

Е.А. Кунгурцева, С.М. Попкова, О.Я. Лещенко

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья

В обзоре представлены современные данные о некоторых особенностях микробиома человека. В последнее время наблюдается рост стертых и первично хронических форм воспалительных заболеваний женских половых органов, при которых клинические проявления разнообразны, а симптомы связаны не столько с изменениями в органах малого таза, сколько с нарушениями в других системах организма, вторично вовлеченных в патологический процесс. В исследованиях последних лет установлена микробиологическая взаимосвязь кишечного, влагалищного и носоглоточного биоценоза в составе микробиома макроорганизма. Так, у женщин с нарушением вагинальной микрофлоры чаще выявляют дисбиоз кишечника и хронические заболевания носоглоточного биотопа, что в свою очередь способствует хронизации воспалительного процесса в органах малого таза, неэффективности лечебных мероприятий, снижению качества жизни и увеличению риска неблагоприятного исхода беременности.

Ключевые слова: микробиом человека, условно-патогенная микрофлора, вагинальный; кишечный, носоглоточный микробиоценоз; женщины репродуктивного возраста, воспалительные заболевания репродуктивного тракта.
(Вестник РАМН. 2014; 9–10: 27–32)

27

Понятие микробиома человека

Микробиом человека, центральным органом которого являются пристеночные эпителиальные биопленки, несомненно, оказывает влияние на здоровье макроорганизма (человека) и является его самостоятельным органом [1]. В последнее время достаточно много внимания уделяют исследованиям микробиома как самостоятельного органа человеческого организма.

Пятилетняя работа консорциума 200 американских ученых из 80 мультидисциплинарных исследовательских институтов в рамках проекта Национального института здоровья (НИН) «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), целью которого было охарактеризо-

вать все микроорганизмы биологической системы человека, обошлась НИН в 173 млн долларов США [2]. Чтобы получить представление о микробиоме человека, соответствующем физиологической норме, участники проекта собрали образцы тканей из 15 локусов на теле 129 мужчин и из 18 — у 113 женщин. Все добровольцы (взрослые люди в возрасте от 18 до 40 лет, проживающие в Хьюстоне и Сент-Луисе), предоставившие свой биологический материал, были предварительно обследованы и признаны здоровыми. У каждого из них исследовали образцы слизистой оболочки с внутренней стороны щеки, носа, кожи за ухом, локтевого сгиба, а также фекалии. Генетический анализ собранного материала показал, что в организме человека сожительствует более 10 тыс. ви-

Е.А. Kungurtseva, S.M. Popkova, O.Ya. Leschenko

Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Reciprocal Formation of Mucosal Microflora of Open Cavities of Different Habitats in Women as an Important Factor of Their Reproductive Health

This review presents the current data on the human microbiome. In recent increase of erased and primary chronic forms of inflammatory diseases of the female genital organs is observed, in which the clinical manifestations are varied, but the symptoms are not so much related with the changes in the pelvic organs, but with abnormalities in other body systems, secondarily involved in the pathological process. Recent research proved mutual influence of intestinal, vaginal and nasopharyngeal biocenosis. Women with vaginal microbiota disorders often revealed intestinal dysbiosis and chronic diseases of ENT (Ear Nose Throat) organs, which in turn contributes to chronic inflammatory process of pelvic organs, failure of therapeutic interventions, reduced quality of life and increased risk of adverse pregnancy outcomes.

Key words: a human microbioma, a opportunistic microflora, vaginal, intestinal, nasopharyngeal mikrobiocenosis, women of the reproductive age, inflammatory diseases of the reproductive path.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 27–32)

дов различных микроорганизмов. Авторы исследования показали, что геном человека определяют 22 тыс. генов, кодирующих белки для обслуживания метаболизма, в то время как микробиом поставляет около 8 млн уникальных кодирующих генов. Около 95% бактерий микробиома относят к видам, населяющим ротовую полость. Вызывают интерес индивидуальные вариации типов бактерий у здоровых людей и их влияние на возможное развитие болезней [2].

