

УДК 618.14-002+616-095

Выявление патогенетически значимых показателей микробиома при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями

Колесникова Л.И.¹, Кунгурцева Е.А.¹, Даренская М.А.¹, Иванова Е.И.¹,
Лещенко О.Я.¹, Михалевич И.М.², Колесников С.И.^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования —

филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

Несмотря на большое количество исследований патогенеза хронического эндометрита, до сих пор не существует однозначных методик оценки состояния данного заболевания и его прогноза. Представляется актуальной задачей определение наиболее значимых маркеров изменения микробиома при хроническом эндометрите на основе комплексной оценки состояния различных микробиоценозов, как важной составляющей иммунорезистентности организма к различным неблагоприятным факторам. Целью исследования была разработка патогенетически обоснованных микробиологических критериев нарушений микробиома при развитии хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями с использованием методов дискриминантного анализа. **Методика.** Используются микробиологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. В результате проведения дискриминантного анализа были выявлены наиболее информативные показатели изменений микробиома у пациенток. Данными показателями явились: *Corynebacterium* spp. (вагинальный биотоп), *CNS* (вагинальный биотоп), ген сериновой протеиназы (*Spr E*), *Neisseria* spp. (носоглоточный биотоп), *Streptococcus* β-гемолитический (носоглоточный биотоп), *Lactobacterium* spp. (вагинальный биотоп), *Enterococcus faecalis* (кишечный биотоп), грибы рода *Candida* (вагинальный биотоп). Наименее информативными — грибы рода *Candida* (кишечный биотоп) и *Enterococcus faecium* (носоглоточный биотоп). **Заключение.** Выявление наиболее информативных показателей микробиома различных биотопов позволяет построить математическую модель, с помощью которой, возможно патогенетически обосновать способы коррекции изменений микробиома у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

Ключевые слова: хронический эндометрит, вагинальный биотоп, кишечный биотоп, носоглоточный биотоп, бактерии, дискриминантный анализ.

Для цитирования: Колесникова Л.И., Кунгурцева Е.А., Даренская М.А., Иванова Е.И., Лещенко О.Я., Михалевич И.М., Колесников С.И. Выявление патогенетически значимых показателей микробиома при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями. Патогенез. 2018; 16(3): 68—73

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.68-73

Для корреспонденции: Даренская Марина Александровна, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.02.2018

Identifying pathogenetically important indicators of microbiome in chronic endometritis in women with reproductive disorders

Kolesnikova L.I.¹, Kungurtseva E.A.¹, Darenskaya M.A.¹, Ivanova E.I.¹,
Leschenko O.Ya.¹, Mikhalevich I.M.², Kolesnikov S.I.^{1,3}

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Timiryazeva Str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Microdistrict Yubileyny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation

³ M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow 119991, Russian Federation

Despite multiple studies of the pathogenesis of chronic endometritis, there are still no unambiguous methods for assessing the status and prognosis of this disease. A relevant objective is to identify the most significant markers for changes in the microbiome during chronic endometritis based on a comprehensive evaluation of different microbiocenoses as an important component of immune resistance to unfavorable factors. **The aim** of this study was to develop pathogenetically substantiated microbiological criteria for microbiome disturbances during chronic endometritis in women with reproductive disorders using methods of discriminant analysis. **Methods.** The

study used microbiological, molecular genetic and statistical methods. **Results.** The discriminant analysis allowed to identify the most informative indicators of microbiome changes: *Corynebacterium* spp. (vaginal biotope), *CNS* (vaginal biotope), serine proteinase gene (*Spr E*), *Neisseria* spp. (nasopharyngeal biotope), *Streptococcus* β -hemolytic (nasopharyngeal biotope), *Lactobacterium* spp. (vaginal biotope), *Enterococcus faecalis* (intestinal biotope), and fungi of the genus *Candida* (vaginal biotope). The least informative indicators were fungi of the genus *Candida* (intestinal biotope), and *Enterococcus faecium* (nasopharyngeal biotope). **Conclusion.** Identifying the most informative indices of the microbiome of various biotopes makes it possible to construct a mathematical model for pathogenetic substantiation of methods, which could be used for correction of microbiome changes in women with chronic endometritis and reproductive disorders.

