

© СМЕТАНКИНА А.В., ЕНЬКОВА Е.В., ОБЕРНИХИН К.И., ЕНЬКОВА В.В., ЛЕОНОВ Л.Н., АРАПОВА Д.В., ЗИМАРИНА С.Р.

УДК 618.15

DOI: 10.20333/25000136-2025-2-66-72

Оценка состава кишечного микробиома у женщин в период менопаузального перехода

А.В. Сметанкина, Е.В. Енькова, К.И. Обернихин, В.В. Енькова, Л.Н. Леонов, Д.В. Арапова, С.Р. Зимарина

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж 394036, Российская Федерация

Цель исследования. Провести качественную и количественную оценку состояния микробиома кишечника у женщин в период менопаузального перехода.

Материал и методы. В исследование было включено 60 женщин, которые в последующем были распределены на две группы сравнения. 1-я группа (основная) – небеременные женщины возрастного диапазона 45 лет и старше, $n = 30$; 2-я группа (контроль) – небеременные женщины возрастного диапазона 18–44 лет, имеющие регулярные менструации, $n = 30$. Всем пациенткам в исследовании был проведен сбор анамнеза, гинекологический осмотр. В рамках проведения качественной и количественной оценки состава микробных сообществ кишечника проведено микробиологическое исследование кала методом ПЦР-тестирования в режиме реального времени с применением тест-системы Колонофлор-16© биоценоз. Результаты исследования были статистически обработаны с использованием программного обеспечения Statistica 10.0.

Результаты. Возраст участниц основной группы составил $48,4 \pm 2,4$ лет, а в группе контроля – $32,3 \pm 1,6$ лет, $p < 0,001$. Возраст начала менструаций в основной группе составил 13 [12; 14] лет, в группе контроля – 12 [11; 13] лет при $p < 0,001$. Для женщин основной группы было характерно относительное повышение уровней ФСГ, ЛГ, ТТГ на фоне снижения уровней эстрадиола и ингибина В при $p < 0,001$. Для основной группы характерно смещение микробного равновесия в сторону анаэробного дисбиотического нарушения. В составе кишечного микробиома женщин основной группы, по сравнению с группой контроля, выше численное количество представителей условно-патогенной и непатогенной флоры.

Заключение. Женщины в период перименопаузального перехода формируют собой группу риска дисбиотических нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Инволюционные изменения в ткани яичников приводят к системному снижению уровня эстрогенов, функция которых – в том числе поддержание нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта: на смену нормофлоре приходит анаэробная микрофлора.

Ключевые слова: микробиом, биотоп, колонофлор, перименопауза, гинекология, микрофлора.

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, Леонов ЛН, Арапова ДВ, Зимарина СР. Оценка состава кишечного микробиома у женщин в период менопаузального перехода. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(2):66-72. DOI: 10.20333/25000136-2025-2-66-72

Assessment of intestinal microbiome composition in women during the menopausal transition

A.V. Smetankina, E.V. Enkova, K.I. Obernikhin, V.V. Enkova, L.N. Leonov, D.V. Arapova, S.R. Zimarina

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 intestinal microbiome in women during the menopausal transition.

Material and methods. A total of 60 women were enrolled in the study and subsequently divided into 2 comparison groups. Group 1 (main) included non-pregnant women aged 45 years and older, $n=30$; Group 2 (control) included non-pregnant women aged 18–44 years, having regular menstruation, $n=30$. All patients under study underwent medical history collection and gynaecological examination. As part of a qualitative and quantitative assessment of the composition of intestinal microbial communities, a microbiological examination of faeces was performed through real-time PCR testing using the “Colono-flor-16© biocenosis” test system. The results of the study were statistically processed using the Statistica 10.0 software.

Results. The age of the participants was 48.4 ± 2.4 years in the main group and 32.3 ± 1.6 years in the control group, $p < 0.001$. The age of menstruation onset was 13 [12;14] years in the main group and 12 [11;13] years in the control group at $p < 0.001$. Women in the main group were characterised by a relative increase in levels of FSH, LH, TSH, against the background of a decrease in levels of oestradiol and inhibin B at $p < 0.001$. The main group was characterised by a shift in microbial equilibrium towards anaerobic dysbiotic disorder. As part of the intestinal microbiome of women in the main group, there was a higher number of representatives of opportunistic and non-pathogenic flora as compared with the control group.

