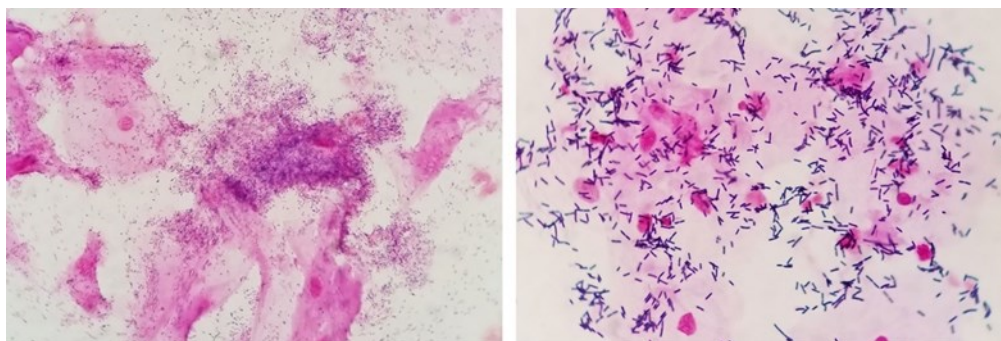
5.2.5 Anaerobní bakterie způsobující vaginózy

Bakteriální vaginóza představuje jeden z nejčastějších typů vaginóz. Postihuje až 30 % žen (Peebles et al., 2019) a může být způsobena celou řadou bakterií. Neřadí se mezi sexuálně přenosné onemocnění, ale určité sexuální chování je s ní spojeno (Evans et al., 2007; Peebles et al., 2019). Ženy s bakteriální vaginózou, symptomatické i asymptomatické, jsou více náchylné k sexuálně přenosným chorobám jako je například trichomoniáza, chlamydióza nebo AIDS (Koumans et Kendrick, 2001). Pro těhotné ženy toto onemocnění představuje nebezpečí předčasných porodů a spontánních potratů

(Goldenberg et al., 2008). Bakteriální vaginóza je úzce spojená s poklesem zastoupení laktobacilů ve vagíně (obr. 10) a tím pádem i s zvýšeným jejího pH nad hodnotu 4,5 (X. Chen et al., 2021).

Díky modernějším metodám analýzy se složení anaerobních bakterií, které způsobují bakteriální vaginózy objasňuje. Dříve se předpokládalo, že hlavní bakterie, která má negativní vliv na vaginální mikrobiom je jen *Gardnerella vaginalis*, dříve nazývána *Haemophilus vaginalis* (Gardner et Dukes, 1955). Později se přidali i další zástupci rodů *Prevotella*, *Porphyromonas*, a *Mobiluncus* a *Mycoplasma*. Tyto bakterie jsou kultivovatelné *in vitro* a přirozeně se vyskytují ve vaginálním mikrobiomu. Jejich zastoupení je udržováno laktobacily na takových hladinách, které je pro lidské tělo neškodné. Na vzniku vaginóz se však může podílet i celá řada jiných bakterií. Je ale nutné poznamenat, že během vaginózy je složení patogenní mikrobioty u každé pacientky jiné (Oakley et al., 2008). Identifikace patogenních bakterií byla ve studii podle Oakley et al., 2008 provedena metodou sekvenování genu pro 16S rRNA (viz kapitola 3). Mezi časté grampozitivní bakterie detekované při bakteriální vaginóze patří *Bifidobacterium* sp., *Shuttleworthia* sp., *Clostridium* sp., *Atopobium* sp. a *Olsenella* sp.. Problém při detekci může mít grampozitivní bakterie *Gardnerella vaginalis*, která se kvůli absenci klasického lipopolysacharidu v buněčné stěně může při barvení jevit jako gramnegativní (Sadhu et al., 1989). Mezi detekované gramnegativních bakterií spadají *Prevotella* sp., *Megasphaera* sp., *Streptobacillus* sp. a *Dialister* sp. (Oakley et al., 2008).

Manifestace tohoto onemocnění je typická homogenním výtokem s charakteristickým rybím zápachem (Eschenbach et al., 1988; Manuputty et Matodiharjo, 2020). Bakteriální vaginóza je nejčastěji stanovena za pomoci Nugentova scóre (0 – 10). Pokud se Nugentovo scóre pohybuje mezi 7 a 10, tak je diagnostikovaná bakteriální vaginóza (Allsworth et Peipert, 2011). Léčba je podobná jako u sexuálně přenosných chorob. Užívá se zejména metronidazol, tinidazol, clindamycin a širokospektrální antibiotika (Workowski et al., 2015). Léčba je tedy málo specifická a poměrně limitovaná. Rezistence k běžně užívaným léčivům může být způsobena formací biofilmu mikroorganismy, který zabraňuje penetraci účinných látek. Bylo prokázáno, že například *Gardnerella vaginalis* a *Atopobium vaginae* vytvářejí tuto bariéru, tudíž jsou rezistentní vůči metronidazolové orální terapii (Swidsinski et al., 2008).



Obr. 10 – mikroskopické obrazy vaginálních stěrů, vlevo: při bakteriální vaginóze, vpravo: při fyziologickém stavu s velkým množstvím laktobacilů (dle X. Chen et al., 2021 a upraveno)

6 Změny ve složení vaginálního mikrobiomu během infekce

U většiny žen (skupiny I, II, III a V; viz Tabulka 2) tvoří bakterie rodu *Lactobacillus* dominantní složku vaginálního mikrobiomu. Přítomnost těchto symbiotických bakterií má pro vaginální mikrobiom velký význam. Tyto laktobacily vytváří kyselinu mléčnou, díky které vaginální mikrobiom nabývá kyselé hodnoty pH (viz kapitola 4). Dále produkují pro ostatní mikroorganismy nejrůznější toxické látky a vytvářejí na povrchu sliznice vagíny ochranný biofilm. Kyselé pH, toxické látky a ochranný biofilm mají důležitou roli v ochraně proti patogenům (Ravel et al., 2011). Mezi toxické látky produkované laktobacily patří například peroxid vodíku a antimikrobiální látky, tzn. bakteriociny (Saraf et al., 2021). Bakteriociny jsou proteiny, které mají schopnost inhibice růstu jiných bakterií nebo kvasinek. Dělí se do tří skupin a mechanismy jejich toxicity nejsou ještě zcela objasněny. Většina modelů navrhuje, že bakteriociny interagují s cílovou membránou bakterií a narušují její redoxní potenciál (Ríos Colombo et al., 2018). Mezi bakteriociny syntetizované laktobacily vaginálního mikrobiomu například patří laktocidin, acidolin a laktacin B (Saraf et al., 2021). Bylo prokázáno, že bakteriociny syntetizované *L. fermentum*, inhibují růst kvasinek *Candida albicans* (Sabia et al., 2014). Navíc laktobacily kolonizují povrch slizničního epitelu vagíny vytvořením ochranného biofilmu, který zamezuje přímému kontaktu patogenů s hostitelskými buňkami (Martinez et al., 2020). Příkladem může být biofilm vytvořený *L. gasseri*, který signifikantně snižuje schopnost adheze *Trichomonas vaginalis* k epiteliálním buňkám cervixu (Phukan et al., 2018). Je třeba poznamenat, že také většina bakterií (patogenních i nepatogenních), které kolonizují slizniční povrchy člověka, mají schopnost tvořit biofilm (Martinez et al., 2020). Tuto schopnost má také již výše zmíněný zástupce Eukaryot, *C. albicans* (Harriott et al., 2010). Ochranný biofilm vytvořený laktobacily může být tedy během infekce postupně nahrazen novými patogenními bakteriemi. Tyto bakterie tvoří tzv. patogenní biofilm, který má schopnost zabraňovat penetraci léčiv do místa infekce (Vestby et al., 2020). Příkladem může být stav při bakteriální vaginóze, během které vzniká na sliznici vagíny biofilm tvořený několika zástupci bakterií, tzn. polymikrobiální biofilm. Tento biofilm je například rezistentní vůči metronidazolové orální terapii (Saraf et al., 2021; Swidsinski et al., 2008). Je potřeba doplnit, že u poslední skupiny žen (skupina IV, viz Tabulka 2), u kterých *Lactobacillus* netvoří dominantní složku vaginálního mikrobiomu, byly naměřeny vyšší hodnoty pH a také vyšší hodnoty Nugentova skóre (Ravel et al., 2011). Ženy patřící do této skupiny jsou prokazatelně více náchylné k bakteriální vaginóze a jiným typům infekce (Ravel et al., 2011; Rokos et al., 2022) a to pravděpodobně kvůli absenci laktobacilů. Tato hypotéza však čeká na své experimentální ověření.

