

© СМЕТАНКИНА А.В., ЕНЬКОВА Е.В., ОБЕРНИХИН К.И., ЕНЬКОВА В.В., КАСЫМОВ Н.О., ИГНАТОВА Ю.С., ОРЛОВА А.В.

УДК 618.15

DOI: 10.20333/25000136-2024-3-69-76

Оценка состояния влагалищного микробиома в перименопаузе

А.В. Сметанкина, Е.В. Енькова, К.И. Обернихин, В.В. Енькова, Н.О. Касымов, Ю.С. Игнатова, А.В. Орлова
Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж 394036, Российская Федерация

Цель исследования. Провести качественную и количественную оценку состояния микробиома влагалища у женщин в период перименопаузы.
Материал и методы. В исследование было включено 60 женщин, которые в последующем были распределены на 2 группы сравнения. 1 группа (основная) – небеременные женщины возрастного диапазона 45 лет и старше. 2 группа (контроль) – небеременные женщины возрастного диапазона 18-44 лет, имеющие регулярные менструации. Всем женщинам, включенным в исследование, было проведено стандартное гинекологическое обследование, регламентированное приказом №1130 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». В исследованиях пациенток были проведены: сбор анамнеза (общесоматический, акушерско-гинекологический, социальный), гинекологический осмотр (оценка состояния наружных и внутренних половых органов с забором мазков на цитологию), подсчет индекса вагинального здоровья (G.Brachman, 1994), рН-метрия влагалищного отделяемого, качественная и количественная микробиологическая оценка микробных сообществ влагалища. Всем пациенткам в рамках настоящего исследования было проведено комплексное лабораторное исследование с оценкой гормонального профиля и биохимических показателей.

Результаты. Полученные данные комплексной оценки состояния микробиома влагалища и гормонального профиля подтверждают эстроген-ассоциированное снижение уровня лактобацилл и смещение кислотно-щелочного равновесия влагалищной среды. Таким образом, рациональный подход в грамотном подборе и назначении препаратов эстрогена позволит улучшить микрoэкологические показатели состояния репродуктивного тракта у женщин в период перименопаузы.

Заключение. Женщины перименопаузального периода формируют собой группу повышенного риска дисбиотических нарушений влагалища, что, в свою очередь, снижает местный локальный ответ и повышает риски воспалительных заболеваний репродуктивного тракта. Проблема ранней диагностики и профилактики дисбиотических нарушений в перименопаузальном периоде остается актуальной и требует детального междисциплинарного изучения.

Ключевые слова: гинекология, перименопауза, гормональный профиль, микробиом влагалища, дисбиоз, эстроген.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Сметанкина АВ, Енькова ЕВ, Обернихин КИ, Енькова ВВ, Касымов НО, Игнатова ЮС, Орлова АВ. Оценка состояния влагалищного микробиома в перименопаузе. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(3):69-76. DOI: 10.20333/25000136-2024-3-69-76

Assessment of the state of the vaginal microbiome in perimenopause

A.V. Smetankina, E.V. Enkova, K.I. Obernikhin, V.V. Enkova, N.O. Kasymov, Y.S. Ignatova, A.V. Orlova
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh 394036, Russian Federation

The aim of the research. to carry out a qualitative and quantitative assessment of the state of the vaginal microbiome in perimenopausal women.

Material and methods. The study included 60 women, who were subsequently divided into 2 comparison groups. Group 1 (main): non-pregnant women in the age range of 45 years and older. Group 2 (control): non-pregnant women in the age range of 18-44 years who have regular menstruation. All women included in the study underwent a standard gynaecological examination, regulated by Order No. 1130 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 10/20/2020 "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology". The patient's examination included: medical history (general somatic, obstetric-gynaecological, social), gynaecological examination (assessment of the condition of external and internal genitalia with sampling of smears for cytology), calculation of the index of vaginal health (G. Brachman, 1994), pH-metry of vaginal discharge, qualitative and quantitative microbiological assessment of microbial communities of the vagina. In the framework of this study, all patients underwent a comprehensive laboratory study with an assessment of their hormonal profile and biochemical parameters.

Results. The data obtained from a comprehensive assessment of the state of the vaginal microbiome and hormonal profile confirm the oestrogen-associated decrease in the level of lactobacilli and a shift in the acid-base balance of the vaginal environment. Thus, a rational approach to competent selection and administration of oestrogen preparations will improve the microecological indicators of the reproductive tract in women during perimenopause.