Слизистые оболочки различных биотопов организма человека выполняют барьерную функцию — предотвращают фиксацию и проникновения чужеродных веществ и микроорганизмов во внутреннюю среду организма. Колонизационная резистентность слизистых оболочек обусловлена иммунологической реактивностью организма хозяина и состоянием нормофлоры, определенной для каждого биотопа [3–5]. В основе снижения колонизационной резистентности лежит нарушение микрофлоры (нормофлоры), которая предотвращает заселение определенного тракта патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микроценоза, и распространение их за пределы экологической ниши [6, 7].

28

Значимость инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов определена прежде всего тем, что эти болезни затрагивают органы и ткани, ответственные за генеративную функцию. Около половины нарушений микробного баланса влагалища протекает бессимптомно: чаще всего они оказываются невыявленными и, следовательно, остаются без лечения [8]. Исследования последних лет показали, что биотопы открытых полостей человека взаимосвязаны между собой, однако механизмы кооперативного взаимодействия микроорганизмов и хозяина, обеспечивающие колонизационную резистентность биотопов слизистых оболочек, до настоящего времени выяснены не полностью и активно изучаются [9].

Актуальным представляется одновременное исследование микрoэкологических характеристик микробиоты слизистых оболочек различных биотопов (респираторного, урогенитального и кишечного) у женщин репродуктивного возраста при воспалительных заболеваниях половой системы, что позволит прогнозировать патологический процесс [9, 10].

Взаимовлияние различных биотопов и роль гастроинтестинальной микрофлоры в микробиоме человека

Среди всех биотопов микробиома человека (назофарингеального, урогенитального, гастроинтестинального и кожного) по количеству и качеству расположения симбиотной микрофлоры ключевую роль играет микробиом толстого кишечника [11]. У взрослого человека состав кишечной микрофлоры индивидуален и уникален, масса микробиоты желудочно-кишечного тракта взрослого человека достигает 3,0 кг. Особенность микрофлоры каждого человека позволяет рассматривать ее как своеобразные отпечатки пальцев [12]. Уже в начале XX в. И.И. Мечников сравнивал микробиоту кишечника с функцией печени и предлагал рассматривать ее в качестве отдельного органа [13]. Установлено, что общая численность клеток интестинальной микрофлоры взрослых людей в среднем составляет 10^{13} – 10^{15} КОЕ/г, что в 10 раз превышает количество собственных клеток

организма. Значительная часть (более 60%) микрофлоры заселяет различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [14]. Эта огромная масса микроорганизмов представлена более чем 1 тыс. видов, число генов которых на 3 порядка выше числа собственных генов организма человека. В научных публикациях приводятся сведения о значительном варьировании филомонов, характеризующих микробиом (15 000–36 000) [15]. Взаимонаправленные связи между кишечником и мозгом осуществляются посредством эндокринной, нервной, иммунной системы и неспецифического природного иммунитета. Кишечная микрофлора как активный участник кишечно-мозговой оси не только оказывает влияние на функцию кишечного тракта, но также стимулирует развитие центральной нервной системы в перинатальном периоде и, взаимодействуя с высшими нервными центрами, способствует депрессии, когнитивным расстройствам при патологии. Особая роль принадлежит микроглии кишечника. Помимо механической (защитной) и трофической роли кишечных нейронов глия также осуществляет нейротрансмиссивную, иммунологическую, барьерную и моторную функции. Установлена связь между активностью микробиоты и функциональными особенностями нервной системы [16, 17]. Мозг способен «узнавать» о внедрении патогенных микробов в ЖКТ и отвечать неспецифическими сигналами, такими как тревога и беспокойство [18].

