



Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины

А.Д. Купина, Ю.А. Петров, И.М. Оздоева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных актуальным представлениям о взаимосвязи микробиоты органов репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гинекологических заболеваний, а также осложнений периода гестации.

Основные положения. В данном обзоре приведены данные современных исследований, касающихся установления связи между микробиотой ЖКТ и органов репродуктивной системы. Описаны механизмы влияния микрофлоры кишечника на развитие гинекологических заболеваний. Раскрыта роль нарушений влагалищно-кишечного микробиоценоза в развитии эндометриоза и воспалительных заболеваний органов малого таза. Представлены данные об изменениях микробиоты пищеварительного тракта у женщин с преждевременными родами, описаны современные представления о взаимовыравнивании влагалищной и кишечной микробиоты.

Заключение. Нарушение качественного и количественного состава микробиоты пищеварительного тракта ведет к изменению урогенитального микробиоценоза. Изменения состава микрофлоры у женщин с эндометриозом характеризуются отсутствием микроорганизмов рода *Atopobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышением количества *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладанием кишечной микробиоты *Escherichia* и *Shigella*. Нарушение микробиоценоза у женщин во время беременности, которая завершилась преждевременными родами, заключается в снижении уровней *Clostridium* кластеров XVIII и IV, субкластера XIVa и *Bacteroides* в фекальной микробиоте. У женщин с неспецифическим вульвовагинитом обнаружено высокое содержание кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* и др.) в области вульвы и слизистой оболочки влагалища. Таким образом, следует рассмотреть восстановление микробиоценоза пищеварительного тракта и органов репродуктивной системы как один из компонентов терапии различных гинекологических заболеваний, а также акушерских осложнений.

Ключевые слова: микробиота, влагалищно-кишечный микробиоценоз, преждевременные роды, эндометриоз, эндометрит.

Вклад авторов: Купина А.Д. — выбор тематики обзора, поиск литературных источников, написание текста статьи; Петров Ю.А. — определение цели и задач обзора, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Оздоева И.М. — определение цели и задач обзора, поиск литературных источников.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Купина А.Д., Петров Ю.А., Оздоева И.М. Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 73–77. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77

Enteric and Vaginal Microbiocenosis and Implications for Female Reproductive Health

A.D. Kupina, Yu.A. Petrov, I.M. Ozdоеva

Rostov State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 29 Nakhichevansky Pereulok, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse Russian and foreign literature concerning the current knowledge of the relations between the reproductive system and gastrointestinal tract (GIT) microbiota and gynaecological disorders, and gestational complications.

Key Points. This review presents current studies of the relations between reproductive system and GIT microbiota. It describes the mechanisms of enteric microflora significance for gynaecological disorders. The role of disturbed vaginal and enteric microbiocenosis in endometriosis and pelvic inflammations is explained. Also, we present the information on the changes in the GIT microbiota in women with premature delivery and describe available information on the mutual formation of vaginal and enteric microbiota.

Conclusion. Qualitative and quantitative disturbances of enteric microbiota result in modified urinogenital microbiocenosis. Microflora alternations in women with endometriosis lead to absence of *Atopobium* in vaginal and cervical microbiota, increase in *Gardnerella* in vaginal microbiota, and prevalence of *Escherichia* and *Shigella*. Manifestations of disturbed microbiocenosis during pregnancy terminated with premature birth are reduced *Clostridium* XVIII and IV clusters, XIVa subcluster, and *Bacteroides* in faecal microbiota. Women with non-specific

Купина Анастасия Дмитриевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. <https://orcid.org/0000-0003-1676-4649>. E-mail: anastasya1997@bk.ru

Петров Юрий Алексеевич (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Оздоева Изабелла Махмуд-Башировна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. <https://orcid.org/0000-0002-1283-6601>. E-mail: Izabella.ozdоеva97@mail.ru



ulvovaginitis demonstrate high enteric microflora levels (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, etc.) in vulva and vaginal mucosa. Therefore, measures should aim at restoration of enteric and reproductive microbiocenosis as a therapy for gynaecological diseases and obstetrical complications.