Key words: chronic endometritis; vaginal biotope; intestinal biotope; nasopharyngeal biotope; bacteria; discriminant analysis.

For citation: Kolesnikova L.I., Kungurtseva E.A., Darenskaya M.A., Ivanova E.I., Leschenko O.Ya., Mikhalevich I.M., Kolesnikov S.I. [Identifying pathogenetically important indicators of microbiome in chronic endometritis in women with reproductive disorders]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(3): 68–73 (in Russian) DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.68-73

For correspondence: Darenskaya Marina Alexandrovna, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 17.02.2018

Введение

Получивший название «микробиом» общий генофонд (или метагеном) микробиоты нашего организма, насчитывает более четырехсот тысяч генов, что значительно превышает размер генома человека (33,3 тыс. генов) [1]. В настоящее время совокупность микробиоценозов человека рассматривают как своеобразную жизненно необходимую многофункциональную микробно-метаболическую систему, которая участвует в реализации физиологических функций, обеспечивающих гомеостатическое состояние организма в целом [2]. Роль бактерий в физиологии и патологии человека диктует необходимость изучения их взаимодействия с организмом носителя. Нарушение симбиотических взаимодействий макроорганизма и микроорганизмов приводит к изменению качественного состава последних и появлению штаммов с наличием факторов патогенности [3–5].

Инфекционные заболевания репродуктивного тракта занимают особое место в структуре гинекологической заболеваемости, при этом микробный фактор в генезе данных расстройств может выступать триггером развития тяжелых, зачастую необратимых нарушений гомеостаза [6–9]. В качестве одного из заболеваний, сопровождающихся нарушениями микробиоценоза, может выступать хронический эндометрит (ХЭ), частота встречаемости которого колеблется от 10 до 85%, и в среднем составляет 14% среди всех хронических заболеваний органов малого таза [6, 10]. Наибольшая распространенность ХЭ (более 70%) отмечена у женщин с диагнозом «привычное невынашивание беременности». Имеются данные об изменениях этиологической структуры микробиоценоза влагалища при ХЭ, при значительном количественном увеличении вирусной и условно-патогенной микрофлоры; а также преобладании микробных ассоциаций с более выраженными патогенными свойствами [11, 12]. Воспалительный процесс при ХЭ, как правило, имеет тенденцию к длительному течению с преобладанием бессимптомных и субклинических форм. Несмотря на большое количество исследований патогенеза ХЭ, до сих пор не существует однозначных методик диагностики данного патологического состояния [13–16]. При этом до сих пор не проводилось выявление наиболее информативных

показателей изменения микробиома на основе комплексной оценки различных микробиоценозов у больных с ХЭ.

Использование многофакторных методов статистического анализа данных, позволяет не только выявить наиболее значимые признаки развивающегося патологического процесса, но и отнести пациента в конкретную клиническую группу [17]. Широкое применение в статистике в настоящее время получил дискриминантный многомерный анализ. Данный анализ позволяет на основе некоторых характеристик объекта классифицировать его, то есть определенным оптимальным способом отнести его к одной из нескольких групп (классов) [18].

Целью исследования явилась разработка патогенетически обоснованных микробиологических критериев нарушений микробиома у женщин с наличием хронического эндометрита и репродуктивных нарушений с помощью методов дискриминантного анализа.

