

- i ginekologia. – Obstetrics and gynecology. 2015;3:40-44. (In Russ.)].*
2. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош, 2015. [Poletaev A. B. *Phiziologicheskaya immunologiya (estestvennyye autoantitela i problemy nanomeditsyny)*. M.: Miklosh; 2015. (In Russ.)].
 3. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Фомина М. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология. 2011;4:16-21. [Sheshukova N. A., Makarov I. O., Fomina M. N. *Akusherstvo i ginekologia. – Obstetrics and gynecology. 2011;4:16-21. (In Russ.)].**
 4. Doraiswami S., Johnson T., Rao S., Rajkumar A., Vijayarathavan J. [et al.]. Study of endometrial pathology in abnormal uterine bleeding. *J. Obstet. Gynaecol. India. 2011;61(4):426-430.*
 5. Mesci-Haftaci S., Ankarali H., Yavuzcan A., Caglar M. Endometrial curettage in abnormal uterine bleeding and efficacy of progestins for control in cases of hyperplasia. *Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014;15(8): 3737-3740.*
 6. Ozdemir S., Batmaz G., Ates S., Celik C., Incesu F. [et al.]. Relation of metabolic syndrome with endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding. *Gynecol. Endocrinol. 2015;12:15.*
 7. Sirimusika N., Peeyananjarassri K., Suphasynth Y., Wootipoom V., Kanjanapradit K. [et al.]. Management and clinical outcomes of endometrial hyperplasia during a 13-year period in Songklanagarind Hospital. *J. Med. Assoc. Thai. 2014;97(3):260-266.*
 8. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современный взгляд на проблему. *Вестник Волгоградского медицинского университета. 2013;3(47):9-15. [Tkachenko L. V., Sviridova N. I. Hyperplastic endometrial processes in perimenopause: a modern view of the problem. *Vestnik Volgogradskogo meditsinskogo universiteta. – Journal of Volgograd State Medical University. 2013;3(47):9-15. (In Russ.)].**
 9. Унанян А. Л., Коссович Ю. М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. *Лечащий врач. 2012;11:35-40. [Unanyan A. L., Kossovich U. M. Chronic endometritis: it is pathogenic, diagnosis, clinic and treatment. The role of antifibrosis therapy. *Lechaschii vrach. – Attending physician Journal. 2012;11:35-40. (In Russ.)].**
 10. Хашукоева А. З., Водяник Н. Д., Хлынова С. А., Цомаева Е. А. Хронический эндометрит – проблема и решения. *Лечащий врач. 2012;3:42-45. [Khashukoeva A. Z., Vodyanik N. D., Khlinova S. A., Tsomaeva E. A. Chronic endometritis – problem and solutions. *Lechaschii vrach. – Attending physician Journal. 2012;3:42-45. (In Russ.)].**
 11. Зайчик А. М., Полетаев А. Б., Чурилов Л. П. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и профилактическая медицина. *Вестник СПбГУ. 2013;11(2):316. [Zaichik A. M., Poletaev A. B., Churilov L. P. Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine. *Vestnik SPbGU. – Vestnik of Saint Petersburg University. 2013;11(2):316. (In Russ.)].**
 12. Кантемирова М. Г., Луценко Я. В., Абросимова А. А., Кузьменко Л. Г., Полетаев А. Б. [и др.]. Особенности спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010;55(2):68-72. [Kantemirova M. G., Lutsenko Ya. V., Abrosimova A. A., Kuzmenko L. G., Poletaev A. B. [et al.]. Features of the spectrum of cardiospecific autoantibodies in children with arrhythmias. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. – Russian bulletin of perinatology and pediatrics. 2010;55(2):68-72. (In Russ.)].**
 13. Полетаев А. Б. Аутоантитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры-предвестники сахарного диабета 2-го типа. *Terra Medica. Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал (СПб.). 2013;1:22-26. [Poletaev A. B. Autoantibodies to insulin receptors as biomarkers are precursors of type 2 diabetes. *Terra Medica. Vserossiyskiy mezhdisciplinarniy meditsinskiy zhurnal (SPb.). – Terra Medica All-Russian Interdisciplinary Medical Journal (SPb.). 2013;1:22-26. (In Russ.)].**
 14. Konstantinidis T. G., Tsigalou C., Bisiklis A. Autoantibodies in patients with asthma: is there a link between asthma and autoimmunity? *Int. J. Immunological Studies. 2012;4(1):376-387.*