Keywords: microbiota, vaginal and enteric microbiocenosis, premature delivery, endometriosis, endometritis.

Contributions: Kupina, A.D. — selection of the area of the review, search for literature sources, text of the article; Petrov, Yu.A. — objective and aims of the review, academic postediting, approval of the manuscript for publication; Ozdоеva, I.M. — objective and aims of the review, search for literature sources.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kupina A.D., Petrov Yu.A., Ozdоеva I.M. Enteric and Vaginal Microbiocenosis and Implications for Female Reproductive Health. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 73–77. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77

В настоящее время большое внимание уделяется изучению микробиоценоза ЖКТ. По мере исследования его роли и состава появляется все больше терминов, разделены такие понятия, как микрофлора, микробиота (совокупность микроорганизмов, заселяющих определенные среды человеческого организма) и микробиом (совокупность их генов) [1]. Один из крупнейших научных проектов Human Microbiome Project по изучению микроорганизмов и их функций показал, что геномное разнообразие человеческого микробиома представляет собой по существу второй геном, который оказывает регулирующее влияние на собственные гены организма. Особый интерес вызывает изучение взаимоформирования микробиоценоза ЖКТ и органов репродуктивной системы.

Цель статьи — провести анализ современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных актуальным представлениям о взаимосвязи микробиоты органов репродуктивной системы и ЖКТ и гинекологических заболеваний, а также осложнений периода гестации.

ПОНЯТИЕ О МИКРОБИОТЕ И МИКРОБИОМЕ

Все микроорганизмы, то есть бактерии, археи, простейшие, грибы и вирусы, живущие в теле и на нем, составляют микробиоту человека. Коллективные геномы микроорганизмов называются микробиомами. Микробиом человека включает почти в 150 раз больше генов, чем сам геном человек.

Микробиота важна для нормального функционирования человеческого организма. Известным примером является необходимость микробиома кишечника для синтеза витаминов В₁₂ и К, обеспечения целостности слизистой оболочки кишечника, предотвращения вторжения болезнетворных патогенов и созревания иммунной системы [2].

Следует отметить, что все количественное и качественное многообразие микроорганизмов в основном располагается в органах ЖКТ. На долю кишечной микрофлоры приходится около 70–80% всей микробиоты человеческого организма, что подчеркивает ее значимость в состоянии здоровья всех органов и систем.

Недавние исследования представляют убедительные доказательства связи между дисбиозом, т. е. нарушением микробиоты кишечника, и воспалительными заболеваниями ЖКТ, психоневрологическими заболеваниями, псориазом, артритом и некоторыми видами онкологических заболеваний (в первую очередь, раком толстого кишечника) [1, 3–5]. Это объясняется потенциальной иммунорегуляторной функцией микробиоты кишечника, имеющей большое значение в системном воспалительном клеточном ответе.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Одним из гинекологических заболеваний, патогенез и способы лечения которого до сих пор до конца не изучены, является эндометриоз, представляющий собой хроническое эстро-

ген-зависимое состояние с развитием эндометриозной железистой ткани и стромы вне полости матки. Считается, что от данного заболевания страдают около 10% женщин [6, 7].

Эктопические эндометриозные очаги чаще всего присутствуют в малом тазу, но они могут обнаруживаться и в других областях, включая кишечник, диафрагму и плевральную полость; при этом в эктопических очагах развивается воспалительная реакция [8]. Эндометриоз может протекать как с наличием клинической симптоматики (дисменореи, хронической тазовой боли, диспареунии и/или бесплодия), так и бессимптомно.

В настоящее время большой популярностью пользуется теория заноса жизнеспособных клеток эндометрия при ретроградной менструации как причины и механизма развития данного заболевания [9]. Однако ретроградное попадание эндометриальных клеток в течение менструации в норме у многих женщин не позволяет рассматривать эту теорию как единственно возможную в рамках патогенеза эндометриоза.