Материалы и методы исследования

Обследовано 99 женщин, впервые обратившихся в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» города Иркутск с жалобами на бесплодие или невынашивание беременности. В основную группу были включены женщины с хроническим эндометритом (ХЭ) ($n = 61$) в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $31,02 \pm 5,34$ года). Диагноз хронический эндометрит был выставлен на основании морфологических признаков, выявленных при гистологическом исследовании эндометрия (пайпель-аспирация полости матки с 5-го по 11-й день менструального цикла). Данные признаки были рубрифицированы в соответствии с МКБ-10. Группа сравнения состояла из 38 женщин с репродуктивными нарушениями без ХЭ, сопоставимых в возрастном диапазоне (средний возраст $31,53 \pm 5,96$ глда). В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2013). Данное исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦПЗСРЧ (Выписка из протокола 6.3 от 26.10.2012). Все обследуемые подписывали информированное согласие.

Материалом для исследования являлись мазки из влагалища, носоглотки, а также копропробы. Определяли количество и характер выросших колоний микроорганизмов, соотношение отдельных ассоциаций. Выделяли чистые культуры микроорганизмов, проводили их родовую и видовую идентификацию с использованием коммерческих тест-систем (STREPTOtest, STAPHtest, ENTEROtest фирмы LACHEMA, Чехия), в том числе определяли чувствительность к антибиотикам. Бактериологический анализ содержимого кишечника (качественный и количественный состав) проводили согласно Стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» 91500.11.0004-2003. Проводили идентификацию выделенных культур семейства *Enterobacteriaceae* с помощью общепринятых схем как с использованием классического метода, так и на коммерческих тест-системах: СИБ, НИИЭМ, г. Нижний Новгород; ENTERO test 16 и ENTERO test 24, PLIVA Lachema, Чехия; а также сред Гисса. В результате микробиологического исследования идентифицировались виды микроорганизмов кишечного содержимого и определялось количество микробов. Полученные результаты визуализировали в ультрафиолете и документировали с помощью программы in VCR на трансиллюминаторе UVT 1 Biokom.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Stat Soft Statistica 6.1. (правообладатель лицензии — ФГБНУ НЦПЗСРЧ). С целью классификации количественных данных, оценки качества классификации и последующего выбора наиболее информативных показателей был использован многофакторный дискриминантный анализ [18]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Актуальной задачей данного исследования явился поиск наиболее информативных микробиологических параметров измененного состояния микробиома у женщин с ХЭ и репродуктивными нарушениями. Для этой цели нами в трех биотопах — вагинальном, носоглоточном и кишечном, определялись следующие показатели микробиоценоза: CNS, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Esche-*

richia coli, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus sp. oralis*, *Streptococcus* β-гемолитический, гены патогенности *Enterococcus spp.* — ген поверхностных белков, адгезинов (*asa I*); гены, кодирующие синтез сериновой протеиназы (*sprE*) и желатиназы, отвечающие за проникновение и разрушение тканей, и цитолитина (*cylM*).

Все исследуемые показатели были подвергнуты дискриминантному анализу. С помощью указанного метода определяли информативность признаков, включенных в линейные дискриминантные функции (ЛДФ); коэффициенты линейных классификационных функций (ЛКФ) (таблица) и классификационную матрицу с оценками чувствительности диагностики групп обучающей информации по ЛКФ; коэффициенты канонических ЛДФ, канонические значения по ЛДФ.

В итоге были построены графики по канонической переменной для анализируемых групп. С помощью ЛКФ были рассчитаны линейные классификационные формулы (для отнесения объекта к одной из групп):

$$F_1 = -19,01 + 1,71 \times x_1 - 0,25 \times x_2 + 0,86 \times x_3 - 1,77 \times x_4 + 5,02 \times x_5 + 0,56 \times x_6 + 1,08 \times x_7 - 0,05 \times x_8 + 1,26 \times x_9 + 0,62 \times x_{10}$$

$$F_2 = -15,92 + 1,32 \times x_1 - 0,69 \times x_2 + 1,40 \times x_3 + 0,18 \times x_4 + 4,69 \times x_5 + 0,80 \times x_6 + 0,82 \times x_7 - 0,33 \times x_8 + 0,91 \times x_9 + 0,79 \times x_{10}$$

где F_1 — линейная классификационная формула для отнесения женщин репродуктивного возраста с репродуктивными нарушениями в группу *без ХЭ*,