Роль кишечной микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний кишечника стала очевидной благодаря результатам многочисленных исследований последнего десятилетия [16–21]. Изменение состава кишечной флоры способно спровоцировать симптомы раздраженного кишечника. В фекальных образцах таких пациентов было завышено количество *Veillonella* и *Lactobacillus* по сравнению со здоровыми волонтерами. Кроме того, у них был превышен уровень уксусной и пропионовой кислоты, концентрация которых коррелировала со степенью тяжестью болезни, нарушением качества жизни и проявлением негативных эмоций, в т.ч. депрессии [22]. Относительно недавно кишечную микрофлору, в особенности бактерии толстой кишки, стали рассматривать как основную детерминанту здоровья и нездоровья человека. Имеются доказательства того, что изменение взаимосвязи между составом кишечной микробиоты и организмом человека сопровождается развитием аллергических и иммунопатологических состояний, а также ряда заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженной кишки, различные виды рака [23]. Гастроинтестинальный тракт играет важную роль в микробиоме человека, в т.ч. нельзя забывать о слизистой оболочке полости рта, участвующей в формировании иммунорезистентности всего организма [11].

Особенности микробиоценоза репродуктивного тракта женщин

Вместе с тем и микробиоценоз репродуктивного тракта женщин представляет собой сложную систему, в состав которой входят микроорганизмы практически всех таксонов, выполняющие важные специфические функции в норме и патологии. Функционирование этой системы обеспечивается взаимодействием между макроорганизмом и представителями микрофлоры, которая призвана поддерживать физиологическое равновесие в урогенитальном тракте и обеспечивать профилактику патологических процессов [5, 7, 24]. Роль микрофлоры влагалища

в функционировании макроорганизма следует рассматривать гораздо шире, чем просто индикатор состояния влагалища [25]. Стабильность индигенной (нормальной) микрофлоры влагалища поддерживается иммунной системой вагинальной стенки, на который влияют такие факторы, как инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза и ЖКТ, антибиотикотерапия, дисбактериоз кишечника и др. [26]. Концентрация лакто- и бифидобактерий снижается, в связи с чем изменяется баланс остальной микробиоты: более чем в 1000 раз (до 10^8 – 10^{13} КОЕ/ мл влагалищного секрета) увеличивается популяционная плотность других микроорганизмов (как типичных для данного биотопа, так и для других биотопов), снижается естественная защитная функция влагалища, создавая реальную угрозу возникновения острых воспалительных заболеваний матки и придатков [24, 27]. Проведенные нами исследования показали высокий уровень индикации клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в вагинальном биотопе у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями гениталий на фоне резко выраженного дефицита бифидобактерий и лактобацилл (от 64 до 90% лиц) и высокого содержания УПМ (85%) в кишечном биотопе [28].

Сапрофитные микроорганизмы (дрожжи, молочнокислые бактерии) и УПМ (кишечная палочка, протеи, стрептококки, стафилококки и др.) легко проникают во влагалище при выраженном дисбактериозе кишечника, например обусловленном антибиотикотерапией, которая увеличивает проницаемость кишечной стенки, облегчает проникновение УПМ в кровяное русло и внутренние органы [29–31]. В современных исследованиях рассматривают УПМ, в частности облигатные неспорообразующие анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* и др.), как основной этиологический фактор развития воспалительного процесса генитального тракта и его суперинфицирования [25].

Результаты собственных исследований

В последнее десятилетие заметно возрос интерес исследователей к этиологической роли двух видов энтерококков — *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* — как нозокомиальных патогенов: при снижении резистентности организма они являются маркерами серьезных гнойно-воспалительных заболеваний. В гомогенате эндометрия среди УПМ чаще выявляется *E. faecalis* (17,6%). Одним из возбудителей воспалений мочевыводящих путей также является фекальный энтерококк, на долю которого приходится до 18% (в зависимости от типа заболевания) всех обнаруженных при бактериурии патогенных микроорганизмов [32]. В патогенезе развития дисбиоза важную роль играют не только количественные и качественные изменения микрофлоры, но и «патогенный потенциал» микроорганизмов. Нами проведен анализ генотипового разнообразия энтерококков (являющихся резервуаром генетических детерминант резистентности к антимикробным препаратам) и детекция в геноме этих микроорганизмов генов патогенности в аутоштаммах, выделенных из разных биотопов людей, проживающих в Иркутске [33]. Исследуемая популяция энтерококков, собранная из разных биотопов людей, характеризовалась большим удельным весом *E. faecium* (23%) по сравнению с *E. faecalis* (8,5%). Ассоциация этих видов встречалась в 16,7% случаев. Ген патогенности *asa1*, кодирующий адгезины, встречался чаще (10,8%), чем ген *cytA*,