Эпидемиологические данные предполагают генетическую предрасположенность, но многие исследования, проведенные на сегодняшний день, не смогли идентифицировать ни один ген или последовательность генов, которые ассоциированы с развитием эндометриоза [10, 11]. Предполагают, что иммунологические нарушения независимо или в сочетании с эпигенетическими изменениями могут играть свою роль в формировании заболевания [12].

Микробиота в кишечнике человека имеет большое значение для поддержания здоровья и при возникновении болезней. Микробиота кишечника взаимодействует с иммунной системой, способствуя созреванию иммунных клеток и нормальному развитию иммунных реакций. Поскольку считается, что аномальный воспалительный ответ и активация иммунных клеток в брюшной полости участвуют в патогенезе эндометриоза, предполагают, что существует связь между микробиотой и эндометриозом [13].

Проведенные исследования показывают, что дисбактериоз приводит к увеличению уровня эстрогена в крови [14]. Повышенные концентрации эстрогенов способны стимулировать рост эктопических очагов, а также усиливать воспалительную активность в них [15]. Таким образом, микробиота кишечника, участвующая в регуляции цикла эстрогенов, может быть связана с развитием эндометриоза.

Микробиота может принимать участие в патогенезе эндометриоза, влияя на эпигенетические, иммунологические и/или биохимические функции макроорганизма. Проведено сравнение микробиоты кишечника, влагалища и шейки матки у женщин с эндометриозом и без него. В ходе этого исследования обнаружены различия в составе микробиоты у пациенток. Установлено отсутствие определенного рода *Atopobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышенное присутствие *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладание кишечной микробиоты *Escherichia*

и *Shigella* в группе женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза [16].

Интерес вызывают и другие исследования, которые продемонстрировали роль *Atopobium* в качестве гинекологического патогена, который связан с развитием бактериального вагиноза (БВ), акушерской бактериемией и, возможно, с раком эндометрия [17–19].

В недавнем исследовании, сравнивающем микробиом матки у женщин с раком эндометрия и с доброкачественными заболеваниями, сообщается о наличии *Atopobium vaginae* у 14 из 15 женщин с раком эндометрия и только у 4 из 10 женщин с доброкачественными заболеваниями. Авторы предполагают, что *Atopobium* может способствовать инфицированию видами *Porphyromonas*, которые способны жить внутриклеточно и нарушать регуляторные функции клеток, в итоге приводя к злокачественной трансформации клеток [18]. Нельзя также исключать, что отсутствие *Atopobium* может быть связано с возникновением эндометриоза, который представляет собой доброкачественную гинекологическую патологию, развивающуюся через другой механизм.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что инфекция нижних отделов половых путей является независимым фактором риска развития эндометриоза с ОШ = 2 (95%-ный ДИ: 1,91–2,12; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой [20]. В другой работе отмечается, что при эндометриозе имеет место специфическая бактериальная колонизация, чаще *Mollicutes* (*Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp.), у 54% обследованных (против 33% без эндометриоза, $p < 0,05$). Показано, что *Mycoplasma genitalium* связана с более высокой продукцией ИФН- γ и ИЛ-1 β , причем гены активации воспалительного ответа и презентация антигенов были активированы в эндометриальной ткани женщин, полученной во время операции [21].

Из этого следует, что микробиом может стать полезным инструментом скрининга и/или диагностики эндометриоза, а также терапии. Необходимо отметить, что в данном исследовании у двух женщин с эндометриозом в кишечнике преобладали микроорганизмы рода *Escherichia/Shigella*, в то время как ни в одной из контрольных групп подобного состава не было. Этим пациенткам выполнили сегментарную резекцию толстой кишки в рамках хирургического лечения глубокого инфильтрирующего эндометриоза. Визуализация объема и глубины поражения тканей на дооперационном этапе часто затруднена, однако дальнейшие исследования, посвященные анализу микробиома кишечника, могут помочь в разработке дополнительного инструмента консультирования пациенток и прогнозирования резекции кишечника [16].

НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Преждевременные роды — основная причина перинатальной заболеваемости и смертности в развивающихся и развитых странах. Частота преждевременных родов составляет от 12% до 13% в США, от 5% до 9% во многих других развитых странах, включая Японию; в России сохраняется тенденция к увеличению их частоты [22].