F_2 — линейная классификационная формула для отнесения женщин репродуктивного возраста с репродуктивными нарушениями в *группу с ХЭ*,

x_1 — *Neisseria spp.* (носоглоточный биотоп), x_2 — *Corynebacterium spp.* (вагинальный биотоп), x_3 — CNS (вагинальный биотоп), x_4 — ген сериновой протеиназы (*Spr E*), x_5 — *Lactobacterium spp.* (вагинальный биотоп), x_6 — *Enterococcus faecalis* (кишечный биотоп), x_7 — *Streptococcus* β-гемолитический (носоглоточный биотоп), x_8 — грибы рода *Candida* (вагинальный биотоп), x_9 — грибы рода *Candida* (кишечный биотоп), x_{10} — *Enterococcus faecalis* (кишечный биотоп).

Таблица

Коэффициенты линейных классификационных функций

Показатели	Группа женщин с репродуктивными нарушениями без ХЭ	Группа женщин с репродуктивными нарушениями с ХЭ
<i>Neisseria spp.</i> (носоглоточный биотоп)	1,7073	1,3163
<i>Corynebacterium spp.</i> (вагинальный биотоп)	-0,2469	-0,6878
CNS (вагинальный биотоп)	0,8607	1,3965
Ген сериновой протеиназы (<i>Spr E</i>) (любой биотоп)	-1,7734	0,1813
<i>Lactobacterium spp.</i> (вагинальный биотоп)	5,0203	4,6832
<i>Enterococcus faecalis</i> (кишечный биотоп)	0,5613	0,7995
<i>Streptococcus</i> β-гемолитический (носоглоточный биотоп)	1,0763	0,8243
Грибы рода <i>Candida</i> (вагинальный биотоп)	-0,0448	-0,3274
Грибы рода <i>Candida</i> (кишечный биотоп)	1,2635	0,9082
<i>Enterococcus faecalis</i> (носоглоточный биотоп)	0,6169	0,7881
Константа	-19,0119	-15,9219

Все переменные являлись информативными параметрами с уровнями значимости от 0,09 (наименее информативный) до 0,000510. Наиболее информативным показателем среди исследуемых являются бактерии рода *Corynebacterium spp.* ($F = 12,45$).

Отнесение пациенток с ХЭ к определенной группе производилось по максимальному значению ЛКФ после расчета по имеющемуся набору переменных. Объект будет относиться к той группе, где максимальный F_i ($i = 1, k$); k — количество групп ($k = 2$).

Для анализа диагностической значимости отобранных параметров и сформированных классификационных уравнений для оценки риска возникновения нарушений микробиома у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями, были определены:

— чувствительность, то есть доля пациенток с положительным результатом среди женщин, больных ХЭ: $a / (a + c) \times 100\% = 86,2\%$;

— специфичность, то есть доля пациенток с отрицательным результатом среди женщин с репродуктивными нарушениями без ХЭ: $d / (b + d) \times 100\% = 54,8\%$;

— диагностическая эффективность классификационных уравнений (точность теста), то есть доля правильных результатов теста в общем количестве полученных результатов: $(a + b) / (a + b + c + d) \times 100\% = 71,4\%$.

Обсуждение

В настоящее время все слизистые оболочки организма человека рассматривают как единую систему, микробиом. Одной из важнейших функций всех слизистых является выполнение ими барьерной функции — предупреждение фиксации и проникновения чужеродных веществ во внутреннюю среду организма. Известно, что колонизационная резистентность слизистых во многом обусловлена иммунореактивностью организма и состоянием нормофлоры, определенной для каждого биотопа [2]. В основе снижения процессов резистентности лежит изменение нормофлоры, которая, в свою очередь, предотвращает заселение определенного тракта патогенными микроорганизмами или избыточное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормофлоры, а также распространение их за пределы данного биотопа [7, 19].