Obecně při dysbióze vaginálního mikrobiomu dochází ke zvýšení hodnot pH, >4,5 a změně jeho složení. Dochází obvykle k poklesu zastoupení laktobacilů a zvýšení zastoupení jiných anaerobních bakterií jako například *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* a *Prevotella bivia* (Hinderfeld et Simoes-Barbosa, 2020; Saraf et al., 2021). Tato dysbióza signifikantně přispívá k rozvoji urogenitálních infekcí, proto jsou zvýšené hodnoty pH hlavním a společným indikátorem

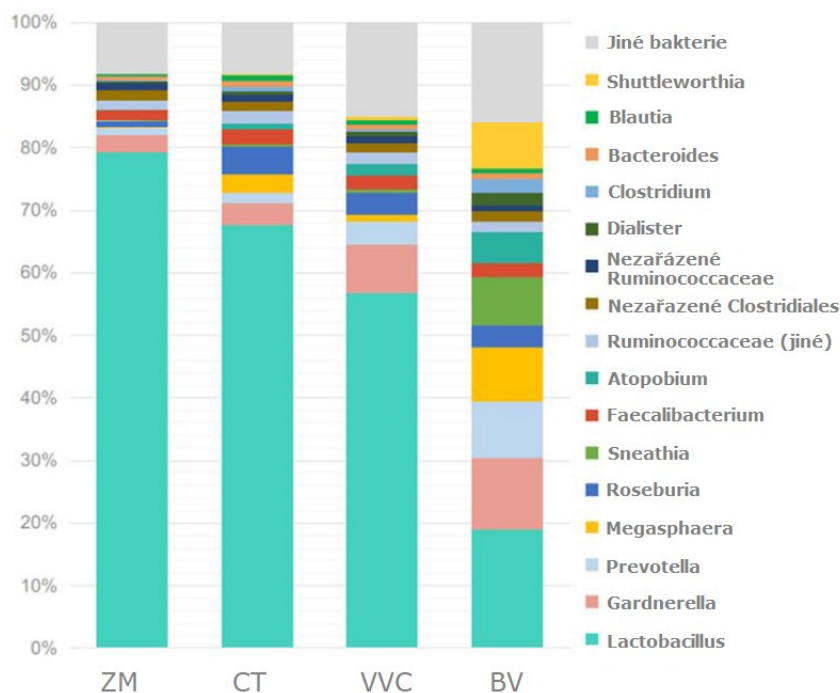
dysbiózy i infekce (Chee et al., 2020). Podstatným dodatkem je, že pokud dojde k infekci patogeny, dochází zpravidla ke změnám zdravého mikrobiomu. Dysbióza vaginálního mikrobiomu může tedy přispívat k rozvoji infekce, ale také být jejím důsledkem. Příkladem může být infekce *T. vaginalis*, během které dochází k výraznému snížení populace laktobacilů nebo dochází k jejich úplnému vymizení (Margarita et al., 2020). Pokles laktobacilů by mohl být vysvětlen určitou interakcí mezi *T. vaginalis* a těmito bakteriemi. *T. vaginalis* se obvykle živí zbytky infikovaných buněk nebo může fagocytovat i celé mrtvé buňky. Živé epitelální buňky za normálních okolností nefagocytuje (Midlej et Benchimol, 2010). V *in vitro* podmínkách bylo prokázáno, že *T. vaginalis* fagocytuje laktobacily, epitelální buňky vagíny, erytrocyty a leukocyty, které nadále využívá jako zdroj energie (Poloni et al., 2016; Rendón-Maldonado et al., 1998). To by mohlo vysvětlit pokles v počtu laktobacilů během infekce *T. vaginalis*. Tato schopnost *T. vaginalis* ale nebyla prozatím prokázána v *in vivo* podmínkách. Přítomnost *T. vaginalis* také ovlivňuje hodnoty pH. Bylo prokázáno, že *T. vaginalis* produkuje zásadité polyaminy, zejména putrescin, které zvyšují pH (Yarlett, 1988). Zvýšené koncentrace putrescinu byly naměřeny ve výtoku žen trpící trichomoniázou (Yarlett, 1988). Navíc bylo prokázáno, že zvýšené hodnoty pH vaginálního mikrobiomu, >4,5, přispívají k lepší proliferaci *T. vaginalis* (Margarita et al., 2020) a mohou ovlivňovat i mechanismy její patogeneze (Adegbaju et Morenikeji, 2008). Navíc bylo prokázáno, že anaerobní bakterie, které se vyskytují při dysbióze (viz výše), zvyšují patogenezi *T. vaginalis* (Hinderfeld et Simoes-Barbosa, 2020). V jejich přítomnosti se *T. vaginalis* lépe váže na epitelální buňky vagíny (Hinderfeld et Simoes-Barbosa, 2020).

Během infekcí nemusí zastoupení laktobacilů ve vaginálním mikrobiomu jenom klesat. Může také docházet ke změně zastoupení dominantních druhů laktobacilů. Při počátečních fázích chlamydiózy, vulvovaginální kandidózy a bakteriální vaginózy dochází k výměně *L. crispatus* za *L. iners* (Ceccarani et al., 2019). Bylo například prokázáno, že silnější ochranný účinek vůči bakteriální vaginóze má *L. crispatus* než *L. iners* (Antonio et al., 2013). Dále bylo prokázáno, že *L. crispatus* prokazatelně snižuje schopnost adheze *Chlamydia trachomatis* k epitelálním buňkám (Rizzo et al., 2015). Recentní studie naznačují, že *L. crispatus* by mohl mít také ochranný účinek proti infekci způsobené bakterií *Neisseria gonorrhoeae*. Například byl provedený pokus *in vitro*, který spočíval v nanesení gelu s *L. crispatus* na kultury *N. gonorrhoeae*. V okolí naneseného gelu došlo k inhibici růstu kolonií *N. gonorrhoeae* (N'Guessan Gnaman et al., 2020). Další studie prokázala, že vaginální mikrobiomy chudé na laktobacily jsou více náchylné k infekci *N. gonorrhoeae* (Zeng et al., 2019). Proto by mohlo složení vaginální mikrobioty do značné míry určovat, jaký průběh bude mít onemocnění kapavkou u infikovaných jedinců. Například bude-li infekce symptomatická nebo asymptomatická (Lovett et al., 2022).

U některých typů onemocnění nebyly společné znaky infekce (jako například zvýšení pH nebo pokles zastoupení laktobacilů ve vaginálním mikrobiomu) ještě prokázány. Příkladem může být onemocnění syfilis. Během tohoto onemocnění nezůstává *Treponema pallidum* v urogenitálním traktu

člověka příliš dlouho. Zůstává zde jen po dobu primárního stádia infekce. To znamená, že urogenitální trakt je spíše jen místo vstupu této patogenní bakterie do těla hostitele. Kromě toho data, která by popisovala interakce mezi *T. pallidum* a mikrobiotou hostitele, jsou v dnešní době nedostatečná (Mercuri et al., 2022). Proto nelze prozatím říct, jakým způsobem *T. pallidum* ovlivňuje složení vaginálního mikrobiomu. Informací o změnách vaginálního mikrobiomu během infekce urogenitálními mykoplazmaty je také velmi málo. Jedna z provedených studií vyhodnotila signifikantní úbytek laktobacilů v přítomnosti *Mycoplasma hominis* (Hong et al., 2021). V přítomnosti *Ureaplasma* spp. nebyly nalezeny žádné podstatné změny ve složení vaginálního mikrobiomu (Hong et al., 2021). Další studie rovněž nenašla žádné významné změny ve složení vaginálního mikrobiomu při infekci *Mycoplasma genitalium* (Tamarelle et al., 2019).