Conclusion. Women during the perimenopausal transition constitute a risk group for dysbiotic disorders of the gastrointestinal tract. Involutional changes in ovarian tissue lead to a systemic decrease in the level of oestrogens, whose function is, among other things, to maintain the normal microflora of the gastrointestinal tract: the normal flora is replaced by anaerobic microflora.

Key words: microbiome, biotope, colonoflor, perimenopause, gynaecology, microflora.

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, Leonov LN, Arapova DV, Zimarina SR. Assessment of intestinal microbiome composition in women during the menopausal transition. *Siberian Medical Review*. 2025;(2):66-72. DOI: 10.20333/25000136-2025-2-66-72

Введение

Состав кишечного микробиома женщин отличен от мужского. Так, для женщин характерно высокое видовое разнообразие и относительно низкая доля бактерий рода *Bacteroides* в микробиоме. На сегодняшний день установлено, что уровень половых гормонов определяет состав микробных сообществ, при этом данная связь является двунаправленной. Некоторые виды кишечных бактерий, геном которых называется эстроболомом, метаболизируют эстрогены [1,2,3,4,19]. С целью поддержания гормонального баланса избыток эстрогенов конъюгируется печенью путем глюкуронирования или сульфирования и выводится из организма [8]. Эти же виды бактерий с их выраженной β -глюкуронидазной активностью могут деконъюгировать эстрогены в желчи и предотвращать их избыточную экскрецию [7,10]. Данный факт подтверждается также методами лабораторной диагностики, поскольку уровень глюкуронидазы в кале обратно пропорционален уровню эстрогена в просветах сосудов кишечника. Таким образом, кишечный микробиом может оказывать воздействие на уровни циркулирующих эстрогенов.

Кишечный микробиом выполняет как местные, так и отдаленные гуморальные функции посредством метаболитов и продуктов промежуточного обмена. Так, ряд кишечных бактерий осуществляет синтез эстрогеноподобных веществ из пищи, тем самым обеспечивая дополнительный путь эндогенного синтеза и поддержания уровня половых стероидов. В одном из исследований была произведена оценка влияния факта приема пробиотических препаратов на уровни эстрогенов [9,11,12]. Установлено, что качественный состав кишечного микробиома не изменился, однако повысилась доля лактобактерий, улучшилась моторика желудочно-кишечного тракта, повысилась общая и местная иммунная реактивность организма. Таким образом, вышеперечисленные факты подтверждают участие кишечного микробиома в процессах гормональной регуляции. В случаях, когда уровень эстрогенов в норме, микробиом кишечника демонстрирует качественное и количественное видовое разнообразие: непатогенные виды бактерий доминируют, а рост патогенных и условно-патогенных бактерий подавляется [13,14].

Установлена взаимосвязь состава кишечного микробиома от стадии репродуктивного старения в соответствии со STRAW-10. Прекращение менструаций, опосредованное снижением уровня эстрогенов на фоне инволюционных процессов в яичниках и дисфункцией гормональных рецепторов, ассоциировано со скудным видовым разнообразием кишечной микрофлоры. Таким образом, существуют достоверные различия в микробиомах кишечника у женщин в перименопаузе и постменопаузе. В перименопаузальный период доминируют непатогенные бактерии, такие как *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*, количество которых с переходом от одной стадии менопаузального перехода к другой заметно снижается, при этом увеличивается доля патогенных видов бактерий, таких как *Enterobacter* [16,17].