Conclusion. Perimenopausal women form a group of increased risk of vaginal dysbiotic disorders, which, in turn, reduces the local response and increases the risks of inflammatory diseases of the reproductive tract. The problem of early diagnosis and prevention of dysbiotic disorders in the perimenopausal period remains relevant and requires detailed interdisciplinary research.

Key words: gynaecology, perimenopause, hormonal profile, vaginal microbiome, dysbiosis, oestrogen.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Smetankina AV, Enkova EV, Obernikhin KI, Enkova VV, Kasymov NO, Ignatova YS, Orlova AV. Assessment of the state of the vaginal microbiome in perimenopause. *Siberian Medical Review.* 2024;(3):69-76. DOI: 10.20333/25000136-2024-3-69-76

Введение

Микробиом – комплексная система человеческого организма, представляющая собой совокупность бактерий, архей, простейших, грибов и вирусов. Как уже известно, вышеуказанные таксоны микроорганизмов во влагалище обеспечивают регуляцию тканевого метаболизма и поддержание целостности эпителия слизистой оболочки кишечника, а в случае нарушения баланса в микроэкосистеме повышается риск развития воспалительных заболеваний [1, 2]. Влагалищная микрофлора играет первостепенную роль в реализации функций репродуктивной системы и обеспечения антимикробной и противовирусной защиты. Наряду с нарастающим в последние годы интересом к микробиоте влагалища, активно развиваются методики микробиологической диагностики, позволяющие на основе секвенирования получить информацию о полном спектре микроорганизмов и их взаимоотношениях. В частности, в ходе подобных исследований расширились знания о составе влагалищного биотопа и о подходах к его коррекции. Микроэкологическая среда влагалища является благоприятной для роста и размножения целого ряда культур микроорганизмов, включая клостридии, аспергиллы и актинобактерии [3, 4, 5]. Лютеиновая фаза менструального цикла характеризуется пиковыми значениями уровней половых гормонов в женском организме, за счет чего происходит утолщение эндометрия с активацией процессов синтеза и накопления гликогена с целью подготовки тканей к имплантации плодного яйца. Из-за отсутствия имплантации плодного яйца уровень половых гормонов резко падает, эндометрий отторгается от стенки матки, что сопровождается кровотечением. В это время во влагалищной среде присутствуют клетки крови и эпителиальные клетки, начинается новый цикл. Таксономический состав микробиоты влагалища во время менструации аналогичен таковому в раннем подростковом возрасте, однако исследования выявили два рода бактерий, которые являются уникальными для этого периода: *Streptococcus digestivus* и *Streptococcus* [6, 7]. В нормальных условиях pH менструальной крови сопоставим с pH артериальной крови (7,2–7,4), а повышение pH влагалища приводит к увеличению количества анаэробных микроорганизмов, которые, как правило, существуют в виде симбионтов. В среде с нейтральным pH молочная кислота, продуцируемая лактобактериями, не оказывает защитного антибактериального действия [8]. Следовательно, во время менструации взаимонейтрализующее взаимодействие менструальной крови с влагалищем нейтрализует кислую среду влагалища, а повышение pH влагалища приводит к значительному увеличению количества анаэробных микробов, выполняющих роль симбионтов [9, 10]. Кроме того, во время менструации железо в геме из поврежденных клеток крови легко становится основным источником питания для ряда бактерий. Влагалищные микроорганизмы, такие как *Streptococcus* и *Gardnerella*, секретируют хелаторные комплексы железа для мета-