В ходе проведения дискриминантного анализа были выявлены наиболее информативные микробиологические показатели вагинального, носоглоточного и кишечного биотопов. Так, параметры вагинальной микробиоты — *Lactobacterium spp.* — относятся к индигенной микробиоте (нормофлоре), их дефицит или отсутствие, как правило, способствуют преобладанию условно-патогенной микрофлоры; CNS (стафилококки) и грибы рода *Candida* являются этиологическими факторами хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы [1]. Литературные данные о патогенетической значимости *Corynebacterium spp.* в вагинальном биотопе весьма противоречивы. Ряд авторов считают, что в вагинальном биотопе коринебактерии являются автохтонными микроорганизмами и также как и лактобактерии участвуют в поддержании колонизационной резистентности организма [1, 2]. С другой стороны, они находятся в тесной взаимосвязи с условно-патогенными микроорганизмами. Результатом этого является формирование как нормоценоза, так и патоценоза. Подобные изменения экосистемы влагалища могут формировать хорошо структу-

рированную полимикробную биопленку, которая участвует в блокировке воспалительного ответа женского организма, снижении активности иммуноцитов, позволяя, тем самым, бактериям достигать высоких концентраций и увеличивать риск присутствия условно-патогенной микрофлоры и в эндометрии этих женщин [10]. Патологические биопленки обычно способствуют хронизации воспалительных процессов. Высокий процент выделения энтерококков в кишечном биотопе у женщин с ХЭ также может способствовать появлению штаммов с наличием факторов патогенности, способствующих хроническому течению инфекционных процессов [5]. Зафиксированный феномен оппозитного (усиление или подавление) влияния микроорганизмов на биологические свойства других симбионтов получил подтверждение и в отношении энтерококков, и может быть важным для понимания патогенетических особенностей формирования эндогенных инфекций и дисбиозов в разных биотопах организма человека [3, 5, 10]. Так, проведенные исследования по межмикробным взаимодействиям энтерококков с *C. albicans* показали, что *E. faecalis*, выделенные из кишечных биотопов повышают персистентные свойства факторов патогенности у *C. albicans* [5]. Представители носоглоточного биотопа — *Neisseria spp.* — являются нормофлорой, *Streptococcus* β -гемолитический — УПМ, этиологическим агентом воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей [16]. Выявленный у пациенток с хроническим эндометритом ген патогенности энтерококков (серинная протеиназа (sprE)) — способствует проникновению, колонизации и токсическому повреждению тканей, что, вероятно, может являться одним из факторов гистоповреждения ткани эндометрия матки пациенток данной группы.

Таким образом, результаты, полученные нами в исследовании, согласуются с данными ряда авторов относительно наличия тесных взаимосвязей состояния различных биотопов и подразумевают необходимость комплексного подхода в изучении микробиома у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

Заключение

Таким образом, включение микробиологических показателей в уравнения классификационных функций можно рассматривать как дополнительные диагностические критерии, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет включать женщин с репродуктивными нарушениями в группу риска развития нарушений микробиома при хроническом эндометрите с точностью 71,4%. Выявление наиболее информативных показателей микробиома различных биотопов позволяет построить математическую модель, с помощью которой, возможно патогенетически обосновать способы коррекции изменений микробиома у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

Список литературы

1. Wang B., Yao M., Lv L., Ling Z., Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*. 2017; (1): 71-82. DOI: 10.1016/J.ENG.2017.01.008
2. 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 Российской академии медицинских наук*. 2014; 69 (9-10): 27-32.

3. Баткаев Э., Рюмин Д., Бабаев О. Роль условно-патогенной микрофлоры в патогенезе постспецифических изменений урогенитального тракта. *Врач*. 2009; 4: 72-74.

4. Прилепская В.Н., Летуновская А.Б., Донников А.Е. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы). *Гинекология*. 2015; 17(2): 4-13.

5. Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции. *Журнал микробиологии*. 2008; (3): 14-27. Режим доступа: https://medi.ru/info/4967/#cslm_anch Дата обращения: 10.04.2018

6. Данусевич И.Н. Факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 4(92): 111-114.