В одном многоцентровом исследовании была произведена сравнительная оценка качественного и количественного состава микробиома кишечника женщин, находящихся в стадии перименопаузального перехода и менопаузы, с микробиомом мужчин. Группы сравнения (группа 1 – мужчины и группа 2 – женщины) были сопоставимы по возрасту, что потенциально исключало из исследования факт изменения состава кишечного микробиома с возрастом. Было установлено, что состав микробиома кишечника женщин в постменопаузе был ближе по сходству к мужскому, чем у женщин в перименопаузе [13,14]. Кроме того, было отмечено снижение доли видов из родов, отличающих микробиом мужчин от женщин, что свидетельствует о маскулинизации состава микробиоты кишечника женщин в постменопаузе. Исследования демонстрируют, что женщины в перименопаузе имеют более высокую долю видов *Alistipes*, *Bifidobacterium* и *Ruminococcus* на фоне снижения доли видов *Bacteroides*, *Prevotella* и *Haemophilus*. В это же время женщины в постменопаузе имеют меньшую долю бактерий видов *Firmicutes* и *Roseburia spp.* В этом же исследовании была произведена оценка соотношений видов в составе микробиома женщин в менопаузе. Установлено, что у женщин в постменопаузе повышено соотношение *Firmicutes/Bacteroides* и выявлена относительная распространенность *Prevotella*, *Parabacteroides*. При этом доля вида *Bilophila* снижена. В другом же исследовании сообщалось о более высоком показателе соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* и относительно высокой распространенности видов родов *Lachnospira* и *Roseburia* при относительно низкой доле видов родов *Prevotella*, *Parabacteroides* и *Bilophila* у женщин в перименопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе [15,18].

Нарушение балансного равновесия в кишечном микробиоме ассоциировано с соматическими заболеваниями и состояниями, сопровождающими менопаузу. Ожирение поражает 65 % женщин в постменопаузе, и предполагается, что связь между микробиомом кишечника и уровнем эстрогенов опосредует это увеличение веса. Более того, нарушения равновесного соотношения в кишечном микробиоме ассоциированы с ожирением, а менопауза опосредует повышенный риск ожирения и сердечно-сосудистых нарушений. Кишечный микробиом принимает участие в поддержании функции и состояния структуры поперечно-полосатой скелетной мускулатуры у женщин менопаузального периода. Данный путь реализуется за счет синтеза бутирата бактериями видов *Faecalibacterium prausnitzii* и *Butyricimonas virosa*. В одном наблюдательном проспективном исследовании была определена положительная корреляционная зависимость между числом вышеуказанных бактерий, индексом скелетных мышц и уровнем бутирата сыворотки крови. Доказана кардиопротективная роль бактерий кишечного микробиома, реализуемая за счет регуляции аэробных путей клеточного и тканевого метаболизма. Данный факт позволяет снизить риск развития

сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с менопаузой. Немаловажным аспектом кишечного микробиома в поддержании репродуктивного здоровья женщины является его участие в предупреждении риска развития онкологических заболеваний [3,8,9]. Так, в одном когортном исследовании был изучен состав кишечного микробиома у женщин с раком молочной железы (РМЖ). Было доказано, что для женщины с РМЖ в постменопаузе характерен измененный качественно и количественно состав микробиома влагалища и кишечника, для которых будет характерно эстроген-независимое низкое разнообразие видов. Детальный анализ клинических случаев РМЖ демонстрирует факт того, что у женщин в постменопаузе скудный видовой состав кишечного микробиома коррелирует с высоким уровнем метаболитов эстрогенов в моче, что подтверждает этиологический фактор РМЖ – гиперэстрогению. Этот же факт был подтвержден в другом исследовании, в котором сообщалось о потенциально низком риске развития РМЖ в постменопаузе у женщин с высоким видовым разнообразием кишечной микрофлоры. Кроме того, количество бактерий, продуцирующих короткоцепочные жирные кислоты, отмечалось у здоровых женщин в пременопаузе, в то время как преобладание видов *Pedococcus* и *Desulfovibrio* было характерно для пациенток с РМЖ в пременопаузе [5,6,20].