кодирующий цитолизина (6,4%). Их ассоциация выявлялась в 5,4% образцов. Изучаемые гены патогенности в 3 раза чаще выявлялись в *E. faecium* и *E. faecalis* по сравнению с остальными, неидентифицируемыми нами видами энтерококков, подтверждая известные данные о большем потенциале патогенности у этих видов. Генотиповая структура энтерококков для каждого биотопа имела оригинальные отличия: наиболее полный спектр видов и их ассоциаций отмечался в кишечном микробиоценозе, наиболее бедный — в вагинальном. Однако при отсутствии двух генетически определяемых нами видов наличие какого-либо представителя генов патогенности идентифицировалось в каждом образце посева (мазке). Из носоглоточного биоценоза выделялись штаммы только *E. faecium* (85%) или только *E. faecalis* (11%). Неидентифицируемых до вида штаммов энтерококков в носоглотке выявлено не было. Удельный вес генов патогенности был выше в штаммах энтерококков, выделенных из носоглотки [33], слизистая оболочка которой играет важную роль в микробиоме человека и участвует в формировании колонизационной резистентности всего организма [11]. Данные о наличии в вагинальном биотопе генов патогенности в неидентифицируемых нами видах энтерококков согласовывались с результатами генетического анализа штаммов из копрологических образцов, где в 30% случаев также определялись аналогичные виды, в каждом из которых присутствовали исследуемые гены патогенности. Таким образом, прослеживалась взаимосвязь двух тесно связанных микробиоценозов — кишечного и вагинального. Подтверждением данного наблюдения могут быть исследования, в которых отмечают, что микрoэкологический дисбаланс вагинального биотопа следует за таковым интестинального [33].

Дисбиоз репродуктивного тракта

В ряде отечественных работ влагалищный дисбиоз рассматривают как потенциальный патогенетический кофактор цервикального рака [34, 35]. По данным разных авторов, актуальность проблемы оппортунистических вульвовагинальных инфекций определяется их распространенностью (80%) среди всех генитальных воспалительных заболеваний [36, 37]. Вагиниты у женщин репродуктивного возраста обусловлены наличием бактериального инфицирования (40–50% случаев) [38]. Нарушения микробной экологии влагалища сопровождаются изменениями микробного гомеостаза ротоглоточного и кишечного биоценозов. У женщин с бактериальным вагинозом в пищеварительном тракте снижается концентрация лактобактерий. Следовательно, при лечении бактериального вагиноза необходима обязательная адекватная коррекция и микробиоценоза пищеварительного тракта [14]. В значительном числе наблюдений (10–46%) неспецифические вульвовагиниты обусловлены колонизацией вульвы и влагалища представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*). Этому способствуют анатомо-физиологические особенности женского организма, несоблюдение правил личной гигиены, паразитарные и другие заболевания ЖКТ [36]. Известно, что вегетация УПМ (чаще *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., колиформные бактерии) значительно повышает риск возникновения гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), приводящих к развитию хориоамнионита, интраамниальной инфекции, послеродового эндометрита, послеоперационных

воспалительных осложнений [36, 38, 39]. Пациентки с диагнозом ВЗОМТ в 10 раз чаще, чем здоровые женщины, страдают хроническим болевым синдромом, у них в 6 раз чаще диагностируют эндометриоз, их в 10 раз чаще оперируют по поводу внематочной беременности, и им в 8 раз чаще производится удаление матки [25]. Предрасполагающим фактором возникновения восходящей инфекции репродуктивного тракта является также дисбиоз влагалища. Установлена сильная прямая парциальная связь между изменениями вагинальной микрофлоры и выявлением УПМ в биоптате эндометрия. По данным зарубежных авторов, в большинстве случаев инфицирование эндометрия происходит на фоне изменения вагинальной микрофлоры [38]. Основным пусковым моментом развития острых ВЗОМТ является инвазия микроорганизмов вверх по репродуктивному тракту. Восходящий путь инфекции является преобладающим в генезе ВЗОМТ, что особенно характерно при активной вегетации стафилококков и стрептококков [40]. Воспалительный процесс может развиваться и в результате активизации нормальной эндогенной флоры влагалища, например при ослаблении местного иммунитета или изменениях в эндокринной системе (роды, аборт) [22].