болизма железа, осаждаемого на поверхности слизистой оболочки влагалища [11]. В местной иммунной системе влагалища человека нейтрофиль-желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) подавляет рост железозависимых бактерий, предотвращая накопление железа. В микроэкосистемах влагалища, где доминируют *Lactobacillus*, интравагинальные уровни NGAL намного выше. Во время менструации менструальная кровь вызывает повышение pH влагалища и уровень ионного железа на фоне снижения количества лактобактерий, что приводит к увеличению микробного разнообразия влагалища. При переходе из менструальной фазы в фолликулярную половые гормоны начинают постепенно повышаться, а эпителиальные клетки стенки влагалища утолщаются и выделяют больше гликогена. В последующем гликоген метаболизируется с образованием молочной кислоты и перекиси водорода, снижая тем самым pH влагалища и способствуя пролиферации лактобактерий при одновременном уменьшении количества и разнообразия других анаэробных бактерий [12, 13]. У женщин в период менопаузы происходит физиологическое снижение уровня эстрогена и его фракций на фоне повышения уровня фолликулостимулирующего гормона. Ряд ретроспективных исследований демонстрирует, что женщины в пременопаузе и перименопаузе имели практически одинаковый видовой состав культур микробиома и более стабильную зональность его распространения, чем женщины в постменопаузе [14]. В пременопаузе и перименопаузе доминируют толстостенные типы бактерий, а в постменопаузе — *Aspergillus*, *Anaplasma* и *Actinobacteria*. В 2019 году Gliniewicz et al. изучали микробиом влагалища женщин в пременопаузе и постменопаузе с учетом приема заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Измеряя 16s копий генов рРНК, исследователи определили, что женщины в постменопаузе, которые прошли заместительную гормональную терапию, имели такое же количество бактерий, как и женщины в пременопаузе. Напротив, количество бактерий у женщин в постменопаузе, которые не проходили заместительную гормональную терапию, было почти в десять раз ниже ($p < 0,05$), чем в двух других группах (т.е. у женщин в пременопаузе и постменопаузе, получавших заместительную гормональную терапию) [15]. У женщин в постменопаузе в нескольких исследованиях было обнаружено увеличение количества анаэробных бактерий (например, *Bacteroides mimicus*, *Mobiluncus motile curvilinearis*) и бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, таких как *Gardia vaginalis*. Shardell et al. провели двухлетнее когортное исследование, в котором приняли участие женщины в пременопаузе, перименопаузе и постменопаузе. Почти пятьдесят процентов женщин в постменопаузе имели низкий уровень лактобактерий. Кроме того, в группе с низким уровнем лактобацилл наблюдалась более высокая частота встречаемости снижения либидо и случаев сухости влагалища, чем в популяции с высоким содержанием лактобацилл [16, 17, 18]. Цель

исследования – провести качественную и количественную оценку состояния микробиома влагалища у женщин в период перименопаузы.

Материал и методы

Настоящая работа была выполнена в период 2022-2023 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» в женской консультации БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №1». В исследование было включено 60 женщин, которые в последующем были распределены на 2 группы сравнения. 1 группа (основная), небеременные женщины возрастного диапазона 45 лет и старше, $n=30$; 2 группа (контроль) – небеременные женщины возрастного диапазона 18-44 лет, имеющие регулярные менструации $n=30$. Критерии включения женщин в основную группу: пациентки возрастом 45 лет и старше, находящиеся в перименопаузальном периоде согласно классификации STRAW-10, отсутствие в анамнезе сведений о приеме гормональных препаратов в течение 30 дней до момента включения в исследование, имеющие подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в контрольную группу: возраст 18-44 лет, ранний, расцвет и поздний репродуктивный период STRAW+10, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения для обеих групп: возраст младше 18 и старше, прием местных и системных антибактериальных, противогрибковых и антимикробных препаратов, наличие в анамнезе указаний на инфекции, передающиеся половым путем, цервикальную интраэпителиальную неоплазию, онкологическое и аутоиммунное заболевания, хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, а также женщины, отказавшиеся от участия в исследовании. Всем женщинам, включенным в исследование, было проведено стандартное гинекологическое обследование, регламентированное приказом №1130 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». В исследованиях пациенток были проведены: сбор анамнеза (общесоматический, акушерско-гинекологический, социальный), гинекологический осмотр (оценка состояния наружных и внутренних половых органов с забором мазков на цитологию), подсчет индекса вагинального здоровья (G.Brachman, 1994), pH-метрия влагалищного отделяемого, качественная и количественная микробиологическая оценка микробных сообществ влагалища. Всем пациенткам в рамках настоящего исследования было проведено комплексное лабораторное исследование с оценкой гормонального профиля и биохимических показателей. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза уделено внимание анализу менструальной функции: становление, развитие и текущее состояние, определение стадии репродук-

тивного возраста производилось в соответствии со шкалой STRAW-10. Гинекологический осмотр позволил исключить воспалительные заболевания наружных и половых органов у участниц исследования, тем самым позволив исключить факторы, влияющие на состояние влагалищного биотопа. Параллельно с проведением гинекологического осмотра произведен подсчет индекса вагинального здоровья по G.Brachman, 1994 [19, 20]. В основе данной методики лежит оценка пяти показателей: эластичность, эпителиальная целостность и влажность стенок влагалища, наличие и характер транссудата, кислотность отделяемого. Каждый показатель, в зависимости от данных осмотра оценивается от 1 до 5 баллов, что в сумме дает картину степени тяжести атрофических процессов во влагалище. pH-метрия влагалищного отделяемого производилась с использованием сертифицированных тест-полосок Кольпо-тест производства «Биосенсор АН», Россия (№РЗН 2013/1370). Гормональный профиль пациенток был оценен с позиции уровней фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, эстрадиола, игибина В. При проведении биохимического исследования крови были оценены функции и состояние углеводного, жирового и белкового обменов, уровни печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза). Все биохимические исследования были проведены с использованием автоматического гематологического анализатора «МЕК-8222К» (№РЗН2014/2131). Микробиологическая оценка влагалищного биотопа произведена с использованием сертифицированной и одобренной Российским обществом акушеров-гинекологов тест-системы Фемофлор-16, ООО «НПО ДНК-Технология», Россия (№ФСР 2009/04663).