7. Данусевич И.Н., Иванова Е.И., Михалевиц И.М. Характеристика микробиоценоза генитального тракта и его роль в инициации воспалительного процесса в эндометрии у женщин с репродуктивными нарушениями. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(5-2): 15-20.

8. Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Gnusina S.V., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. The use of integral indicator of oxidative stress in women with diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* 2018; 20(S1): 143-144.

9. Kolesnikova L., Semenova N., Madaeva I., Suturina L., Solodova E., Grebenkina L., Darenskaya M. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas*. 2015; 81 (1): 83-87. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.264

10. Гомболевская Н.А., Муравьева В.В., Марченко Л.А., Анкирская А.С. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2012; 8(1): 40-45.

11. Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А., Сутурина Л.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. *Фундаментальные исследования*. 2013; 9-5: 829-832.

12. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология*. 2014; 16(1): 104-109.

13. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Labygina A.V., Suturina L.V., Dolgikh M.I., Shiphineeva T.I., Darzhayev Z.Yu., Tsyrenov T.B., Rinchindorzhieva M.P. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154(2): 203-205.

14. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Nikitina O.A., Lazareva L.M., Suturina L.V., Danusevich I.N., Druzhinina E.B., Semendyaev A.A. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 162(3): 320-322. DOI: 10.1007/s10517-017-3605-5. DOI: 10.1007/s10517-017-3605-5

15. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е., Данусевич И.Н. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013; 33(4): 77-83.

16. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W., Knight R. The Impact of the gut microbiota on Human Health. An Integrative View. *Cell*. 2012; 148: 1258-1270. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035

17. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Марьянн А.Ю., Михалевиц И.М., Курашова Н.А., Королева Н.В. Дискриминантный анализ как метод определения гестационного процесса у женщин, употребляющих алкоголь в пренатальном периоде, и состояния здоровья их новорожденных. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015; 5(105): 29-34.

18. Михалевиц И.М., Юрьева Т.Н. *Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1): пособие для врачей*. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России, 2015. 44 с.

19. Воропаева Е.А., Аleshkin В.А., Макаров О.В., Афанасьев С.С., Савченко Т.Н., Протопопова Л.А., Несвижский Ю.В., Байракова А.Л., Матвиевская Н.С., Егорова Е.А., Метельская В.А., Гречишников О.Г., Афанасьев М.С., Панурина Р.Л., Хашукоева А.З. Микрофлора биотопа влагалища, ротоглотки и кишечника у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008; 63(2): 6-12.

1. Wang B., Yao M., Lv L., Ling Z., Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*. 2017; (1): 71-82. DOI: 10.1016/J.ENG.2017.01.008

2. Kungurtseva E.A., Popkova S.M., Leshchenko O.Ya. [Interaction of microflora of mucous membranes of open cavities of various biotopes in women as an important factor of their reproductive health]. *Byulleten' Rossijskoi Akademii Medicinskih Nauk [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2014; 69(9-10): 27-32. (In Russian)

3. Batkaev E., Ryumin D., Babaev O. [The role of conditionally pathogenic microbiota in the pathogenesis of post-specific changes in the urogenital tract]. *Vrach [Doctor]*. 2009; (4), 72-74. (In Russian)

4. Prilepskaya V.N., Letunovskaya A.B., Donnikov A.E. [Vaginal microbiocenosis and polymorphism of cytokine genes as a marker of women's health (literature review)]. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2015; 17(2): 4-13. (In Russian)

5. Bondarenko V.M., Suvorov A.N. [Symbiotic enterococci and problems of enterococcal opportunistic infection]. *Zhurnal mikrobiologii [Journal of Microbiology]*. 2008; (3): 14-27. (In Russian) Available at: https://medi.ru/info/4967/#cslm_anch Retrieved: 10.04.2018

6. Danusevich I.N. [Risk factors for the development of chronic endometritis in women with reproductive disorders]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 4(92): 111-114. (In Russian)

7. Danusevich I.N., Ivanova E.I., Mikhalevich I.M. [Characteristics of the microbiocenosis of the genital tract and its role in initiating the inflammatory process in the endometrium in women with reproductive disorders]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(5-2): 15-20. (In Russian)

8. Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Gnusina S.V., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. The use of integral indicator of oxidative stress in women with diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* 2018; 20(S1): 143-144.