У большинства пациенток с внутриматочной патологией (92,6%) отмечали наличие экстрагенитальной патологии: заболевания ЖКТ и дисбактериоз кишечника — у 68,5%, хронический гастрит — у 37,8%, хронический колит — у 10,8%, язвенная болезнь желудка — у 5,4%, хроническая воспалительная патология органов мочевыделительной системы — у 24,1%, в т.ч. хронический пиелонефрит — у 18,6%, хронический цистит — у 6% [41]. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют не только о наличии взаимосвязей микробиологических параметров в системах кишечная микрофлора — микрофлора мочевыделительной системы — микрофлора биотопов репродуктивного тракта (влагалище, цервикальный канал), но и о связи ряда клинико-лабораторных параметров, таких как лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, повышение активности в сыворотке крови ферментов АлТ и АсТ, что отражает взаимоотношения указанных биоценозов между собой и ответную реакцию макроорганизма на имеющиеся микробиологические нарушения [42].

Пристальное внимание в современных исследованиях уделяют проблеме «омоложения» заболеваемости ВЗОМТ. Из общего числа пациенток 70% составляют женщины младше 25 лет, 75% — нерожавшие [43]. В России каждые 5 лет число женщин, способных родить ребенка, снижается на 20% [44].

Установлено, что наряду с типичными представителями вагинальной микрофлоры, в ее составе обнаруживается микрофлора, несвойственная для данной экологической ниши. Так, *Bacteroides fragilis* являются представителями микрофлоры кишечника и участвуют в развитии воспалительных заболеваний пищеварительного тракта. Появление данной микрофлоры вновь свидетельствует о транслокации микроорганизмов из одного биотопа в другой на фоне сниженной колонизационной резистентности слизистых оболочек у женщин с воспалительными заболеваниями репродуктивного тракта [45]. Имеются данные о том, что при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт, при этом у большинства пациенток вагинальные и кишечные штаммы идентичны [46]. Сочетание дисбиоза влагалища с дисбактериозом кишечника встречается в 71% случаев [28, 47].

Тесная анатомическая и функциональная взаимосвязь половой и мочевыделительной систем является основой частого сочетания нефрологических, урологических и гинекологических заболеваний. Клинические проявления воспалительных процессов внутренних половых органов разнообразны, при этом некоторые симптомы связаны не столько с изменениями в органах малого таза, сколько с нарушениями в эндокринной, иммунологической, сердечно-сосудистой, нервной и других системах организма, вторично вовлеченных в патологический процесс. Нередко больные с воспалительными заболеваниями гениталий обращаются за помощью к врачам общей практики, хирургам, урологам и др. [48–50].

Жалобы пациенток с ВЗОМТ типичны и укладываются в следующие 7 групп: бели, боли, нарушения менструальной функции, нарушения репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности), сексуальные расстройства, расстройства функции мочевой системы и кишечника, сопутствующие общие расстройства [51–53]. Влагалищные бели встречаются довольно часто, причинами их возникновения являются наличие дисбиоза влагалища, местной инфекции, а также затяжные заболевания соседних органов, которые могут обусловить вторичные поражения влагалища [48, 49].

Расстройства мочевыделительной функции и функции кишечника, возникающие при различной гинекологической патологии, следует дифференцировать с рядом соматических заболеваний. Так, боли и рези при мочеиспускании могут быть симптомами уретритов, циститов. ВЗОМТ часто сопровождаются расстройствами со стороны кишечника. Например, диарея наблюдается при перитонитах, пельвиоперитонитах, при прорывах тубоовариальных абсцессов в сигмовидную и прямую кишку [54, 55].