Результаты исследования были статистически обработаны с использованием программного обеспечения Statistica 10.1. Проверка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение признаков осуществлялось посредством критериев Манна-Уитни (при отсутствии нормального распределения количественных переменных), Стьюдента (при нормальном распределении количественных переменных), Пирсона (для качественных переменных). Все полученные количественные данные были оценены на нормальность, в случае нормального распределения значений изучаемого показателя – оценивалось среднее значение (M) и среднеквадратичное отклонение (σ), если значения имели распределение, отличное от нормального – медиана (Me) и квартили. Качественные данные представлены абсолютными значениями и относительными частотами, выраженными в процентах. Изучаемые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки степени связи между переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Группы сравнения настоящего исследования были сформированы на основании возрастного показателя и периода репродуктивного старения согласно классификации STRAW-10. Так, согласно протоколу исследования, основная группа женщин была сформирована из 30 небеременных женщин возрастом 45 лет и старше, находящихся, согласно STRAW+10, в периоде перименопаузального перехода, в то время как группа контроля была представлена 30 небеременными женщинами репродуктивного возраста 18-44 лет включительно. В группах сравнения установлена корреляционная связь между возрастным показателем и стадией репродуктивного старения $r=0,738$, $p=0,032$. Средний возраст участниц исследования в основной группе составил $48,4 \pm 2,4$ (Me=46,0; [44,0; 52,0]), в группе контроля – $32,3 \pm 1,6$ (Me=34,0; [18,0; 44,0]), $p < 0,001$. Показатели роста и веса были проанализированы с позиции индекса массы тела (ИМТ): основная группа – $29,8 \pm 0,8$ кг/м²; контроль – $21,4 \pm 1,2$ кг/м², при $p < 0,001$. Полученные результаты демонстрируют тенденцию к избыточной массе тела и ожирения у женщин в перименопаузе, данная гипотеза подтверждается также статистическими данными $r=0,268$, $p=0,034$. При анализе данных акушерско-гинекологического анамнеза была установлена положительная корреляционная связь умеренной силы ($r=0,532$, $p < 0,001$) между возрастом менархе и стадией репродуктивного старения (табл. 1). Так, возраст менархе женщин основной группы – $13,4 \pm 1,8$ лет, тогда как в контрольной группе данный параметр составил – $11,6 \pm 0,9$ лет, при $p < 0,001$. Дальнейший сравнительный анализ акушерско-гинекологического анамнеза исследуемых групп не показал статистически значимых различий в продолжительности менструального цикла, длительности менструаций, количества беременностей и их исходов.

Поскольку перименопаузальный период предзнаменует собой нарушение функции эстроген-ассоциированных процессов в организме, то необходимо рассматривать его в совокупности с состоянием соматического здоровья. Так, в рамках исследования была проведена оценка состояния соматического здоровья пациенток исследуемых групп клинико-анамнестическим методом.

У женщин основной группы в структуре экстрагенитальной патологии преобладали: избыточный вес и ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), заболевания мочевыделительной системы, эндокринная патология, нейроциркуляторные нарушения, вегетососудистая дистония (ВСД) по гипертоническому типу, заболевания опорно-двигательного аппарата (табл. 2).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что состояние соматического здоровья женщин коррелирует с периодом репродуктивного старения: чем выше репродуктивный возраст, тем ниже состояние соматического здоровья. Отрицательная корреляционная зависимость умеренной силы $r=-0,573$, $p < 0,001$.

Анализ гинекологического анамнеза демонстрирует нам высокую частоту встречаемости гинекологической патологии у женщин старшего репродуктивного возраста, что также находится в положительной корреляционной зависимости от репродуктивного возраста, $r=0,635$, $p < 0,001$ (рис. 1).

У женщин перименопаузального периода достоверно чаще в анамнезе встречались: синдром поликистозных яичников – 20 случаев (66,7 %), воспалительные заболевания органов малого таза – 14 случаев (46,7 %), бактериальный вагиноз – 24 случая (80 %), инфекции передающиеся половым путем – 6 случаев (20 %), вульвовагинальный кандидоз – 5 случаев (16,7 %) и гиперплазия эндометрия – 9 случаев (30 %), $p < 0,001$.