Důležitou informací je, že při infekci vaginální mikrobiom mění také svůj metabolismus. Za fyziologického stavu epitelální buňky vagíny poskytují dostatek glykogenu a α -amylázy, díky kterým jsou laktobacilům k dispozici volné molekuly glukózy (viz kapitola 4). Laktobacily využívají glukózu na tvorbu kyseliny mléčné, díky které vaginální mikrobiom nabývá kyselé hodnoty pH (Mirmonsef et al., 2014). Například během bakteriální vaginózy klesá produkce α -amylázy (Nasioudis et al., 2015) a zvyšují se hladiny octanů, malonátů a nikotinátů (Vitali et al., 2015). V budoucnu by tyto zvýšené hodnoty mohly například sloužit při diagnostice bakteriální vaginózy (Vitali et al., 2015). Každá infekce je tedy charakteristická specifickým složením vaginální mikrobioty (obr. 11), které se odráží i v unikátních změnách v metabolickém složení vaginálního mikrobiomu (Ceccarani et al., 2019).



Obr. 11 – grafy znázorňující změny ve složení vaginálního mikrobiomu během infekce, ZM-zdravý mikrobiom, CT-infekce *Chlamydia trachomatis*, VVC-vulvovaginální kandidóza, BV-bakteriální vaginóza (dle Ceccarani et al., 2019 a upraveno)

7 Závěr

Z epidemiologického hlediska jsou urogenitální infekce žen významná onemocnění (Calas et al., 2021; Lewis et al., 2021; Payne et al., 2020; Whelan et al., 2021). I přes významné pokroky ve zdravotnictví, jak v oblasti diagnostiky, tak v oblasti farmacie, je incidence urogenitálních infekcí v posledních dvaceti letech poměrně konstantní (Fu et al., 2022). V některých zemích dokonce počet žen trpící sexuálně přenosnými nemocemi mírně stoupá (Public Health Agency of Canada, 2021). Dle aktuálních poznatků je patrné, že u mnohých patogenních agens stoupá rezistence na současně užívaná léčiva (Tien et al., 2020).

Vaginální mikrobiom je zcela klíčový pro zdravý fyziologický stav urogenitálního traktu žen a představuje ochranu před různými patogenními agens. Udržování zdravého vaginálního mikrobiomu se proto jeví jako jeden z možných způsobů prevence před sexuálně i nesexuálně přenosnými onemocněními (Joseph et al., 2021; Ravel et Brotman, 2016). Je třeba zdůraznit, že každý vaginální mikrobiom je zcela unikátní ve svém složení. Tato skutečnost tedy poněkud znesnadňuje zobecnění určitých poznatků o vaginálních mikrobiomech. Navíc je složení vaginálního mikrobiomu proměnlivé dle mnoha faktorů (jako například fáze menstruačního cyklu nebo hygienické návyky jedince). Během infekce různými patogeny dochází ke změnám ve vaginálním mikrobiomu. Nejčastěji ke zvýšení pH a snížení zastoupení laktobacilů. Přesné molekulární mechanismy vedoucí k těmto změnám nejsou momentálně známy. Proto je studium patogenních agens a jejich vlivů na vaginální mikrobiom velmi důležité pro objasnění příčin a důsledků urogenitálních infekcí.

8 Literatura

- Abdella, S., Moshago Berheto, T., Tolera, G., Belete, W., Deressa, T., Feleke, A., Hsilassie, A., Gezahegn, N., Tadesse, D., Tefera, M., Dillnessa, E., Kinfu, A., Abate, E., & Kifle, T. (2020). Sero-prevalence of transfusion transmittable infections: HIV, Hepatitis B, C and *Treponema pallidum* and associated factors among blood donors in Ethiopia: A retrospective study. *PLOS ONE*, *15*(10), e0241086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241086>
- Adegbaju, A., & Morenikeji, O. A. (2008). Cytoadherence and pathogenesis of *Trichomonas vaginalis*. *Sci. Res. Essay*, *3*(4), 132-138.
- *Ahmed, J., Rawre, J., Dhawan, N., Khanna, N., & Dhawan, B. (2021). *Mycoplasma hominis*: An under recognized pathogen. *Indian Journal of Medical Microbiology*, *39*(1), 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2020.10.020>
- Allsworth, J. E., & Peipert, J. F. (2011). Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *205*(2), 113.e1-113.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.060>
- Antonio, M. A., Petrina, M. A., Meyn, L. A., & Hillier, S. L. (2013). P3.267 Women colonised by *Lactobacillus Crispatus* have a lower risk of acquisition of bacterial vaginosis (BV) than women colonised by other *Lactobacilli*. *Sexually Transmitted Infections*, *89*(Suppl 1), A232.1-A232. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2013-051184.0723>
- Bauters, T. G. M., Dhont, M. A., Temmerman, M. I. L., & Nelis, H. J. (2002). Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *187*(3), 569–574. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.125897>
- Benchimol, M. (2004). Trichomonads under Microscopy. *Microscopy and Microanalysis*, *10*(5), 528–550. <https://doi.org/10.1017/S1431927604040905>
- *Bradford, L. L., & Ravel, J. (2017). The vaginal mycobiome: A contemporary perspective on fungi in women's health and diseases. *Virulence*, *8*(3), 342–351. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1237332>
- Brogan, N., Paquette, D., Lachowsky, N., Blais, M., Brennan, D., Hart, T., & Adam, B. (2019). Canadian results from the European men-who-have-sex-with-men Internet survey (EMIS-2017). *Canada Communicable Disease Report*, *45*(11), 271–282. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v45i11a01>
- Brown, S. E., Schwartz, J. A., Robinson, C. K., O'Hanlon, D. E., Bradford, L. L., He, X., Mark, K. S., Bruno, V. M., Ravel, J., & Brotman, R. M. (2019). The vaginal microbiota and behavioral factors associated with genital *Candida albicans* detection in reproductive-age women. *Sexually Transmitted Diseases*, *46*(11), 753–758. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001066>
- Buffo, J., Herman, M. A., & Soll, D. R. (1984). A characterization of pH-regulated dimorphism in *Candida albicans*. *Mycopathologia*, *85*(1–2), 21 – 30. <https://doi.org/10.1007/BF00436698>

- Calas, A., Zemali, N., Camuset, G., Jaubert, J., Manaquin, R., Saint-Pastou, C., Koumar, Y., Poubeau, P., Gerardin, P., & Bertolotti, A. (2021). Prevalence of urogenital, anal, and pharyngeal infections with *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma genitalium*: a cross-sectional study in Reunion island. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05801-9>
- Ceccarani, C., Foschi, C., Parolin, C., D'Antuono, A., Gaspari, V., Consolandi, C., Laghi, L., Camboni, T., Vitali, B., Severgnini, M., & Marangoni, A. (2019). Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Scientific Reports*, 9(1), 14095. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50410-x>
- Costello, E. K., Lauber, C. L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J. I., & Knight, R. (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*, 326(5960), 1694–1697. <https://doi.org/10.1126/science.1177486>
- Cunningham, S. A., Mandrekar, J. N., Rosenblatt, J. E., & Patel, R. (2013). Rapid PCR Detection of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Ureaplasma parvum*. *International Journal of Bacteriology*, 2013, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2013/168742>
- de Haro-Cruz, M. J., Guadarrama-Macedo, S. I., López-Hurtado, M., Escobedo-Guerra, M. R., & Guerra-Infante, F. M. (2019). Obtaining an ELISA test based on a recombinant protein of *Chlamydia trachomatis*. *International Microbiology*, 22(4), 471–478. <https://doi.org/10.1007/s10123-019-00074-4>
- Dekaboruah, E., Suryavanshi, M. V., Chettri, D., & Verma, A. K. (2020). Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Archives of Microbiology*, 202(8), 2147–2167. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-01931-x>
- Edwards, J. L., & Apicella, M. A. (2004). The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(4), 965–981. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.965-981.2004>
- *Ellison, C. K., Whitfield, G. B., & Brun, Y. V. (2022). Type IV pili: dynamic bacterial nanomachines. *FEMS Microbiology Reviews*, 46(2). <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab053>
- Eschenbach, D. A., Hillier, S., Critchlow, C., Stevens, C., DeRouen, T., & Holmes, K. K. (1988). Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158(4), 819–828. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90078-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90078-6)
- Evans, A. L., Scally, A. J., Wellard, S. J., & Wilson, J. D. (2007). Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual women in a community setting. *Sexually Transmitted Infections*, 83(6), 470–475. <https://doi.org/10.1136/sti.2006.022277>
- Fettweis, J. M., Serrano, M. G., Huang, B., Brooks, J. P., Glascock, A. L., Sheth, N. U., Strauss, J. F., Jefferson, K. K., & Buck, G. A. (2014). An emerging *Mycoplasma* associated with trichomoniasis, vaginal Infection and disease. *PLoS ONE*, 9(10), e110943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110943>