Особенности биоценоза у беременных

Масштабные исследования, проведенные в Западной Европе, показали достаточно высокую распространенность бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных: 20 и 35%, соответственно [36, 56]. В США доля бактериального вагиноза составляет до 50% всех вульвовагинитов [42]. Уже доказанным является факт зависимости между наличием бактериального вагиноза и преждевременными родами, преждевременным излитием околоплодных вод [57–59]. Кишечная микрофлора запускает формирование иммунных и физиологических механизмов в перинатальном периоде и оказывает влияние на эти процессы в течение всей жизни [60]. Доказано, что обострение хронического пиелонефрита или наличие гестационного пиелонефрита у матерей ассоциируется с хронической внутриутробной гипоксией мозга плода и является фактором высокого риска раннего манифестирования нефропатий у детей. У новорожденных от матерей с пиелонефритом зарегистрирован высокий уровень сывороточного иммуноглобулина М, что свидетельствует о внутриутробном инфицировании [61]. Гастроэнтерологические симптомы угрозы прерывания беременности на ранних сроках (тошнота, рвота, слабость) находятся в прямой зависимости от степени микробиологических нарушений ротоглотки (слюны) и кишечника [9]. Выраженный дисбиоз кишечника и полости рта, как правило, не учитываемый акушерами-гинекологами, может стать причиной не только патологического течения беременности и родов, но и нарушения формирования кишечного биоценоза новорожденных [62]. В основе профилактики

дисбиоза во время беременности должно лежать соблюдение тщательной интимной гигиены с использованием специальных средств, регулярная смена гигиенических прокладок, отказ от спринцеваний. Завершающим этапом по восстановлению нормоценоза влагалища является восстановление рН в пределах 4,0–4,5 как с помощью лекарственных препаратов [63], так и с практически неоспоримой в настоящее время тактики применения про-, пре- и симбиотических препаратов [64].

Заключение

Таким образом, эффективная коррекция нарушений микроэкологического статуса влагалища у женщин ре-

продуктивного возраста вне и во время беременности должна сопровождаться адекватной и своевременной коррекцией одновременно в кишечном и носоглоточном биотопе, что позволит сократить частоту рецидивов заболеваний, уменьшить риск хронизации воспалительного процесса и развития осложнений (в т.ч. репродуктивных), а также снизить материальные затраты и сократить сроки лечения таких пациентов [16, 28].