Таблица 1

Оценка репродуктивной функции женщин исследуемых групп

Table 1

Assessment of the reproductive function of women in the study groups

	1 группа (основная), n=30 M±σ Me [25%;75%]	2 группа (контроль), n=30 M±σ Me [25%;75%]	p
Менархе, лет	13,4±1,8 13 [12;14]	11,6±0,9 12 [11;13]	<0,001
Продолжительность менструального цикла, дней	29,4±2,6 29 [27;30]	28,2±1,7 28 [26;29]	1,000
Длительность менструации, дней	6,1±0,9 6 [4;7]	5,4±1,7 5 [4;6]	0,484
Беременности, число	2,8±0,2 2 [1;3]	1,8±1,2 3 [2;3]	0,031
Прерывание беременности, число	1,9±1,1 1 [1;3]	1,2±0,3 1 [1;2]	0,024
Роды, число	2,4±0,4 2 [2;3]	1,7±0,7 2 [1,3]	0,028

Статистически значимые различия в клиническом и биохимическом анализах крови исследуемых групп отсутствуют. Однако пациентки основной группы имеют более высокие уровни показателей углеводного и жирового обмена. Так, у пациенток основной группы в 60 % случаев регистрировался уровень глюкозы сыворотки крови выше 5,8 ммоль/л ($5,6 \pm 1,3$; Me=5,6; [4,9; 6,3]), тогда как в контрольной группе данный показатель не превышал 4,9 ммоль/л ($4,6 \pm 0,3$; Me=4,6; [4,3; 4,9]), $p=0,009$. Уровни холестерина сыворотки крови также различны в группах сравнения: у пациенток основной группы в 56,7 %

случаев регистрировался уровень выше 5,6 ммоль/л ($5,2 \pm 1,1$; Me=5,2; [4,1; 6,3]), тогда как в контрольной группе данный показатель не превышал 4,3 ммоль/л ($4,2 \pm 0,3$; Me=4,1; [3,9; 4,3]), $p=0,007$.

В проведенном исследовании гормонального профиля пациенток исследуемых групп не было отмечено каких-либо изменений, не характерных для изучаемых периодов репродуктивного возраста. Так, в исследуемых группах выявлено статистически значимое различие в показателях ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ингибина В и тиреотропного гормона (ТТГ) при $p=0,027$ (табл. 3).

Таблица 2

Оценка структуры соматической патологии женщин исследуемых групп

Table 2

Assessment of the somatic pathology structure of women in the study groups

	1 группа (основная), n=30		2 группа (контроль), n=30		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Избыточный вес и ожирение	24	80	15	50	<0,001
Сердечно-сосудистые заболевания	23	76,6	6	20	0,002
Заболевания желудочно-кишечного тракта	15	50	9	30	0,003
Заболевания мочевыделительной системы	12	40	6	20	0,002
Эндокринная патология	10	33,3	5	16,7	0,002
Нейроциркуляторные нарушения	13	43,3	8	26,7	0,003
Расстройство вегетативной нервной системы по гипертоническому типу	10	33,3	8	26,7	0,004
Заболевания опорно-двигательного аппарата	8	26,7	2	6,7	0,002