- Fichorova, R. N. (2009). Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. *Journal of Reproductive Immunology*, 83(1–2), 185–189. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.08.007>
- Frazer, C., Hernday, A. D., & Bennett, R. J. (2019). Monitoring phenotypic switching in *Candida albicans* and the use of next-gen fluorescence reporters. *Current Protocols in Microbiology*, 53(1). <https://doi.org/10.1002/cpmc.76>
- Fu, L., Sun, Y., Han, M., Wang, B., Xiao, F., Zhou, Y., Gao, Y., Fitzpatrick, T., Yuan, T., Li, P., Zhan, Y., Lu, Y., Luo, G., Duan, J., Hong, Z., Fairley, C. K., Zhang, T., Zhao, J., & Zou, H. (2022). Incidence trends of five common sexually transmitted infections excluding HIV from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels: Results from the global burden of disease study 2019. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.851635>
- Gajer, P., Brotman, R. M., Bai, G., Sakamoto, J., Schütte, U. M. E., Zhong, X., Koenig, S. S. K., Fu, L., Ma, Z. (Sam), Zhou, X., Abdo, Z., Forney, L. J., & Ravel, J. (2012). Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science Translational Medicine*, 4(132). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003605>
- Gardner, H. L., & Dukes, C. D. (1955). *Haemophilus vaginalis* vaginitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 69(5), 962–976. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(55\)90095-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(55)90095-8)
- *Giakoumelou, S., Horne, A., & Howie, S. (2014). *Chlamydia Trachomatis*. <http://www.chlamydia-screening.nhs.uk/ps/index.asp>
- *Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, 24(4), 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
- *Gnanadurai, R., & Fifer, H. (2020). *Mycoplasma genitalium*: A Review. *Microbiology*, 166(1), 21–29. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000830>
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371(9606), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- Hammes, W. P., & Vogel, R. F. (1995). The genus *Lactobacillus*. In *The Genera of Lactic Acid Bacteria* (s. 19–54). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5817-0_3
- Harriott, M. M., Lilly, E. A., Rodriguez, T. E., Fidel, P. L., & Noverr, M. C. (2010). *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiology*, 156(12), 3635–3644. <https://doi.org/10.1099/mic.0.039354-0>
- Heinzen, R. A., Scidmore, M. A., Rockey, D. D., & Hackstadt, T. (1996). Differential interaction with endocytic and exocytic pathways distinguish parasitophorous vacuoles of *Coxiella burnetii* and *Chlamydia trachomatis*. *Infection and Immunity*, 64(3), 796–809. <https://doi.org/10.1128/iai.64.3.796-809.1996>

- Henao-Martinez, A. F., & Johnson, S. C. (2014). Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. *Neurology: Clinical Practice*, 4(2), 114–122. <https://doi.org/10.1212/01.CPJ.0000435752.17621.48>
- *Hill, S. A., Masters, T. L., & Wachter, J. (2016). Gonorrhoea – an evolving disease of the new millennium. *Microbial Cell*, 3(9), 371–389. <https://doi.org/10.15698/mic2016.09.524>
- Hillis, S. D., Joesoef, R., Marchbanks, P. A., Wasserheit, J. N., Cates, W., & Westrom, L. (1993). Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168(5), 1503–1509. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(11\)90790-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(11)90790-X)
- Hinderfeld, A. S., & Simoes-Barbosa, A. (2020). Vaginal dysbiotic bacteria act as pathobionts of the protozoal pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Microbial Pathogenesis*, 138, 103820. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103820>
- Hodinka, R. L., Davis, C. H., Choong, J., & Wyrick, P. B. (1988). Ultrastructural study of endocytosis of *Chlamydia trachomatis* by McCoy cells. *Infection and Immunity*, 56(6), 1456–1463. <https://doi.org/10.1128/iai.56.6.1456-1463.1988>
- Hong, X., Zhao, J., Ding, X., Yin, J., Ma, X., & Wang, B. (2021). A preliminary study on the associations between *Ureaplasma*, *Mycoplasma* and the vaginal microbiome. *Medicine in Microecology*, 8, 100041. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2021.100041>
- Honigberg, B. M., & King, V. M. (1964). Structure of *Trichomonas vaginalis* Donne. *The Journal of Parasitology*, 50(3), 345. <https://doi.org/10.2307/3275838>
- *Hossain, K. S., Amarasena, S., & Mayengbam, S. (2022). B vitamins and their roles in gut health. *Microorganisms*, 10(6), 1168. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061168>
- *Hostetter, M. K. (1994). Adhesins and ligands involved in the interaction of *Candida* spp. with epithelial and endothelial surfaces. *Clinical Microbiology Reviews*, 7(1), 29–42. <https://doi.org/10.1128/CMR.7.1.29>
- Hsu, H.-M., Yang, Y.-Y., Huang, Y.-H., Chu, C.-H., Tu, T.-J., Wu, Y.-T., Chiang, C.-J., Yang, S.-B., Hsu, D. K., Liu, F.-T., & Tai, J.-H. (2023). Distinct features of the host-parasite interactions between nonadherent and adherent *Trichomonas vaginalis* isolates. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 17(1), e0011016. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011016>
- Hu, S., & Zhan, Y. (2021, December). Research on the practice of sex education in British family and school. In *2021 4th International Conference on Humanities Education and Social Sciences (ICHESS 2021)* (pp. 1499-1505). Atlantis Press.
- Huai, P., Li, F., Chu, T., Liu, D., Liu, J., & Zhang, F. (2020). Prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* infection in the general population: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 589. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05307-w>

- Hyman, R. W., Fukushima, M., Diamond, L., Kumm, J., Giudice, L. C., & Davis, R. W. (2005). Microbes on the human vaginal epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(22), 7952–7957. <https://doi.org/10.1073/pnas.0503236102>
- Chee, W. J. Y., Chew, S. Y., & Than, L. T. L. (2020). Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microbial Cell Factories*, *19*(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4>
- *Chen, M. X., Wang, S.-Y., Kuo, C.-H., & Tsai, I.-L. (2019). Metabolome analysis for investigating host-gut microbiota interactions. *Journal of the Formosan Medical Association*, *118*, S10–S22. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.09.007>
- *Chen, X., Lu, Y., Chen, T., & Li, R. (2021). The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>
- Chesson, H. W., Spicknall, I. H., Bingham, A., Brisson, M., Eppink, S. T., Farnham, P. G., Kreisel, K. M., Kumar, S., Laprise, J.-F., Peterman, T. A., Roberts, H., & Gift, T. L. (2021). The estimated direct lifetime medical costs of sexually transmitted infections acquired in the United States in 2018. *Sexually Transmitted Diseases*, *48*(4), 215–221. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001380>
- Ioannidis, A., Papaioannou, P., Magiorkinis, E., Magana, M., Ioannidou, V., Tzanetou, K., Burriel, A. R., Tsironi, M., & Chatzipanagiotou, S. (2017). Detecting the diversity of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* endosymbionts hosted by *Trichomonas vaginalis* isolates. *Frontiers in Microbiology*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01188>
- Izard, J., Renken, C., Hsieh, C.-E., Desrosiers, D. C., Dunham-Ems, S., La Vake, C., Gebhardt, L. L., Limberger, R. J., Cox, D. L., Marko, M., & Radolf, J. D. (2009). Cryo-electron tomography elucidates the molecular architecture of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Journal of Bacteriology*, *191*(24), 7566–7580. <https://doi.org/10.1128/JB.01031-09>
- Jang, S. J., Lee, K., Kwon, B., You, H. J., & Ko, G. (2019). Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Scientific Reports*, *9*(1), 8121. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44579-4>
- Jirovec, O., Peter, R., & Malek, I. (1948). Neue Klassifikation der Vaginalbiocoenose auf sechs Grundbilder. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, *126*(2), 77–99. <https://doi.org/10.1159/000312475>
- Johnson, J. S., Spakowicz, D. J., Hong, B.-Y., Petersen, L. M., Demkowicz, P., Chen, L., Leopold, S. R., Hanson, B. M., Agresta, H. O., Gerstein, M., Sodergren, E., & Weinstock, G. M. (2019). Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis. *Nature Communications*, *10*(1), 5029. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13036-1>
- *Joseph, R. J., Ser, H.-L., Kuai, Y.-H., Tan, L. T.-H., Arasoo, V. J. T., Letchumanan, V., Wang, L., Pusparajah, P., Goh, B.-H., Ab Mutalib, N.-S., Chan, K.-G., & Lee, L.-H. (2021). Finding a