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронин К.В., Чуйко В.И., Сааданхл Б. Бактериальный вагиноз беременных: проблемы и решения. *Украина*. 2011; 16 (4): 97–106.
2. URL: www.GenomeWeb/ <http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/06/14/microbiome/> (Дата обращения: 14.06.2012).
3. Афанасьев С.С., Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Рубальский О.В., Ермолаев Д.О. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных. *М.: Триада-Х*. 2005. 767 с.
4. Иммунологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. Под ред. Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева. *М.: Медицина*. 2002. 608 с.
5. Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9: 313–323.
6. Медведев Б.И., Казачкова Э.А., Казаков Е.Л. Особенности местного иммунитета при ассоциированных с хламидиями хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза женщин. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2000; 2: 89–92.
7. 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.
8. Лещенко О.Я. Репродуктивный потенциал женского населения. *Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG*. 2012. 348 с.
9. Воропаев Е.А., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Макаров О.В., Савченко Т.Н. Микрофлора биотопа влагалища, ротоглотки и кишечника у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках. *Вестник РАМН*. 2008; 2: 6–12.
10. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Кичигина Е.Л. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта. Мат-лы Международного междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни». *М.: Status Praesens*. 2012. 112 с.
11. Междисциплинарный подход в лечении патологии слизистых оболочек у женщин. *Новости медицины и фармации*. 2013; 1 (2): 442–443.
12. Булатова Е.М., Богданова Н.М. Кишечная микрофлора — один из факторов формирования здоровья человека. *Медицинский совет*. 2013; 1: 30–33.
13. Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М. Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии. *Верхневолжский мед. журн.* 2012; 11 (1): 16.
14. Осацкая О.А., Яговкина Н.В., Дворянский С.А. Состояние микробиоты пищеварительного тракта при бактериальном вагинозе. *Научные ведомости Белгородского гос. ун-та*. 2012; 18 (10): 53–61.
15. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации. *Журн. микробиол.* 2010; 1: 92–100.
16. Ko J.S. The Intestinal Microbiota and Human Disease. *Korean J. Gastroenterol.* 2013; 62 (2): 85–91.
17. Huertas M.J., Michán C. Gut microbiota: in sickness and in health. *Microb. Biotechnology*. 2014; 7 (2): 88–89.
18. Kumar P., Hans C., Bhatia M.S. Gut flora and psychological behaviour: the clinical correlation. *Delhi Psychiatry J.* 2013; 16 (2): 391–399.
19. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F. et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.* 2011; 2: 94–108.
20. Lakhan S.E., Kirchgessner A. Neuroinflammation in inflammatory bowel disease. *J. Neuroinflammation*. 2010; 7: 37.
21. Lee K.J., Tack J. Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22 (5): 493–498.
22. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Распознавание комменсальной микрофлоры распознающими рецепторами в физиологии и патологии человека. *Журн. микробиол.* 2012; 3: 82–89.
23. Amirian E.S., Petrosino J.F., Ajami N.J. Potential role of gastrointestinal microbiota composition in prostate cancer risk. *Infect. Agents & Cancer*. 2013; 8: 42.
24. Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И.Н., Попкова С.М., Шабанова Н.М., Немченко У.М., Джиоев Ю.П. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции. *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 2 (90): 197–201.
25. Глухова Е.В., Шаховская И.Н. Микробиологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта при эндометрите. *Тольяттинский мед. консилиум*. 2008; 1 (2): 38–44.
26. Лещенко О.Я. Распространенность заболеваний, существенно влияющих на репродуктивный потенциал населения Иркутской области. *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН*. 2010; 6 (76). Ч. 2: 121–125.
27. Мясоедова С.С., Леванова Л.А., Подонина Н.М. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний репродуктивного тракта женщин. *Медицина в Кузбассе*. 2010; 1: 17–19.
28. 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. *Бюлл. СО РАМН*. 2013; 33 (4): 77–83.
29. Ternak G. Antibiotics in the environment: the possible inadvertent effect on human morbidity & mortality. *Microbial Pathogens & Strategies for Combating Them: Science, Technology & Education*. 2013; 3: 1455–1460.
30. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008; 6: 280.