Структура гинекологической патологии исследуемых групп, %

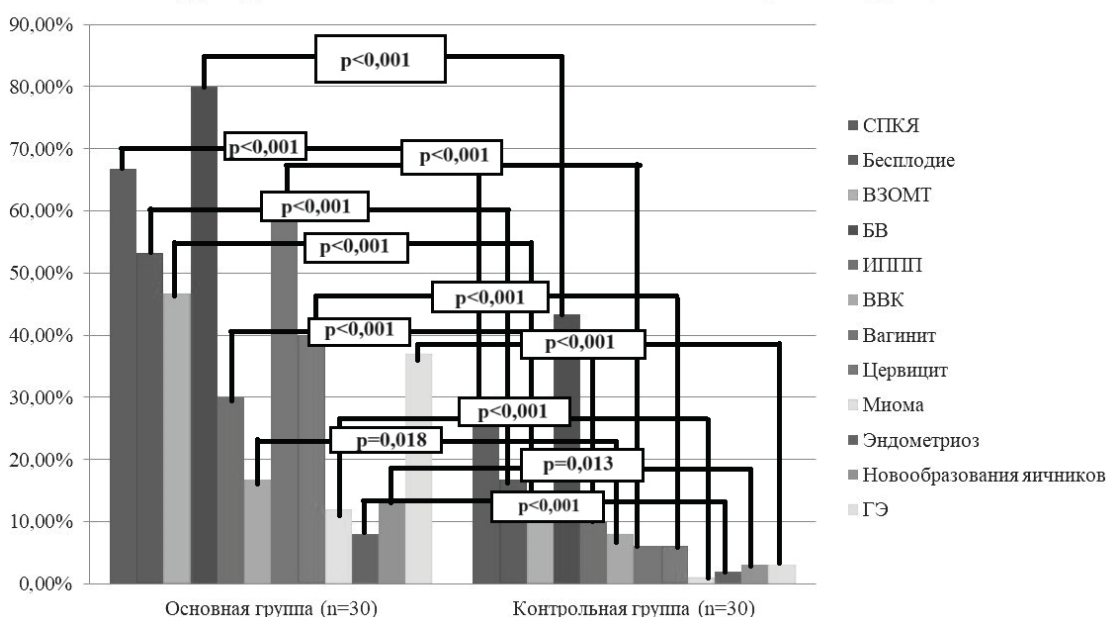


Рисунок 1. Структура гинекологической патологии исследуемых групп.
Figure 1. Structure of the gynaecological pathology of women in the study groups.

Проведенные рН-метрия и оценка индекса влагалищного здоровья (ИВЗ) демонстрируют смещение равновесия в микросистеме влагалища. Так, в контрольной группе женщин показатель рН влагалищной жидкости составил $4,42 \pm 0,08$ (Me=4,4 [4,3; 4,5]), в то время как в группе сравнения - $5,11 \pm 0,09$ (Me=5,1 [5,0; 5,2]), при $p=0,083$. ИВЗ также демонстрирует различия в группах исследования: основная группа - $2,75 \pm 0,25$, контроль - $4,0 \pm 0,5$ при $p=0,002$. Корреляционный анализ исследуемых показателей демонстрирует положительную корреляционную зависимость сильной силы между уровнем рН и ИВЗ, $r=0,874$, $p=0,002$, что согласуется с литературными данными о смещении кислотно-основного равновесия влагалищной жидкости в щелочную сторону и тяжестью дисбиотического процесса.

Анализ влагалищной микробиоты методом ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-системы Фемофлор-16 показал статистически значимые различия в составе микробиоты влагалища женщин исследуемых групп (рис. 2).

Так, в основной группе доминирующими видами микробной ассоциации выступают: *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida alba*, *Gardenella vaginalis*. В группе контроля - *Mycoplasma genitalium*, *Enterobacteriaceae*, *Candida albicans*, ДНК *Bacteria*, *Lactobacillus spp.*, *Atopobium vaginae*. Показателем репродуктивного периода старения является бактериальная масса *Lactobacillus spp.*, которая выше именно в группе женщин контрольной группы, не вступивших в период

Таблица 3

Оценка гормонального профиля женщин исследуемых групп

Table 3

Assessment of the hormonal profile of women in the study groups

	1 группа (основная), n=30 M±σ Me [25%;75%]	2 группа (контроль), n=30 M±σ Me [25%;75%]	p
ФСГ, мМЕ/мл	37,6±16,8 36,8 [20,8; 43,6]	28,3±8,9 30,2 [20,5;36,7]	0,021
ЛГ, мМЕ/мл	39,4±4,3 34,2 [35,2; 45,2]	19,3±5,4 22,4 [13,7; 24,7]	<0,001
Эстрадиол, рМоль/л	63,2±21,3 68 [41,9; 84,5]	241,4±11,8 230 [228,2; 253,4]	0,002
Ингибин В, пг/мл	18,3±8,6 16 [9,7; 26,9]	39,5±9,1 34,2 [30,4; 48,6]	0,002
ТТГ, мМЕ/л	2,4±2,1 3,2 [1,8; 4,5]	1,52±1,5 1,4 [1,2; 3,0]	0,004

Количественная оценка влагалищного биотопа (Фемофлор-16)