- balance in the vaginal microbiome: How do we treat and prevent the occurrence of bacterial vaginosis? *Antibiotics*, *10*(6), 719. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060719>
- Kassie, B. A., Yenus, H., Berhe, R., & Kassahun, E. A. (2019). Prevalence of sexually transmitted infections and associated factors among the University of Gondar students, Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. *Reproductive Health*, *16*(1), 163. <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0815-5>
- Kleinegger, C. L., Lockhart, S. R., Vargas, K., & Soll, D. R. (1996). Frequency, intensity, species, and strains of oral *Candida* vary as a function of host age. *Journal of Clinical Microbiology*, *34*(9), 2246–2254. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.9.2246-2254.1996>
- Kousmas, E. H., & Kendrick, J. S. (2001). Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Diseases*, *28*(5), 292–297. <https://doi.org/10.1097/00007435-200105000-00011>
- Kuramae, E. E., Robert, V., Snel, B., Wei, M., & Boekhout, T. (2006). Phylogenomics reveal a robust fungal tree of life. *FEMS Yeast Research*, *6*(8), 1213–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2006.00119.x>
- Leitsch, D., Kolarich, D., Binder, M., Stadlmann, J., Altmann, F., & Duchêne, M. (2009). *Trichomonas vaginalis*: metronidazole and other nitroimidazole drugs are reduced by the flavin enzyme thioredoxin reductase and disrupt the cellular redox system. Implications for nitroimidazole toxicity and resistance. *Molecular Microbiology*, *72*(2), 518–536. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2009.06675.x>
- Leli, C., Mencacci, A., Latino, M. A., Clerici, P., Rassu, M., Perito, S., Castronari, R., Pistoni, E., Luciano, E., De Maria, D., Morazzoni, C., Pascarella, M., Bozza, S., & Sensini, A. (2018). Prevalence of cervical colonization by *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *51*(2), 220–225. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.05.004>
- Lewis, F. M. T., Spicknall, I. H., Flagg, E. W., Papp, J. R., & Kreisel, K. M. (2021). Incidence and prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among persons aged 15 to 59 years: United States, 2018. *Sexually Transmitted Diseases*, *48*(4), 232–237. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001383>
- Lindmark, D. G., & Müller, M. (1973). Hydrogenosome, a cytoplasmic organelle of the anaerobic flagellate *Tritrichomonas foetus*, and its role in pyruvate metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, *248*(22), 7724–7728. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)43249-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)43249-3)
- Liu, G., Tang, C. M., & Exley, R. M. (2015). Non-pathogenic *Neisseria*: members of an abundant, multi-habitat, diverse genus. *Microbiology*, *161*(7), 1297–1312. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000086>

- Lovett, A., Seña, A. C., Macintyre, A. N., Sempowski, G. D., Duncan, J. A., & Waltmann, A. (2022). Cervicovaginal microbiota predicts *Neisseria gonorrhoeae* clinical presentation. *Frontiers in Microbiology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.790531>
- *Manavi, K. (2006). A review on infection with *Chlamydia trachomatis*. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *20*(6), 941–951. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.06.003>
- Manuputty, A. G., & Matodiharjo, S. (2020). The profile of bacterial vaginosis in academic hospital Surabaya: A retrospective study. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, *32*(2), 141. <https://doi.org/10.20473/bikk.V32.2.2020.141-148>
- Margarita, V., Fiori, P. L., & Rappelli, P. (2020). Impact of symbiosis between *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis* on vaginal dysbiosis: A mini review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00179>
- Martinez, S., Garcia, J. G., Williams, R., Elmassry, M., West, A., Hamood, A., Hurtado, D., Gudenkauf, B., Ventolini, G., & Schlabritz-Loutsevitch, N. (2020). *Lactobacilli* spp.: real-time evaluation of biofilm growth. *BMC Microbiology*, *20*(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01753-3>
- McGowin, C. L., & Totten, P. A. (2017). The unique microbiology and molecular pathogenesis of *Mycoplasma genitalium*. *The Journal of Infectious Diseases*, *216*(suppl_2), S382–S388. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix172>
- Mercer, F., Ng, S. H., Brown, T. M., Boatman, G., & Johnson, P. J. (2018). Neutrophils kill the parasite *Trichomonas vaginalis* using trogocytosis. *PLOS Biology*, *16*(2), e2003885. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003885>
- Mercuri, S. R., Moliterni, E., Cerullo, A., Di Nicola, M. R., Rizzo, N., Bianchi, V. G., & Paolino, G. (2022). Syphilis: a mini review of the history, epidemiology and focus on microbiota. *The new microbiologica*, *45*(1), 28–34.
- MIDDLEJ, V., & BENCHIMOL, M. (2010). *Trichomonas vaginalis* kills and eats – evidence for phagocytic activity as a cytopathic effect. *Parasitology*, *137*(1), 65–76. <https://doi.org/10.1017/S0031182009991041>
- Miller, E. A., Beasley, D. E., Dunn, R. R., & Archie, E. A. (2016). *Lactobacilli* dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? *Frontiers in Microbiology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01936>
- Miller, K. E. (2006). Diagnosis and treatment of *Chlamydia trachomatis* infection. *American family physician*, *73*(8), 1411–1416.
- Mirmonsef, P., Hotton, A. L., Gilbert, D., Burgad, D., Landay, A., Weber, K. M., Cohen, M., Ravel, J., & Spear, G. T. (2014). Free glycogen in vaginal fluids is associated with *Lactobacillus* colonization and low vaginal pH. *PLoS ONE*, *9*(7), e102467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102467>