Перспективным направлением медицины является изучение компонентов оси «кишечник – головной мозг». На сегодняшний день достоверно известно, что риск болезни Альцгеймера (БА) увеличивается во время менопаузального перехода. Так, доля женщин с болезнью Альцгеймера в постменопаузе составляет порядка 60 %. Начальные симптомы появляются за 10–20 лет до первых клинических проявлений. Однако симптомы менопаузального перехода сами по себе являются факторами риска развития БА. Таким образом, формируется порочный круг патогенеза, когда имеются факторы риска, не ассоциированные с гормональными перестройками женского организма, и факторы риска, опосредующие стадии менопаузального перехода и повышающие риск развития БА. Связь между гормональными перестройками в репродуктивной системе и когнитивными способностями женщин реализуется посредством нейпротективной функции эстрогенов на клетки коры головного мозга. Как было сказано выше, микробиом кишечника путем деконъюгации эстрогенов в желчи принимает участие в поддержании системного уровня эстрогенов. Следовательно, снижение когнитивных функций, сопровождающее болезнь Альцгеймера, в значительной степени будет коррелировать с уровнем эстрогенов, в поддержании которого принимает участие кишечная микрофлора [1,2,7].

Таким образом, качественная и количественная оценка состава кишечного микробиома у женщин в период менопаузального перехода позволит открыть новые грани патогенеза развития эстроген-дефицитного состояния и позволит выработать новые патогенетические подходы к профилактике и коррекции данного состояния.

Цель исследования – провести качественную и количественную оценку состояния микробиома кишечника у женщин в период менопаузального перехода.

Материал и методы

Настоящая работа была выполнена в период 2022–2024 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» и в медицинском центре «АС-Клиника». В исследование было включено 60 женщин, которые в последующем были распределены на 2 группы сравнения. 1-я группа (основная), небеременные женщины возрастного диапазона 45 лет и старше, $n = 30$; 2-я 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, средний и поздний репродуктивный период STRAW+10, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения для обеих групп: возраст младше 18 и старше 60 лет, 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», дополненное клинико-иммунологическими исследованиями. Так, всем пациенткам в исследовании был проведен сбор анамнеза (общесоматический, в частности, гастроэнтерологический, акушерско-гинекологический, социальный), гинекологический осмотр (оценка состояния наружных и внутренних половых органов с забором мазков на цитологию). При анализе акушерско-гинекологического профиля уделено внимание анализу менструальной функции: становление и настоящее состояние менструального цикла. Определение стадии репродуктивного возраста производилось в соответствии со шкалой STRAW-10. Гинекологический осмотр позволил исключить воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов у участниц исследования, тем самым позволив исклю-

чить факторы, влияющие на состояние влагалищного биотопа. В гормональном профиле были оценены уровни фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, эстрадиола, ингибина В.

В рамках проведения качественной и количественной оценки состава микробных сообществ кишечника проведено микробиологическое исследование кала методом ПЦР-тестирования в режиме реального времени с применением тест-системы Колонофлор-16© биоценоз (регистрационное удостоверение от 30.12.2019 № РЗН2019/9479). Материалом исследования послужили образцы кала весом 1–3 грамма, отобранные из прямой кишки во время проведения гинекологического осмотра. Пробы фекалий были помещены в стерильный пластиковый контейнер и транспортированы в течение 24 часов в микробиологическую лабораторию при условиях, необходимых для транспортировки биологических материалов. В лаборатории анализ проведен специалистом по микробиологическим исследованиям высшей квалификационной категории на оборудовании, прошедшем процедуру государственной регистрации и метрологической поверки. Исследование проводилось в 2 этапа: выделение ДНК представителей микрофлоры из фекальных масс и амплификация специфических участков ДНК методом ПЦР и детекцией продуктов средствами флуоресцентной оптики. Оценено абсолютное бактериальное число представителей микробиома кишечника: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, соотношение *Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, подсчет общего бактериального числа, детекция генов патогенности.

Результаты исследования были статистически обработаны с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft). Проверка нормальности распределения признаков произведена с помощью

критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения в группах сравнения оценены среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). В случае распределения, отличного от нормального, оценены медиана (Me) и квартили ($Q1 = 25\%$; $Q3 = 75\%$). Средние значения исследуемых групп сравнивали с использованием критерия Стьюдента (t-критерий), медианы – при помощи критерия Манна-Уитни для независимых выборок (U-критерий). Сравнение качественных показателей произведено посредством критерия Пирсона (χ^2) с поправками на непрерывность. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В соответствии с поставленной в исследовании целью и дизайном было сформировано 2 группы сравнения: 1-я группа ($n = 30$) – женщины возрастом старше 45 лет, находящиеся в стадии менопаузального перехода, соответствующие критериям включения в основную группу; 2-я группа ($n = 30$) – женщины репродуктивного возраста – 18–44 лет включительно, соответствующие критериям включения в контрольную группу. При анализе возраста участниц исследования установлено, что средний возраст участниц основной группы составил $48,4 \pm 2,4$ лет, а в группе контроля – $32,3 \pm 1,6$ лет, $p < 0,001$. При анализе особенностей акушерско-гинекологического анамнеза, в частности, оценки этапов становления репродуктивной функции установлено, что возраст начала менструаций в основной группе составил 13 [12;14] лет, в группе контроля – 12 [11;13] лет при $p < 0,001$ (табл. 1). Оценка особенностей становления менструаций продемонстрировала, что в основной группе женщин становление менструальной функции в течение 1–2 циклов произошло лишь в 50 % случаев наблюдения, однако в контрольной группе менструальный цикл установился сразу у 93,3 % пациенток.

При проведении интерпретации результатов гормонального исследования не было установлено изменение показателей в соответствии с фазой репродуктивного старения. Так, для женщин основной группы было характерно относительное повышение уровней ФСГ, ЛГ, ТТГ на фоне относительного снижения уровней эстрадиола и ингибина В при $p < 0,001$. Таким образом, гормональный профиль женщин,

Таблица 1

Оценка репродуктивной функции женщин исследуемых групп

Table 1

Assessment of the reproductive function of women in the study groups

| | 1 группа (основная), $n = 30$ | 2 группа (контроль), $n = 30$ | p |
|---|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| Menarche, лет; Me [25 %; 75 %] | 13 [12; 14] | 12 [11; 13] | 0,005 |
| Установились сразу | Абс. | 28 | < 0,001 |
| | % | 93,3 | |
| Продолжительность менструального цикла, дней; Me [25 %; 75 %] | 29 [27; 30] | 28 [26; 29] | 0,084 |
| Продолжительность менструации, дней; Me [25 %; 75 %] | 6 [4; 7] | 5 [4; 6] | 0,035 |
| Беременностей в анамнезе, число; Me [25 %; 75 %] | 2 [1; 3] | 3 [2; 3] | 0,238 |
| Случаи прерывания беременности в анамнезе, число; Me [25 %; 75 %] | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 1,000 |
| Число родов в анамнезе; Me [25 %; 75 %] | 2 [2; 3] | 2 [1; 3] | 0,064 |

находящихся в периоде менопаузального перехода, отражает повышение уровня тропных гормонов, секретируемых передней долей гипофиза, в ответ на снижение уровня эстрогенов в организме. Значимым показателем, отражающим физиологическое снижение репродуктивной функции, является показатель значения (убрала тавтологию) ингибина В, уровень которого закономерно снижается при переходе женщины из одной стадии репродуктивного старения в другую (табл. 2).

В рамках оценки состояния кишечного биотопа было произведено комплексное микробиологическое исследование с применением реактивов ПЦР-диагностики Колонофлор-16®. Забор материала был произведен при проведении гинекологического осмотра. При анализе результатов исследования был отмечен ряд статистических различий как в качественной характеристике микробиомов кишечника женщин исследуемых групп, так и в количественных показателях отдельных видов микробных сообществ (табл. 3).

Таблица 2

Оценка гормонального профиля женщин исследуемых групп

Table 2

Assessment of the hormonal profile of women in the study groups

| Гормон | 1 группа (основная), n = 30 Me [25 %; 75 %] | 2 группа (контроль), n = 30 Me [25 %; 75 %] | p |
|--------------------|---|---|---------|
| ФСГ, мМЕ/мл | 36 [23; 80] | 16 [8; 28] | < 0,001 |
| ЛГ, мМЕ/мл | 36 [14; 52] | 18 [14; 23] | < 0,001 |
| Эстрадиол, пМоль/л | 68 [41,9; 84,5] | 230 [228,2; 253,4] | < 0,001 |
| Ингибин В, пг/мл | 16 [9,7; 26,9] | 34,2 [30,4; 48,6] | < 0,001 |
| ТТГ, мМЕ/л | 3,2 [1,8; 4,5] | 1,4 [1,2; 3,0] | 0,035 |