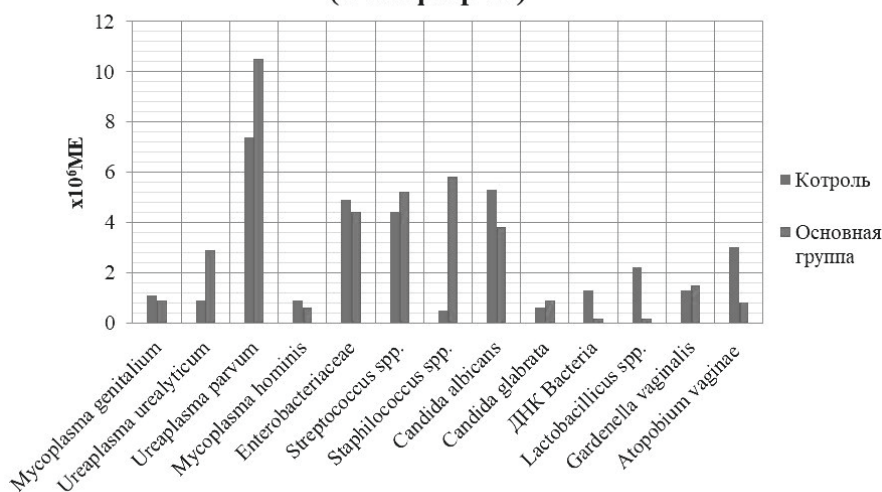


Рисунок 2. Количественная оценка влагалищного биотопа.
Figure 2. Quantitative assessment of the vaginal biotope.

перименопаузы, что свидетельствует о том, что дисбиотические процессы влагалища у женщин перименопаузального периода ассоциированы именно с данной культурой микроорганизмов, $r=0,847$, $p < 0,001$. Также установлена положительная корреляционная зависимость высокой силы числа колониеобразующих единиц лактобацилл с уровнем pH влагалищной жидкости и индексом здоровья влагалища, $r=0,892$, $p < 0,001$ и $r=0,738$, $p < 0,001$ соответственно. Качественная характеристика состояния влагалищного биотопа групп сравнения демонстрирует нам, что в основной группе показатели дисбиоза значительно выше, чем в группе сравнения: основная группа – 90 %; контрольная группа – 40 %, $p < 0,001$ (табл. 4).

Полученные данные комплексной оценки состояния микробиома влагалища и гормонального профиля подтверждают эстроген-ассоциированное снижение уровня лактобацилл и смещение кислотно-щелочного равновесия влагалищной среды. Таким образом, рациональный подход в грамотном подборе и назначении препаратов эстрогена позволит улучшить микробиологические показатели состояния репродуктивного тракта у женщин в период перименопаузы.

Заключение

Женщины перименопаузального периода формируют собой группу повышенного риска дисбиотических нарушений влагалища, что, в свою очередь, снижает местный локальный ответ и повышает риски воспалительных заболеваний репродуктивного тракта. Отягощенный соматический, акушерско-гинекологический анамнезы выступают предикторами выраженного нарушения микробного равновесия влагалищного биотопа. Поскольку соматическая патология находится в тесной взаимосвязи с состоянием психического здоровья, то оценка изменений со стороны ментального здоровья в дальнейшем позволит открыть новые предикторы стресс-ассоциированных процессов, провоцирующих нарушения микробиологических связей влагалищного биотопа. Также не до конца изученными на сегодняшний день остаются вопросы взаимосвязи нарушений кишечного микро-

биома с дисбиотическими нарушениями влагалища, что в дальнейшем требует детального изучения, в том числе с применением методик масс-спектрометрии. Таким образом, проблема ранней диагностики и профилактики дисбиотических нарушений в перименопаузальном периоде остается актуальной и требует детального междисциплинарного изучения.

Литература / References

1. Garcia-Velasco JA, Budding D, Campe H, Malfertheiner SF, Hamamah S, Santjohanser C, Schuppe-Koistinen I, Nielsen HS, Vieira-Silva S, Laven J. The reproductive microbiome—Clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020;(41):443–453. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.06.014
2. Aragon IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, del Moral JS, Gomez-Millan J, Yucel G, Lara MF. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *European Urology Focus*. 2019;(4):128–138. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.001
3. The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019;(569):641–648. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8
4. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reproductive Medicine and Biology*. 2019;(18):40–50. DOI: 10.1002/rmb2.12249
5. Vitale SG, Loen LK, Tjait NT. The Role of Genital Tract Microbiome in Fertility: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;(23):180. DOI: 10.3390/ijms23010180
6. Wolf EA, Rettig HC, Lupatsii M, Schluter B, Schafer K, Friedrich D, Graspentner S, Rupp J. Culturomics Approaches Expand the Diagnostic Accuracy for Sexually Transmitted Infections. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;(22):10815. DOI: 10.3390/ijms221910815
7. Kumar J, Kumar M, Gupta S, Ahmed V, Bhambi M, Pandey R, Chauhan NS. An Improved Methodology to Overcome Key Issues in Human Fecal Metagenomic DNA Extraction. *Genom Proteom Bioinform*. 2019;(14):371–378. DOI: 10.1016/j.gpb.2016.06.002
8. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2019;(107): 11971–11975. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
9. O'Hanlon DE, Come RA, Moench TR. Vaginal pH measured in vivo: Lactobacilli determine pH and lactic acid concentration. *BMC Microbiology*. 2019;(19):13. DOI: 10.1186/s12866-019-1388-8