31. Ubeda C., Pamer E.G. Antibiotics, microbiota and immune defense. *Trends in Immunol.* 2012; 33: 459–466.
32. Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции. *М.* 2007. 30 с.
33. Попкова С.М., Волокитина А.С., Джигоев Ю.П., Козлова Л.С., Немченко У.М., Ракова Е.Б., Шабанова Н.М., Иванова Е.И., Медведева П.А., Пилуева А.И., Ламсков Е.Г., Куркутова П.М., Саловарова В.П., Юринова Г.В., Приставка А.А. Характеристика генов патогенности и геновидовой структуры бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из разных биотопов у жителей г. Иркутска. *Известия Иркутского гос. ун-та.* 2011; 4 (1): 14–24.
34. Рахматулина М.Р., Шаталова А.Ю. Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2009; 3: 38–42.
35. Попова Н.В., Лещенко О.Я., Сутурина Л.В. Результаты активного выявления генитального туберкулеза при женском бесплодии. *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* 2012; 3 (85). Ч. 1: 104.
36. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. *М.: ГЭОТАР-Медиа.* 2008. 188 с.
37. Кира Е.Ф. Комбинированная терапия инфекционных заболеваний женских половых органов. *Гинекология.* 2010; 12 (1): 26–29.
38. Гомболевская Н.А., Муравьева В.В., Марченко Л.А. и др. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология.* 2012; 8 (1): 40–45.
39. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Обоснование выбора метода прерывания нежелательной беременности у пациенток группы высокого риска послеабортных воспалительных осложнений. *Пробл. репродукции.* 2006; 2: 163.
40. Нестерова И.М., Тотолян А.А. Иммунокорригирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы. *Практ. пос. для врачей. СПб.* 2007. 56 с.
41. Меззе Х., Падроль М.М., Олина А.А. Опыт применения бактериофага для лечения хронических эндометритов. *Мат-лы 1-й Всероссийской науч.-практ. конф. Пермь.* 2002. С. 248–250.
42. Гриценко В.А., Симонов А.А., Константинова О.Д. и др. Клиническая характеристика и микрoэкологический статус кишечника и репродуктивного тракта женщин с внутриматочной патологией до и после гистероскопии. *Уральский мед. журн.* 2010; 3: 95–102.
43. Наумов И.А. Воспалительные заболевания женских половых органов. Современные перинатальные технологии в укреплении репродуктивного здоровья пациенток. Монография. *Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH end Co. KG.* 2011. С. 18–21.
44. Торубаров С.Ф. Медико-социальная характеристика и прогнозирование репродуктивного здоровья молодых женщин на современном этапе. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2013; 5 (33): 7.
45. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. Бактериальный вагиноз. Информационно-методическое письмо. *М.* 2005. 20 с.
46. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность. *Гинекология.* 2013; 15 (4): 4–9.
47. Синчихина С.П., Черникина О.Г., Мамиев О.Б. Современные аспекты бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология.* 2013; 8: 19–24.
48. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии: практ. рук-во. *М.: Литтлеппа.* 2009. 296 с.
49. Рис М., Хоуп С., Охлер М. К., Мур Дж., Кроуфорд П. Диагностика и лечение в гинекологии. Проблемный подход. Пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской. *М.: ГЭОТАР-Медиа.* 2010. 320 с.
50. Sweet R.L. Treatment strategies for pelvic inflammatory disease. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2009; 10 (5): 823–837.
51. Юрасов И.В., Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А. Клинические проявления и дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний органов малого таза. *Дальневосточный мед. журн.* 2013; 4: 92–95.
52. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология. Клинические лекции. 3-е изд. Доп. *М.: МЕДпресс-информ.* 2006. 736 с.
53. Sweet R.L., Weisenfeld H.S. Pelvic inflammatory disease. *London: Taylor & Francis.* 2006. 173 p.
54. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Нац. рук-во. *М.: ГЭОТАР-Медиа.* 2007. 1200 с.
55. Кулакова В.И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. *М.: ГЭОТАР-Медиа.* 2005. 616 с.
56. Witkin S.S., Linhares I.M., Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best. Pract. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007; 21 (3): 347–354.
57. Дмитриев Г.А. Бактериальный вагиноз. *М.: БИНОМ.* 2008. 192 с.
58. Карапетян Т.Е. Лечение бактериального вагиноза в I триместре беременности. *Акушерство и гинекология.* 2008; 5: 49–52.
59. Черезова Ю.М. Исходы беременности у женщин в зависимости от биоценоза влагалища в различные сроки гестации. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2012; 1 (2): 171–173.
60. Neufeld K.M., Kang N., Bienstock J., Foster J.A. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 23 (3): 255–264.
61. Кадимова Ш.Г. Оценка функционального состояния плода у матерей с хроническим пиелонефритом. *Вестник РАМН.* 2013; 12: 80–82.
62. Савченко Т.Н. Микробиологические аспекты и факторы противомикробной защиты в генезе невынашивания беременности в I триместре. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. *М.* 2008. 46 с.
63. Уварова Е.В. Применение комбинированной и местной терапии бактериального вагиноза препаратами трихопол и клиндамицин у девочек и девушек. *Акушерство и гинекология.* 2009; 5: 58–62.
64. Riscuta G. Probiotics and Cancer Prevention as a Part of the Healthy Microbiome. *J. Prob. Health.* 2013; 1: 3.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кунгурцева Екатерина Александровна, младший научный сотрудник лаборатории микрoэкологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Адрес: 664025, Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 3, **тел.:** +7 (3952)33-34-41, **e-mail:** ekaterina_kozlova_84@bk.ru

Попкова София Марковна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией микрoэкологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Адрес: 664025, Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 3, **тел.:** +7 (3952)33-34-41, **e-mail:** smpopkova@gmail.com

Лещенко Ольга Ярославна, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально значимых инфекций в репродуктологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, **тел.:** +7 (3952) 20-76-32, **e-mail:** loyairk@mail.ru