Спонтанные преждевременные роды рассматриваются как синдром, возникающий по нескольким причинам, включая внутриутробную инфекцию, системную воспалительную реакцию, стресс, неблагоприятные условия социально-экономической среды и чрезмерное растяжение матки [23]. Факторы риска в западных странах включают предыдущие преждевременные роды в анамнезе, принадлежность к негроидной расе, заболевания пародонта, низкий ИМТ матери, корот-

кую шейку матки, применение стероидных лекарственных средств (при бронхиальной астме или коллагенозах), низкий уровень образования и плод мужского пола [24].

Хотя лечение антибиотиками может помочь при развитии БВ во время беременности, было обнаружено, что общий риск БВ у беременных существенно не снижается при назначении антибиотикотерапии [25].

До недавнего времени при использовании молекулярных методов ассоциация между преждевременными родами и кишечной микробиотой не была найдена, хотя доказана связь с изменением микробиоты влагалища в гестационном периоде. O. Koren и соавт. описали резкое ремоделирование микрофлоры кишечника во время беременности, которое было изучено с помощью геномного анализа на основе 16S ДНК [26]. Данные изменения кишечной микробиоты вызвали инсулинорезистентность во время беременности.

В другом исследовании с использованием анализа T-RFLP изучали микробиом в кале и выделениях из влагалища, чтобы определить различия микробиоты между тремя группами женщин: беременными, родившими доношенных детей без преждевременных родов; беременными, у которых были преждевременные роды, но родились почти доношенные дети; и женщинами, у которых в результате преждевременных родов родились недоношенные дети. Доказано, что микробиота кишечника у женщин с преждевременными родами и без них имеет существенные различия. Уровни *Clostridium* кластера XVIII и IV, субкластера XIVa и *Bacteroides* в фекальной микробиоте у женщин с преждевременными родами значительно снижены.

Данное исследование включало женщин со срочными и преждевременными родами. В первой группе показатели таксономических единиц *Clostridium* кластера XVIII составили $2,12 \pm 0,34$, кластера IV — $0,52 \pm 0,15$, субкластера XIVa — $1,85 \pm 0,75$, *Bacteroides* — $0,84 \pm 0,13$; показатели в группе женщин с преждевременными родами *Clostridium* кластера XVIII составили $0,70 \pm 0,35$, кластера IV — $0,18 \pm 0,18$, субкластера XIVa — $0,33 \pm 0,27$, *Bacteroides* — $0,60 \pm 0,27$ ($p = 0,015$) [23].

Кроме того, более поздние исследования показали, что бактерии из ротовой полости наиболее часто обнаруживаются в околоплодных водах у пациенток с преждевременными родами. Таким образом, пародонтальные патогены и побочные продукты их жизнедеятельности способны достигать плаценты и распространяться по кровеносной системе плода, а также попадать в околоплодные воды [27].

Результаты этих исследований могут свидетельствовать о том, что оральная и/или кишечная, а не вагинальная микробиота способна индуцировать синтез и секрецию медиаторов воспаления, что, в свою очередь, вызывает преждевременные роды или дисбактериоз, а в результате делает матку и плацентарную ткань восприимчивыми к инфекции.

Установлено, что микроорганизмы рода *Clostridium* являются индукторами CD4+, CD25+, Foxp3+ и регуляторных T-клеток (T_p); также показано, что *Bacteroides fragilis* активируют T_p -клетки у мышей [25]. Высказано предположение, что полисахарид A, продуцируемый *B. fragilis*, усиливает супрессорную активность регуляторных лимфоцитов.

Баланс между полезными и потенциально опасными видами в комменсальном микробном сообществе часто связывают с развитием воспалительных заболеваний кишечника [19]. При этом кишечные T_p -клетки играют ключевую роль в регуляции воспаления за счет продукции ИЛ-10 и других медиаторов воспаления [24, 28, 29]. Преждевременные роды можно рассматривать как воспаление, вызванное неверным соотношением компонентов нормального бактериального сообщества.