- Moridi, K., Hemmaty, M., Azimian, A., Fallah, M. H., Khaneghahi Abyaneh, H., & Ghazvini, K. (2020). Epidemiology of genital infections caused by *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in Iran; a systematic review and meta-analysis study (2000–2019). *BMC Public Health*, *20*(1), 1020. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08962-5>
- Nasioudis, D., Beghini, J., Bongiovanni, A. M., Giraldo, P. C., Linhares, I. M., & Witkin, S. S. (2015). α -Amylase in vaginal fluid: association with conditions favorable to dominance of *Lactobacillus*. *Reproductive Sciences*, *22*, 1393-1398.
- N'Guessan Gnaman, K. C., Bouttier, S., Yeo, A., Aka Any-Grah, A. A. S., Geiger, S., Huang, N., Nicolas, V., Villebrun, S., Faye-Kette, H., Ponchel, G., Koffi, A. A., & Agnely, F. (2020). Characterization and in vitro evaluation of a vaginal gel containing *Lactobacillus crispatus* for the prevention of gonorrhoea. *International Journal of Pharmaceutics*, *588*, 119733. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119733>
- Nguyen, S., Dang, A., Vu, G., Nguyen, C., Le, T., Truong, N., Hoang, C., Tran, T., Tran, T., Pham, H., Dao, N., Tran, B., Latkin, C., Ho, C., & Ho, R. (2019). Lack of knowledge about sexually transmitted diseases (STDs): Implications for STDs prevention and care among dermatology patients in an Urban City in Vietnam. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(6), 1080. <https://doi.org/10.3390/ijerph16061080>
- *Nievas, Y. R., Lizarraga, A., Salas, N., Cóceres, V. M., & Miguel, N. (2020). Extracellular vesicles released by anaerobic protozoan parasites: Current situation. *Cellular Microbiology*, *22*(11). <https://doi.org/10.1111/cmi.13257>
- Noecker, C., McNally, C. P., Eng, A., & Borenstein, E. (2017). High-resolution characterization of the human microbiome. *Translational Research*, *179*, 7–23. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.012>
- Oakley, B. B., Fiedler, T. L., Marrazzo, J. M., & Fredricks, D. N. (2008). Diversity of human vaginal bacterial communities and associations with clinically defined bacterial vaginosis. *Applied and Environmental Microbiology*, *74*(15), 4898–4909. <https://doi.org/10.1128/AEM.02884-07>
- Ong, S.-C., Cheng, W.-H., Ku, F.-M., Tsai, C.-Y., Huang, P.-J., Lee, C.-C., Yeh, Y.-M., Rada, P., Hrdý, I., Narayanasamy, R. K., Smutná, T., Lin, R., Luo, H.-W., Chiu, C.-H., Tachezy, J., & Tang, P. (2022). Identification of endosymbiotic virus in small extracellular vesicles derived from *Trichomonas vaginalis*. *Genes*, *13*(3), 531. <https://doi.org/10.3390/genes13030531>
- Patel, M. A., & Nyirjesy, P. (2010). Role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* species in female lower genital tract infections. *Current Infectious Disease Reports*, *12*(6), 417–422. <https://doi.org/10.1007/s11908-010-0136-x>
- Payne, V. K., Florence Cécile, T. T., Cedric, Y., Christelle Nadia, N. A., & José, O. (2020). Risk factors associated with prevalence of *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, and *Trichomonas vaginalis* among women at the District hospital of Dschang, West Region, Cameroon. *International Journal of Microbiology*, *2020*, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2020/8841709>

- Peebles, K., Velloza, J., Balkus, J. E., McClelland, R. S., & Barnabas, R. V. (2019). High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-Analysis. *Sexually Transmitted Diseases*, 46(5), 304–311. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>
- *Peeling, R. W., Mabey, D., Kamb, M. L., Chen, X.-S., Radolf, J. D., & Benzaken, A. S. (2017). Syphilis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17073. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
- Pereira-Neves, A., Ribeiro, K. C., & Benchimol, M. (2003). Pseudocysts in Trichomonads – New Insights. *Protist*, 154(3–4), 313–329. <https://doi.org/10.1078/143446103322454095>
- Peters, R. P., Feucht, U. D., de Vos, L., Ngwepe, P., McIntyre, J. A., Klausner, J. D., & Medina-Marino, A. (2021). Mother-to-child transmission of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* in HIV-infected pregnant women in South Africa. *International Journal of STD & AIDS*, 32(9), 799–805. <https://doi.org/10.1177/0956462421990218>
- Petrin, D., Delgaty, K., Bhatt, R., & Garber, G. (1998). Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(2), 300–317. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.2.300>
- Phukan, N., Brooks, A. E. S., & Simoes-Barbosa, A. (2018). A cell surface aggregation-promoting factor from *Lactobacillus gasseri* contributes to inhibition of *Trichomonas vaginalis* adhesion to human vaginal ectocervical cells. *Infection and Immunity*, 86(8). <https://doi.org/10.1128/IAI.00907-17>
- Pilz, A. C., Tizek, L., R uth, M., Seiringer, P., Biedermann, T., & Zink, A. (2021). Interest in sexually transmitted infections: Analysis of web search data terms in eleven large German cities from 2015 to 2019. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2771. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052771>
- Piper, J. M. (2008). Prevention of sexually transmitted infections in women. *Infectious Disease Clinics of North America*, 22(4), 619–635. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.05.003>
- *Pitt, R., & Fifer, H. (2022). Antimicrobial resistance in bacterial sexually transmitted infections. *Medicine*, 50(5), 277–279. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2022.02.006>
- Plummer, E. L., Vodstreil, L. A., Bodiya, K., Murray, G. L., Doyle, M., Latimer, R. L., Fairley, C. K., Payne, M., Chow, E. P. F., Garland, S. M., & Bradshaw, C. S. (2021). Are *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* associated with specific genital symptoms and clinical signs in nonpregnant women? *Clinical Infectious Diseases*, 73(4), 659–668. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab061>
- Poloni, J. A., Beltr o, L. da F., Keitel, E., Tasca, T., & Rotta, L. N. (2016). *Trichomonas vaginalis* erythrophagocytosis in the urine sediment. *International Journal of STD & AIDS*, 27(2), 157–158. <https://doi.org/10.1177/0956462415610680>

- Prados-Bo, A., & Casino, G. (2021). Microbiome research in general and business newspapers: How many microbiome articles are published and which study designs make the news the most? *PLOS ONE*, *16*(4), e0249835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249835>
- Public Health Agency of Canada. (2021). *Report on sexually transmitted infections in Canada, 2018*. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/diseases-conditions/report-sexually-transmitted-infections-canada/report-sexually-transmitted-infections-canada-2018.pdf>
- *Quillin, S. J., & Seifert, H. S. (2018). *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, *16*(4), 226–240. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.169>
- Rada, Petr. Reductive evolution of mitochondria-related organelles in anaerobic protist. 2011. Dizertační práce. Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Katedra parazitologie. Vedoucí práce Tachezy, Jan.
- Rada, P., Hrdý, I., Zdrha, A., Narayanasamy, R. K., Smutná, T., Horáčková, J., Harant, K., Beneš, V., Ong, S.-C., Tsai, C.-Y., Luo, H.-W., Chiu, C.-H., Tang, P., & Tachezy, J. (2022). Double-stranded RNA viruses are released from *Trichomonas vaginalis* inside small extracellular vesicles and modulate the exosomal cargo. *Frontiers in Microbiology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.893692>
- *Radolf, J. D., Deka, R. K., Anand, A., Šmajš, D., Norgard, M. V., & Yang, X. F. (2016). *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nature Reviews Microbiology*, *14*(12), 744–759. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.141>
- Rasmussen, S. E., Nielsen, M. H., Lind, I., & Rhodes, J. M. (1986). Morphological studies of the cytotoxicity of *Trichomonas vaginalis* to normal human vaginal epithelial cells in vitro. *Sexually Transmitted Infections*, *62*(4), 240–246. <https://doi.org/10.1136/sti.62.4.240>
- Ravel, J., & Brotman, R. M. (2016). Translating the vaginal microbiome: gaps and challenges. *Genome Medicine*, *8*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0291-2>
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S. K., McCulle, S. L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C. O., Brotman, R. M., Davis, C. C., Ault, K., Peralta, L., & Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(supplement_1), 4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- * Razin, S. (1996). Mycoplasmas. In S. Baron (Ed.), *Medical Microbiology*. (4th ed.). University of Texas Medical Branch at Galveston.
- Rendón-Maldonado, J. G., Espinosa-Cantellano, M., González-Robles, A., & Martínez-Palomo, A. (1998). *Trichomonas vaginalis*: in vitro phagocytosis of *Lactobacilli*, vaginal epithelial cells, leukocytes, and erythrocytes. *Experimental Parasitology*, *89*(2), 241–250. <https://doi.org/10.1006/expr.1998.4297>