Таблица 4

Качественные показатели состояния влагалищной микробиоты по данным Фемофлор 16

Table 4

Qualitative indicators of the state of the vaginal microbiota according to Femoflor 16

	1 группа (основная), n=30 Абс. (%)	2 группа (контроль), n=30 Абс. (%)	p
Абсолютный нормоценоз	1 (3,3%)	6 (20%)	<0,001
Условный нормоценоз	2 (6,6%)	12 (40%)	
Условный аэробный дисбиоз	5 (16,7%)	5 (16,7%)	
Условный анаэробный дисбиоз	8 (26,7%)	4 (13,3%)	
Выраженный аэробный дисбиоз	6 (20%)	1 (3,3%)	
Выраженный анаэробный дисбиоз	8 (26,7%)	2 (6,7%)	

10. Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UM, Ma ZS, Zhou X. Temporal dynamics of the vaginal microbiota. *Sciences Translational Medicine*. 2021;(4):132ra52. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605
11. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz C, Harris HMB, Mattarelli P, O'Toole PW, Pot B, Vandamme P, Walter J. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2020;(70):2782–2858. DOI: 10.1099/ijsem.0.004107
12. Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Frontiers in Microbiology*. 2022;(13):819958. DOI: 10.3389/fmicb.2022.819958
13. Stennett CA, Dyer TV, He X, Robinson CK, Ravel J, Ghanem KG, Brotman RM. A cross-sectional pilot study of birth mode and vaginal microbiota in reproductive-age women. *PLoS ONE*. 2020;(15):e0228574. DOI: 10.1371/journal.pone.0228574
14. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2018;(15):e1002494. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002498
15. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;(221):9–18 e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.011
16. Norenhaag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: A systematic review and network meta-analysis. *BJOG—International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;(127):171–180. DOI: 10.1111/1471-0528.15854
17. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehner B, Kindinger LM, Terzidou V, Holmes E, Nicholson JK, Bennett PR. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Medicine*. 2018;16:9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x
18. Brown RG, Al-Memar M, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Chan D, Lewis H, Kindinger L, Terzidou V, Bourne T. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Translational Research*. 2019;(207):30–43. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.12.005
19. Babu G, Singaravelu BG, Srikumar R, Reddy SV, Kokan A. Comparative Study on the Vaginal Flora and Incidence of Asymptomatic Vaginosis among Healthy Women and in Women with Infertility Problems of Reproductive Age. *Journal Clinical Diagnoses Research*. 2017;(11):DC18–DC22. DOI: 10.7860/JCDR/2017/28296.10417
20. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morre SA, de Jonge JD, Poort L, Cuyper W, Beckers NGM, Broekmans FJM. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fer-

tilization with or without intracytoplasmic sperm injection: A prospective study. *Human Reproduction*. 2019;(34):1042–1054. DOI: 10.1093/humrep/dez065

Сведения об авторах

Сметанкина Анастасия Васильевна, соискатель, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 296-17-82; e-mail: zhuchkova954@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9146-4779>

Енькова Елена Владимировна, д.м.н., проф., Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: enkova@bk.com, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>

Обернихин Кирилл Игоревич, ассистент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: kirill.obernikhin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6211>

Енькова Валерия Вадимовна, к.м.н., доцент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: enkova_lera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>

Касымов Никита Олегович, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: nikita-kasimov1@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5705-6333>

Игнатова Юлия Сергеевна, студентка, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: ignatova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2752-1762>

Орлова Александра Владимировна, студентка, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: ignatova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2752-1762>

Author information

Anastasia V. Smetankina, applicant, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 2961782; e-mail: zhuchkova954@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9146-4779>

Elena V. Enkova, Dr. of Med. Sci., Prof., Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 2961782; e-mail: enkova@bk.com, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>

Kirill I. Obernikhin, Assistant, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 2961782; e-mail: kirill.obernikhin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6211>

Valeria V. Enkova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 2961782; e-mail: enkova_lera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>

Nikita O. Kasimov, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 2961782; e-mail: nikita-kasimov1@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5705-6333>

Yulia S. Ignatova, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 2961782; e-mail: ignatova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2752-1762>

Aleksandra V. Orlova, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 2961782; e-mail: sasha.igonina.98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2154-929X>

Дата поступления: 21.12.2023
Дата рецензирования: 29.03.2024
Принято к публикации: 28.05.2024

Received 21 December 2023
Revision Received 29 March 2024
Accepted 28 May 2024