Уменьшенное содержания *Clostridium* в кишечнике не может обеспечить активацию адекватного объема T_p-клеток, что приводит к повышенной восприимчивости к воспалению. Снижение объема и функции T_p-клеток в периферической крови также зарегистрировано при преждевременных родах [29–31], однако уровни кишечных T_p-клеток в данных работах не исследовались.

Необходимы дальнейшие наблюдения для установления взаимосвязи между кишечной микробиотой и содержанием периферических и кишечных T_p-клеток. Изучение кишечной микрофлоры во время беременности может предоставить важные сведения о взаимосвязи между колебаниями количественного и качественного состава микробных сообществ и риском развития неблагоприятных исходов гестации, таких как преждевременные роды.

Интерес вызывает исследование, показывающее снижение риска спонтанных преждевременных родов и преэклампсии при употреблении достаточного количества пробиотической пищи [32, 33].

ВЗАИМОФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОЙ И ВЛАГАЛИЩНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Взаимосвязь кишечной и вагинальной микрофлоры не вызывает сомнений. Вместе с тем вагинальная микрофлора выполняет целый ряд функций как в норме, так и при развитии патологических процессов, в первую очередь речь идет об иммунорегуляторных возможностях микробиоты [34]. Установлено, что на количественный и качественный состав микрофлоры урогенитального тракта у женщин оказывают влияние дисбактериоз кишечника, инфекционно-воспалительные заболевания желудка и кишечника, а также пероральный прием антибиотиков.

Уменьшение количества лактобацилл и бифидобактерий снижает резистентные способности и увеличивает восприимчивость к действию условно-патогенных и болезнетворных микроорганизмов, содержание которых повышается в 1000 раз и более.

Показано, что увеличение уровней условно-патогенных микроорганизмов (85%) и снижение количества бифидо- и лактобактерий (менее 70%) в кишечнике ассоциированы с повышением содержания условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биоптате у пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов половой системы [35]. Это связано с тем, что сапрофиты и условно-патогенная микрофлора способны проникать в репродуктивные органы женщины при увеличении проницаемости слизистой оболочки кишечной стенки, а также в сосудистую сеть, что может наблюдаться, например, на фоне антибиотикотерапии [34].

На основании полученных данных, такие облигатные анаэробы, как *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* и прочие, обитающие в основном в ЖКТ, сейчас рассматриваются как главные патогены, вызывающие воспалительные реакции в органах репродуктивной системы женщины, а также участники коинфицирования на фоне существующего инфекционно-воспалительного процесса [36].

ДИСБАЛАНС ВЛАГАЛИЩНОЙ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Нарушение баланса кишечного и влагалищного микробиоценоза, сопровождающееся изменением компонентов нормальной микрофлоры, способно стать причиной рака шейки матки [34, 36]. Показано, что при развитии воспалительного

процесса в органах репродуктивной системы любой этиологии наблюдается рост числа патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [37, 38]. Более чем в половине случаев воспаление слизистой оболочки влагалища обусловлено действием микроорганизмов, которые, в свою очередь, тесно связаны с микробиотой ротоглотки и кишечника [34]. Установлено, что у пациенток с БВ наблюдается снижение уровней лактобацилл не только во влагалище, но и в ЖКТ.

Таким образом, необходимо рассмотреть возможность широкого применения пре- и пробиотиков в рамках терапии БВ, что позволит скорректировать нарушения микробиоты ЖКТ.

У женщин с неспецифическим вульвовагинитом обнаружено высокое содержание кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* и др.) в области вульвы и слизистой оболочки влагалища, что вызвано инфекционно-воспалительными заболеваниями ЖКТ, анатомической близостью, физиологическими особенностями, а также несоблюдением личной гигиены.

Увеличение колонизации условно-патогенными микроорганизмами родов *Staphylococcus* и *Streptococcus* в несколько раз повышает вероятность острых ВЗОМТ, что может стать причиной различных акушерских осложнений: хориоамнионита, интраамниальной инфекции, острого эндометрита в послеродовом периоде с хронизацией процесса, а также гибели матери и плода [37].