- Richter, S. S., Galask, R. P., Messer, S. A., Hollis, R. J., Diekema, D. J., & Pfaller, M. A. (2005). Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *Journal of Clinical Microbiology*, *43*(5), 2155–2162. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2155-2162.2005>
- *Ríos Colombo, N. S., Chalón, M. C., Navarro, S. A., & Bellomio, A. (2018). Pediocin-like bacteriocins: new perspectives on mechanism of action and immunity. *Current Genetics*, *64*(2), 345–351. <https://doi.org/10.1007/s00294-017-0757-9>
- Rizzo, A., Fiorentino, M., Buommino, E., Donnarumma, G., Losacco, A., & Bevilacqua, N. (2015). *Lactobacillus crispatus* mediates anti-inflammatory cytokine interleukin-10 induction in response to *Chlamydia trachomatis* infection *in vitro*. *International Journal of Medical Microbiology*, *305*(8), 815–827. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.07.005>
- Robertson, J. A., Stemke, G. W., Davis, J. W., Harasawa, R., Thirkell, D., Kong, F., Shepard, M. C., & Ford, D. K. (2002). Proposal of *Ureaplasma parvum* sp. nov. and emended description of *Ureaplasma urealyticum* (Shepard et al. 1974) Robertson et al. 2001. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, *52*(2), 587–597. <https://doi.org/10.1099/00207713-52-2-587>
- Rokos, T., Holubekova, V., Kolkova, Z., Hornakova, A., Pribulova, T., Kozubik, E., Biringer, K., & Kudela, E. (2022). Is the physiological composition of the vaginal microbiome altered in high-risk HPV infection of the uterine cervix? *Viruses*, *14*(10), 2130. <https://doi.org/10.3390/v14102130>
- *Romo, J. A., & Kumamoto, C. A. (2020). On commensalism of *Candida*. *Journal of Fungi*, *6*(1), 16. <https://doi.org/10.3390/jof6010016>
- Sabia, C., Anacarso, I., Bergonzini, A., Gargiulo, R., Sarti, M., Condò, C., Messi, P., de Niederhausern, S., Iseppi, R., & Bondi, M. (2014). Detection and partial characterization of a bacteriocin-like substance produced by *Lactobacillus fermentum* CS57 isolated from human vaginal secretions. *Anaerobe*, *26*, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.01.004>
- Sadhu, K., Domingue, P. A. G., Chow, A. W., Nelligan, J., Cheng, N., & Costerton, J. W. (1989). *Gardnerella vaginalis* has a gram-positive cell-wall ultrastructure and lacks classical cell-wall lipopolysaccharide. *Journal of Medical Microbiology*, *29*(3), 229–235. <https://doi.org/10.1099/00222615-29-3-229>
- *Salazar, J. C., Hazlett, K. R. O., & Radolf, J. D. (2002). The immune response to infection with *Treponema pallidum*, the stealth pathogen. *Microbes and Infection*, *4*(11), 1133–1140. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(02\)01638-6](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01638-6)
- Salvato, F., Hettich, R. L., & Kleiner, M. (2021). Five key aspects of metaproteomics as a tool to understand functional interactions in host-associated microbiomes. *PLOS Pathogens*, *17*(2), e1009245. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009245>

- Samkange-Zeeb, F. N., Spallek, L., & Zeeb, H. (2011). Awareness and knowledge of sexually transmitted diseases (STDs) among school-going adolescents in Europe: a systematic review of published literature. *BMC Public Health*, *11*(1), 727. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-727>
- Sandini, S., La Valle, R., De Bernardis, F., Macri, C., & Cassone, A. (2007). The 65 kDa mannoprotein gene of *Candida albicans* encodes a putative-glucanase adhesin required for hyphal morphogenesis and experimental pathogenicity. *Cellular Microbiology*, *9*(5), 1223–1238. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00862.x>
- *Saraf, V. S., Sheikh, S. A., Ahmad, A., Gillevet, P. M., Bokhari, H., & Javed, S. (2021). Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Archives of Microbiology*, *203*(7), 3793–3802. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02414-3>
- Seifert, H. S. (2019). Location, location, location—Commensalism, damage and evolution of the pathogenic *Neisseria*. *Journal of Molecular Biology*, *431*(16), 3010–3014. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.007>
- Sena, A. C., Miller, W. C., Hobbs, M. M., Schwebke, J. R., Leone, P. A., Swygard, H., Atashili, J., & Cohen, M. S. (2007). *Trichomonas vaginalis*, infection in male sexual partners: Implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clinical Infectious Diseases*, *44*(1), 13–22. <https://doi.org/10.1086/511144>
- Sevelsted, A., Stokholm, J., Bønnelykke, K., & Bisgaard, H. (2015). Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*, *135*(1), e92–e98. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0596>
- Schwebke, J. R., & Barrientes, F. J. (2006). Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *50*(12), 4209–4210. <https://doi.org/10.1128/AAC.00814-06>
- Schwebke, J. R., Hobbs, M. M., Taylor, S. N., Sena, A. C., Catania, M. G., Weinbaum, B. S., Johnson, A. D., Getman, D. K., & Gaydos, C. A. (2011). Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: results from a prospective U.S. clinical trial. *Journal of Clinical Microbiology*, *49*(12), 4106–4111. <https://doi.org/10.1128/JCM.01291-11>
- Sirota, I., Zarek, S., & Segars, J. (2014). Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Seminars in Reproductive Medicine*, *32*(01), 035–042. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361821>
- Slutsky, B., Buffo, J., & Soll, D. R. (1985). High-frequency switching of colony morphology in *Candida albicans*. *Science*, *230*(4726), 666–669. <https://doi.org/10.1126/science.3901258>
- Smolarczyk, K., Mlynarczyk-Bonikowska, B., Rudnicka, E., Szukiewicz, D., Meczekalski, B., Smolarczyk, R., & Pieta, W. (2021). The impact of selected bacterial sexually transmitted diseases on pregnancy and female fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(4), 2170. <https://doi.org/10.3390/ijms22042170>

- Soll, D. R. (1988). High-frequency switching in *Candida albicans* and its relations to vaginal candidiasis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158(4), 997–1001. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90113-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90113-5)
- Soll, D. R., Langtimm, C. J., McDowell, J., Hicks, J., & Galask, R. (1987). High-frequency switching in *Candida* strains isolated from vaginitis patients. *Journal of Clinical Microbiology*, 25(9), 1611–1622. <https://doi.org/10.1128/jcm.25.9.1611-1622.1987>
- Sonnex, C. (1997). *Colpitis macularis* and macular vaginitis unrelated to *Trichomonas vaginalis* infection. *International Journal of STD & AIDS*, 8(9), 589–591. <https://doi.org/10.1258/0956462971920712>
- *Sonthalia, S., Aggarwal, P., Das, S., Sharma, P., Sharma, R., & Singh, S. (2020). Aerobic vaginitis – An underdiagnosed cause of vaginal discharge – Narrative review. *International Journal of STD & AIDS*, 31(11), 1018–1027. <https://doi.org/10.1177/0956462420913435>
- Spear, G. T., French, A. L., Gilbert, D., Zariffard, M. R., Mirmonsef, P., Sullivan, T. H., Spear, W. W., Landay, A., Micci, S., Lee, B.-H., & Hamaker, B. R. (2014). Human α -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *The Journal of Infectious Diseases*, 210(7), 1019–1028. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu231>
- *Stelzner, K., Vollmuth, N., & Rudel, T. (2023). Intracellular lifestyle of *Chlamydia trachomatis* and host–pathogen interactions. *Nature Reviews Microbiology*. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00860-y>
- Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V., Swidsinski, S., Dörffel, Y., Scholze, J., Lochs, H., & Verstraelen, H. (2008). An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(1), 97.e1–97.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.06.039>
- *Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans*—The virulence factors and clinical manifestations of infection. *Journal of Fungi*, 7(2), 79. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>
- Tamarelle, J., Thiébaud, A. C. M., de Barbeyrac, B., Bébéar, C., Ravel, J., & Delarocque-Astagneau, E. (2019). The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(1), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.019>
- Thomas, D. D., Navab, M., Haake, D. A., Fogelman, A. M., Miller, J. N., & Lovett, M. A. (1988). *Treponema pallidum* invades intercellular junctions of endothelial cell monolayers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(10), 3608–3612. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.10.3608>