Таблица 3

Качественная и количественная оценка кишечного биотопа (Колонофлор-16)

Table 3

Qualitative and quantitative assessment of the intestinal biotope (Colonoflor-16)

| Показатель | 1-я группа (основная), n = 30 Me [25 %; 75 %] | 2-я группа (контроль), n = 30 Me [25 %; 75 %] | p |
|---|---|---|---------|
| Общее бактериальное число, lg копий/мл | 11 [10; 12] | 12 [11; 13] | 0,014 |
| Lactobacillus spp., lg копий/мл | 7 [7; 8] | 8 [8; 10] | < 0,001 |
| Bifidobacterium spp., lg копий/мл | 9 [9; 10] | 10 [9; 11] | 0,089 |
| Escherichia coli, lg копий/мл | 8 [7; 9] | 7 [6; 8] | 0,037 |
| Bacteroides spp., lg копий/мл | 11 [8; 12] | 9 [9; 14] | 0,039 |
| Bacteroides thetaiotaomicron, lg копий/мл | 5 [5; 18] | 6 [3; 15] | < 0,001 |
| Faecalibacterium prausnitzii, lg копий/мл | 3 [2; 12] | 9 [8; 11] | < 0,001 |
| Соотношение Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii | 1,6 [0,7; 1,4] | 0,6 [0,4; 0,9] | < 0,001 |
| Escherichia coli enteropathogenic, lg копий/мл | 1 [1; 2] | - | < 0,001 |
| Enterobacter spp., lg копий/мл | 4 [3; 6] | 6 [5; 7] | < 0,001 |
| Proteus vulgaris/Proteus mirabilis | 1 [1; 2] | - | < 0,001 |
| Citrobacter spp., lg копий/мл | 1 [1; 2] | - | < 0,001 |
| Candida albicans, lg копий/мл | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 1,000 |
| Klebsiella oxytoca, lg копий/мл | 4 [2; 5] | 3 [1; 5] | 0,101 |
| Klebsiella pneumoniae, lg копий/мл | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 1,000 |
| Staphylococcus aureus, lg копий/мл | 4 [1; 6] | 3 [1; 4] | 0,121 |
| Blautia spp., lg копий/мл | 5 [4; 6] | 9 [8; 11] | < 0,001 |
| Actinobacter spp., lg копий/мл | 1 [1; 2] | 4 [1; 3] | < 0,001 |
| Streptococcus spp., lg копий/мл | 4 [1; 5] | 2 [1; 3] | 0,101 |
| Eubacterium rectale, lg копий/мл | 10 [7; 12] | 9 [8; 11] | 0,992 |
| Roseburia inulinivorans, lg копий/мл | 7 [3; 10] | 5 [3; 8] | 0,014 |
| Prevotella spp., lg копий/мл | 9 [5; 11] | 4 [2; 8] | 0,028 |
| Methanobacter smithii, lg копий/мл | 8 [4; 10] | 6 [4; 12] | 0,792 |
| Methanosphera stadmanae, lg копий/мл | 5 [2; 7] | 3 [2; 6] | 0,041 |
| Ruminococcus spp., lg копий/мл | 9 [6; 11] | 7 [2; 9] | < 0,001 |