9. Kolesnikova L., Semenova N., Madaeva I., Suturina L., Solodova E., Grebenkina L., Darenskaya M. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas*. 2015; 81 (1): 83-87. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.264

10. Gombolevskaya N.A., Muraveva V.V., Marchenko L.A., Ankiirskaya A.S. [Modern possibilities of etiological diagnosis of chronic endometritis]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology]*. 2012; 8(1): 40-45. (In Russian)

11. Kolesnikova L.I., Danusevich I.N., Kurashova N.A., Suturina L.V., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I. [Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in women with chronic endometritis and reproductive disorders.] *Fundamental'nye issledovaniya [Basic research]*. 2013; 9-5: 829-832. (In Russian)

12. Tapil'skaya N.I., Karpeev C.A., Kuznecova I.V. [Chronic endometritis is a subclinical inflammatory disease of the pelvic organs]. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2014; 16(1): 104-109. (In Russian)

13. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Labygina A.V., Suturina L.V., Dolgikh M.I., Shiphineeva T.I., Darzhayev Z.Yu., Tsyrenov T.B., Rinchindorzhieva M.P. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154(2): 203-205.

14. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Nikitina O.A., Lazareva L.M., Suturina L.V., Danusevich I.N., Druzhinina E.B., Semendyaev A.A. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 162(3): 320-322. DOI: 10.1007/s10517-017-3605-5. DOI: 10.1007/s10517-017-3605-5

15. Popkova S.M., Rakova E.B., Hramova E.E., Danusevich I.N. [Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with inflammatory diseases of the lower floor of the genital tract and adolescent girls with ovarian dysfunction]. *Byulleten' Sibirskogo Otdeleniya Rossijskoi Akademii Medicinskih Nauk [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2013; 33(4): 77-83. (In Russian)

16. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W., Knight R. The Impact of the gut microbiota on Human Health. An Integrative View. *Cell*. 2012; 148: 1258-1270. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035

17. Protopopova N.V., Kolesnikova L.I., Maryanyan A.Yu., Mikhalevich I.M., Kurashova N.A., Koroleva N.V. [Discriminant analysis as a method of determining the gestational process in women who consume alcohol in the prenatal period and the state of health of their newborns]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015; 5(105): 29-34. (In Russian)

18. Mikhalevich I.M., Yuryeva T.N. [Discriminant analysis in biomedical research (using the Statistica 6.1 application package. Manual for Physicians)]. Irkutsk: RIO IGMAPO, 2015. 44 pp. (In Russian)

19. Voropaev E.A., Aleshkin V.A., Makarov O.V., Afanas'ev S.S., Savchenko T.N., Protopopova L.A., Nesvizhskii Yu.V., Bayrako-

References

va A.L., Matvievskaia N.S., Egorova E.A., Metel'skaya V.A., Grechishnikova O.G., Afanas'ev M.S., Panurina R.L., Khashukoeva A.Z. [The microflora of the biotope of the vagina, the oropharynx and the intestine in women with the threat of termination of pregnancy in the early sta-

ges.]. *Byulleten' Rossijskoi Akademii Medicinskih Nauk [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2008. 63(2): 6-12. (In Russian)

Сведения об авторах:

Колесникова Любовь Ильинична — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Кунгурцева Екатерина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Даренская Марина Александровна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Иванова Елена Иннокентьевна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией микробиома и микроэкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Лещенко Ольга Ярославна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально значимых инфекций в репродуктологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Михалевич Исай Моисеевич — кандидат геологических наук, доцент кафедры информатики и компьютерных технологий Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Колесников Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; профессор кафедры государственной политики факультета политологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»