- *Thomas, S., Izard, J., Walsh, E., Batich, K., Chongsathidkiet, P., Clarke, G., Sela, D. A., Muller, A. J., Mullin, J. M., Albert, K., Gilligan, J. P., DiGuilio, K., Dilbarova, R., Alexander, W., & Prendergast, G. C. (2017). The host microbiome regulates and maintains human health: A primer and perspective for non-microbiologists. *Cancer Research*, 77(8), 1783–1812. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2929>
- *Tien, V., Punjabi, C., & Holubar, M. K. (2020). Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections. *Journal of Travel Medicine*, 27(1). <https://doi.org/10.1093/jtm/taz101>
- Torrone, E., Papp, J., Weinstock, H., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Prevalence of *Chlamydia trachomatis* genital infection among persons aged 14-39 years-United States, 2007-2012. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 63(38), 834–838.
- Trama, J. P., Adelson, M. E., Raphaelli, I., Stemmer, S. M., & Mordechai, E. (2005). Detection of *Candida* species in vaginal samples in a clinical laboratory setting. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 13(2), 63–67. <https://doi.org/10.1080/10647440400025629>
- Tschann, M., Salcedo, J., Soon, R., Elia, J., & Kaneshiro, B. (2017). Norms, attitudes, and preferences: responses to a survey of teens about sexually transmitted infection and pregnancy prevention. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 30(1), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.09.003>
- Twu, O., de Miguel, N., Lustig, G., Stevens, G. C., Vashisht, A. A., Wohlschlegel, J. A., & Johnson, P. J. (2013). *Trichomonas vaginalis* exosomes deliver cargo to host cells and mediate host-parasite interactions. *PLoS Pathogens*, 9(7), e1003482. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003482>
- Unemo, M., Lahra, M. M., Escher, M., Eremin, S., Cole, M. J., Galarza, P., Ndowa, F., Martin, I., Dillon, J.-A. R., Galas, M., Ramon-Pardo, P., Weinstock, H., & Wi, T. (2021). WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017–18: a retrospective observational study. *The Lancet Microbe*, 2(11), e627–e636. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00171-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00171-3)
- *Uusküla, A., & Kohl, P. K. (2002). Genital mycoplasmas, including *Mycoplasma genitalium*, as sexually transmitted agents. *International Journal of STD & AIDS*, 13(2), 79–85. <https://doi.org/10.1258/0956462021924695>
- Vestby, L. K., Grønseth, T., Simm, R., & Nesse, L. L. (2020). Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. *Antibiotics*, 9(2), 59. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020059>
- Visalli, G., Cosenza, B., Mazzù, F., Bertuccio, M. P., Spataro, P., Pellicanò, G. F., DI Pietro, A., Picerno, I., & Facciola, A. (2019). Knowledge of sexually transmitted infections and risky behaviours: a survey among high school and university students. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 60(2), E84–E92. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.2.1079>
- Vitali, B., Cruciani, F., Picone, G., Parolin, C., Donders, G., & Laghi, L. (2015). Vaginal microbiome and metabolome highlight specific signatures of bacterial vaginosis. *European Journal of*

- Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34(12), 2367–2376.
<https://doi.org/10.1007/s10096-015-2490-y>
- *Walker, E., van Niekerk, S., Hanning, K., Kelton, W., & Hicks, J. (2023). Mechanisms of host manipulation by *Neisseria gonorrhoeae*. *Frontiers in Microbiology*, 14.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1119834>
- *Whelan, J., Abbing-Karahagopian, V., Serino, L., & Unemo, M. (2021). Gonorrhoea: a systematic review of prevalence reporting globally. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1152.
<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06381-4>
- Whipps, J. M., Lewis, K., & Cooke, R. C. (1988). Mycoparasitism and plant disease control. Fungi in biological control systems, 1988, 161-187.
- World Health Organization. (2021). Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact.
- World Health Organization. (2018). Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. World Health Organization.
- Wølner-Hanssen, P. (1989). Clinical Manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 261(4), 571.
<https://doi.org/10.1001/jama.1989.03420040109029>
- Workowski, K. A., Bolan, G. A., & Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 64(RR-03), 1–137.
- Xu, M., Xie, Y., Zheng, K., Luo, H., Tan, M., Zhao, F., Zeng, T., & Wu, Y. (2021). Two potential syphilis vaccine candidates inhibit dissemination of *Treponema pallidum*. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.759474>
- Yang, T., Pan, L., Wu, N., Wang, L., Liu, Z., Kong, Y., Ruan, Z., Xie, X., & Zhang, J. (2020). Antimicrobial resistance in clinical *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* and structural mechanisms underlying quinolone resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(6).
<https://doi.org/10.1128/AAC.02560-19>
- Yarlett, N. (1988). Polyamine biosynthesis and inhibition in *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology Today*, 4(12), 357–360. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(88\)90007-5](https://doi.org/10.1016/0169-4758(88)90007-5)
- *Zeng, J., Yang, R., He, W., Zhong, X., Liu, W., Zhu, H., Zhang, X., & Luo, Q. (2019). Modulation effect of vaginal mucosal microflora and susceptibility to *Neisseria gonorrhoeae* infections: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 300(2), 261–267.
<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05200-1>

*Zhang, Z., Li, Y., Lu, H., Li, D., Zhang, R., Xie, X., Guo, L., Hao, L., Tian, X., Yang, Z., Wang, S., & Mei, X. (2022). A systematic review of the correlation between *Trichomonas vaginalis* infection and infertility. *Acta Tropica*, 236, 106693. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106693>

* sekundární citace

Příloha

Tabulka 1 – Přehled mikrobiálních obrazů poševních (dle Jírovec et al., 1948 a upraveno)

MOP	Popis obrazu		Klinicko-mikrobiologické označení	Epiteliální buňky	Leukocyty	Döderleinovy laktobacily acidofilní	Směšená flóra	Hlavní patogenní agens	Makroskopický popis výtoku
I	Normální fyziologický obraz zdravé, pohlavně zralé ženy	A		+++	(+)	++++	∅		Čistě průsvitný tekutý hlen promíchaný s bílými vločkami, s epiteliálními buňkami, někdy mléčně nebo škrobovitě zabarven Hustý hlen Vždy mléčně zakalený
		B		(+)	∅	++++	∅		
		C		+	+	+	∅		
		D		+++	+	+++	+		
II	Nehnisavý bakteriální výtok	A	Vibrio-výtok Polohnisavý výtok	+++	+	+	++++	Vibrio	Mléčně zakalený, více či méně hustý, zřídka nažloutlý Někdy nažloutlý, polohnisavý
		B		+	+ - ++	∅	+++		
		C		++	++	++	+++		
III	Hnisavý bakteriální výtok	A	Spirochéta-výtok Fusiformis-výtok Leptotrichia-výtok	+	+++	∅	++++	Streptokok Spirochéta Fusiformis Leptotrichia	Zahuštěný, smetanový, nažloutlý se silným hnilobným zápachem
		B		+	++++	∅	(+) - ++		
		C		+	++	(+)	+++		
		D		+	++	(+)	+++		
IV	Kapavka	A	Akutní kapavka Chronická kapavka	(+)	++++	∅	∅	Gonokok	Zahuštěný, nazelenalý ulpívající na hleu Sekvestrace toho samého
		B		+ - ++	+++	+ - ++	+++		
V	Trichomoniáza	A	Počáteční trichomoniáza Kulminující trichomoniáza Chronická trichomoniáza	+	++++	(+)	(+)	Trichomonas	Řídce tekutý, často napěněný, bílý nebo žluto-zelený, nasládle zapáchající, vyplňuje všechny záhyby sliznice
		B		++	+++	∅	++++		
		C		++	+	+ - ++	++++		
VI	Vaginální mykóza	A	Nehnisající vaginální mykóza Hnisající vaginální mykóza	+++	+	++	+++	Candida sp.	Bělavé nebo šedé vločkovité povlaky, tvarohovité kousky v hojném množství Mazlavý, sýrovitý v hojném množství, kysele zapáchající
		B		++	+++	++	+++		