Так, в основной группе женщин достоверно прева-лировало смещение микробного равновесия в сторону анаэробного дисбиотического нарушения. Однако для микробиома кишечника женщин перименопаузального периода было характерно снижение общего бактериального числа на фоне высокого видового разнообразия, что подтверждает теорию об эстроген-зависимом росте бактериальных культур в кишечнике женщин [10]. Помимо этого, установлено, что в перименопаузальный период у женщин доминирующими видами бактерий выступают *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Staphylococcus aureus*, *Blautia spp.*, *Prevotella spp.*, *Methanobacter smithii*, *Ruminococcus spp.* Однако при сопоставлении результатов с группой женщин репродуктивного возраста отмечено, что в основной группе женщин наблюдается снижение уровня *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterobacter spp.* и *Blautia spp.* Снижение уровня *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* происходит за счет вытеснения видов условно-патогенной и патогенной микрофлорой. Бактерии вида *Faecalibacterium prausnitzii* принимают участие в синтезе эндогенного бутирата, необходимого для поддержания оптимального мышечного сокращения и нервно-мышечной передачи. Снижение уровня бутирата, в том числе на фоне снижения уровня бутират-продуцирующих бактерий, приводит к нарушению процессов мышечного сокращения и синаптической передачи. В отношении желудочно-кишечного тракта данное обстоятельство приводит к нарушению перильстатики кишечника, затруднению эвакуации содержимого. В отношении репродуктивного тракта нарушение процессов мышечного сокращения мышц тазового дна повышает риск развития миофасциального тазового синдрома, генитоуринального синдрома в менопаузе. Бактерии рода *Blautia spp.* в кишечном биотопе выступают в роли эндогенных пробиотических микроорганизмов, принимающих участие в поддержании баланса между патогенной и непатогенной микрофлорой за счет стимуляции и поддержания роста нормофлоры. В составе кишечного микробиома женщин основной группы по сравнению с группой контроля выше численное количество представителей видов *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia inulinivorans*, *Prevotella spp.*, *Methanosphaera stadtmanae*. Данные микроорганизмы преимущественно относятся к условно-патогенной микрофлоре кишечника. Избыточный рост, по сравнению с группой контроля, обусловлен вышеуказанными обстоятельствами, ассоциированными преимущественно со снижением системного уровня эстрогенов и нарушением функции эстроболома.

Заключение

На основании полученных в ходе исследования данных было установлено, что женщины в период перименопаузального перехода формируют собой группу риска дисбиотических нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. При этом данное обстоятельство формирует порочный круг патогенеза перименопаузы. Инволюционные изменения в ткани яичников приво-

дят к системному снижению уровня эстрогенов, функция которых – в том числе поддержание нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Смещение микробного равновесия приводит к нарушениям в кишечном биотопе: на смену нормофлоре приходят анаэробные условно-патогенные и патогенные возбудители. Важно отметить, что общее бактериальное число достоверно ниже в сравнении с группой женщин репродуктивного возраста. Таким образом, проблема ранней диагностики, лечения и профилактики дисбиотических нарушений желудочно-кишечного тракта является перспективным направлением коррекции патологических состояний, сопровождающих женщину в период менопаузального перехода.

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*. 2020;(4):128–138. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.001
3. The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. *The Integrative Human Microbiome Project*. 2020;(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, Graspeuntner 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*. 2020;(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*. 2020;(19):13. DOI: 10.1186/s12866-019-1388-8
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*. 2019;(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*. 2020;(221):9–18 e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.011
16. Norenhaug 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 Obstetrics and Gynecology*. 2020;(127):171–180. DOI: 10.1111/1471-0528.15854
17. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne 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*. 2020;(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*. 2020;(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, Cuypers W, Beckers NGM, Broekmans FJM. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: A prospective study. *Human Reproduction*. 2021;(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) 296-17-82; 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) 296-17-82; e-mail: kirill.obernixin@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) 296-17-82; e-mail: enkova_lera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>

Леонов Лев Николаевич, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 296-17-82; e-mail: leonov_lev@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9267-1058>

Арапова Диана Владимировна, студентка, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 296-17-82; e-mail: arapova_d@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-9353-8433>

Зимарина Софья Романовна, студентка, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 296-17-82; e-mail: zimarina19181@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4004-4465>

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) 296-17-82; e-mail: zhuchkova954@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9146-4779>

Elena V. Enkova, Dr. Med. Sci., Professor, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 296-17-82; e-mail: enkova@bk.com, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>

Kirill I. Obornikhin, Assistant, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 296-17-82; e-mail: kirill.obernixin@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) 296-17-82; e-mail: enkova_lera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>

Lev N. Leonov, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 296-17-82; e-mail: leonov_lev@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9267-1058>

Diana V. Arapova, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 296-17-82; e-mail: arapova_d@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-9353-8433>

Sofya R. Zimarina, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473) 296-17-82; e-mail: zimarina19181@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4004-4465>

Дата поступления: 20.12.2024

Дата рецензирования: 12.03.2025

Принято к публикации: 03.04.2025

Received 20 December 2024

Revision Received 12 March 2025

Accepted 03 April 2025