У таких женщин в 9–12 раз чаще регистрируется внематочная беременность, которая требует хирургического вмешательства, возникает хронический болевой синдром, снижающий качество жизни пациенток, в 5–6 раз чаще развивается хроническое воспаление эндометрия, а также в 7–9 раз выше частота гистерэктомии [36]. Главная причина ВЗОМТ — нарушение микробиоценоза влагалища. Доказано, что основной путь инфицирования матки и ее придатков — восходящий (особенно если этиологическими факторами являются *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp.). Это подчеркивает необходимость восстановления микрофлоры влагалища и пищеварительного тракта. Предрасполагающими факторами становятся снижение местного и системного иммунного ответа и нарушение функционирования эндокринной системы [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из всего вышеизложенного можно сделать вывод о том, что нарушение качественного и количественного состава микробиоты пищеварительного тракта ведет к изменению урогенитального микробиоценоза. Изменения состава микрофлоры у женщин с эндометриозом характеризуются отсутствием микроорганизмов рода *Atopobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышением количества *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладанием кишечной микробиоты *Escherichia* и *Shigella*.

Нарушение микробиоценоза у женщин во время беременности, которая завершилась преждевременными родами, заключается в снижении уровней *Clostridium* кластеров XVIII и IV, субкластера XIVa и *Bacteroides* в фекальной микробиоте.

У женщин с неспецифическим вульвовагинитом обнаружено высокое содержание кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* и др.) в области вульвы и слизистой оболочки влагалища.

Таким образом, следует рассмотреть восстановление микробиоценоза пищеварительного тракта и органов репродуктивной системы как один из компонентов терапии различных гинекологических заболеваний, а также акушерских осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hold G.L., Smith B., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(5): 1192–210. DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192
- Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014; 7(1): 17–44. DOI: 10.3390/nu7010017
- Arvonen M., Berntson L., Pokka T. et al. Gut microbiota-host interactions and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14(1): 44. DOI: 10.1186/s12969-016-0104-6
- Pärtty A., Kalliomäki M., Wacklin P. et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr. Res.* 2015; 77(6): 823–8. DOI: 10.1038/pr.2015.51
- Zhuang Z.-Q., Shen L.-L., Li W.-W. et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 63(4): 1337–46. DOI: 10.3233/JAD-180176
- von Theobald P., Cottenet J., Iacobelli S. et al. Epidemiology of endometriosis in France: a large, nation-wide study based on hospital discharge data. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 3260952. DOI: 10.1155/2016/3260952
- Eisenberg V.H., Weil C., Chodick G. et al. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG.* 2018; 125(1): 55–62. DOI: 10.1111/1471-0528.14711
- Morassutto C., Monasta L., Ricci G. et al. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: a data linkage study. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0154227. DOI: 10.1371/journal.pone.0154227
- Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C. et al. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 795976. DOI: 10.1155/2015/795976
- Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(19): 1835–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814
- Rahmioglu N., Nyholt D.R., Morris A.P. et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20(5): 702–16. DOI: 10.1093/humupd/dmu015
- Kobayashi H., Higashiura Y., Shigetomi H. et al. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (review). *Mol. Med. Rep.* 2014; 9(1): 9–15. DOI: 10.3892/mmr.2013.1755
- Laschke M.W., Menger M.D. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(1): 68.e1–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.036
- Flores R., Shi J., Fuhrman B. et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 253. DOI: 10.1186/1479-5876-10-253
- Gunjur A. Cancer and the microbiome. *Lancet. Oncol.* 2020; 21(7): 888. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30351-X
- Ata B., Yildiz S., Turkgeldi E. et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 2204. DOI: 10.1038/s41598-019-39700-6
- Mending W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S. et al. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 300(1): 1–6. DOI: 10.1007/s00404-019-05142-8
- Walther-Antônio M.R., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016; 8(1): 122. DOI: 10.1186/s13073-016-0368-y
- Mariano A., Salzo A., Felice V. et al. *Atopobium vaginae*: a literature review, on findings and potential clinical implications. *Muicobiologia Medica.* 2019; 34(1): 12–15. DOI: 10.4081/mm.2019.8014
- Lin W.-C., Chang C.Y.-Y., Hsu Y.-A. et al. Increased risk of endometriosis in patients with lower genital tract infection: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(10): e2773. DOI: 10.1097/MD.0000000000002773
- Campos G.B., Marques L.M., Rezende I.S. et al. *Mycoplasma genitalium* can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2018; 109(3): 549–60.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.009
- Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов. *Проблемы репродукции.* 2014; 4: 11–14. [Skripnichenko Yu.P., Baranov I.I., Tokova Z.Z. Statistics of the preterm births. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2014; 4: 11–14. (in Russian)]
- Shiozaki A., Yoneda S., Yoneda N. et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS One.* 2014; 9(11): e111374. DOI: 10.1371/journal.pone.0111374
- Shiozaki A., Yoneda S., Nakabayashi M. et al. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014; 40(1): 53–61. DOI: 10.1111/jog.12120
- Kamga Y.M., Ngunde J.P., Akoachere J.-F.K.T. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors in pregnant women receiving antenatal care at the Kumba Health District (KHD), Cameroon. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1): 166. DOI: 10.1186/s12884-019-2312-9
- Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012; 150(3): 470–80. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
- Madianos P.N., Bobetsis Y.A., Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J. Periodontol.* 2013; 84(4 suppl.): S170–80. DOI: 10.1902/jop.2013.1340015
- Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(27): 12204–9. DOI: 10.1073/pnas.0909122107
- Mei C., Yang W., Wei X. et al. The unique microbiome and innate immunity during pregnancy. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2886. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02886
- Gomez-Lopez N., Laresgoiti-Servitje E. T regulatory cells: regulating both term and preterm labor? *Immunol. Cell Biol.* 2012; 90(10): 919–20. DOI: 10.1038/icb.2012.48
- Faas M.M., Liu Y., Borghuis T. et al. Microbiota induced changes in the immune response in pregnant mice. *Front Immunol.* 2020; 10: 2976. DOI: 10.3389/fimmu.2020.002976
- Baldassarre M.E., Palladino V., Amoroso A. et al. Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period. *Nutrients.* 2018; 10(11): 1693. DOI: 10.3390/nu10111693
- Browne P.D., Bolte A., Claassen E. et al. Probiotics in pregnancy: protocol of a double-blind randomized controlled pilot trial for pregnant women with depression and anxiety (PIP pilot trial). *Trials.* 2019; 20(1): 440. DOI: 10.1186/s13063-019-3389-1
- Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И.Н. и др. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2013; 2(2): 197–201. [Kungurtseva E.A., Leshchenko O.Ya., Danusevich I.N. et al. Vaginal microecology in women with the non-specific genital inflammatory diseases and reproductive function disorders. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2013; 2(2): 197–201. (in Russian)]
- Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е. и др. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников. *Бюллетень СО РАМН.* 2013; 33(4): 77–83. [Popkova S.M., Rakova E.B., Khramova E.E. et al. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with lower female reproductive tract inflammatory diseases and in adolescents girls with ovarian dysfunction. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2013; 33(4): 77–83. (in Russian)]
- Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. *Вестник РАМН.* 2014; 69(9–10): 27–32. [Kungurtseva E.A., Popkova S.M., Leshchenko O.Ya. Reciprocal formation of mucosal microflora of open cavities of different habitats in women as an important factor of their reproductive health. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014; 69(9–10): 27–32. (in Russian)]
- Шаталов А.Е., Купина А.Д., Петров Ю.А. Стерильность женщин как следствие воспалительных заболеваний гениталий. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2020; 2: 74–7. [Shatalov A.E., Kupina A.D., Petrov Yu.A. Sterility of women as a consequence of inflammatory diseases of the genitals. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2020; 2: 74–7. (in Russian)]
- Петров Ю.А. Здоровье семьи — здоровье нации. М.; 2020. 312 с. [Petrov Yu.A. Family health is the health of the nation. М.; 2020. 312 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 02.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 12.01.2021