Сведения об авторах:

Ткаченко Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей; тел.: 89050631072; e-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Свиридова Наталия Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89064090343; e-mail: n.i.sviridova@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 579.262

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14045>

ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ МЕЖМИКРОБНЫХ ОТНОШЕНИЙ В МИКРОБИОТЕ ВЛАГАЛИЩА ИНФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН

А. П. Годовалов, М. О. Гущин, Т. И. Карпунина

Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е. А. Вагнера, Россия

FEATURES OF INTER-MICROBIAL RELATIONS IN THE INFERTILE WOMEN'S VAGINA MICROBIOTA

Godovalov A. P., Gushchin M. O., Karpunina T. I.

Academician E. A. Wagner Perm State Medical University, Russia

В настоящее время отмечается изменение в характере взаимоотношений человека и микроорганизмов, выражающееся сменой спектра возбудителей и клинической картины заболеваний. Цель исследования – оценить особенности микроэкологии нижних отделов генитального тракта при бесплодии. Проведено микробиологическое

изучение содержимого влагалища 345 субфертильных женщин. Показана недостаточность традиционной микробиологической характеристики качественного и количественного состава микроорганизмов вагины. Для микроэкологической оценки состояния биотопы предложено и апробирован комплекс индексных показателей, позволяющих оценить постоянство микрофлоры, характер взаимоотношений между ее отдельными представителями. Показано снижение численности *Lactobacillus* spp. в микробиоценозе влагалища у половины субфертильных женщин. В такой ситуации условно патогенные микроорганизмы проявляют свои патогенные свойства. При достаточном количестве *Lactobacillus* spp. сохраняется в целом антагонистический характер отношений между облигатными и транзитными представителями нормофлоры. Можно предположить, что случайные микроорганизмы дополнительно создают условия для формирования патологического симбиоза. Микроэкологический подход к оценке состояния микробиоты представляется целесообразным, поскольку дает необходимую информацию о характере симбиотных отношений в микрофлоре анализируемой ниши.

Ключевые слова: микроэкологический подход, микрофлора, вагинальный биотоп, инфертильность, бесплодие, условно патогенные микроорганизмы, коэффициент Жаккара

At present, there is a change in the relationship between man and microorganisms, expressed by a change in the spectrum of pathogens and the clinical picture of diseases. The aim of the study was to evaluate the features of microecology of the lower genital tract under infertility. A microbiological study of the vagina samples of 345 subfertile women was carried out. The inadequacy of the traditional microbiological characteristics of the qualitative and quantitative composition of the vagina microorganisms was shown. For the microecological assessment of the state of the biotope, a complex of indicators has been proposed and tested, which makes it possible to assess the constancy of microflora, the nature of the relationship between individual representatives. It was shown a decrease in the amount of *Lactobacillus* spp. in the vagina microbiocenosis in half of the subfertile women. In such a situation, conditionally pathogenic microorganisms receive ample opportunities for manifesting their pathogenic properties. However, with a sufficient amount of *Lactobacillus* spp., the antagonistic nature of the relationship between obligate and transitional objects of normoflora is preserved. In addition, it can be assumed that random microorganisms additionally create conditions for the formation of pathological symbiosis. In general, the microecological approach to assessing the state of the microbiota seems appropriate, since it provides the necessary information on the character of symbionts in the microflora of the analyzed niche.

Keywords: microecological approach, microflora, vaginal biotope, infertility, conditionally pathogenic microorganisms, Jaccard coefficient

Для цитирования: Годовалов А. П., Гушчин М. О., Карпунина Т. И. ОСОБЕННОСТИ МЕЖМИКРОБНЫХ ОТНОШЕНИЙ В МИКРОБИОТЕ ВЛАГАЛИЩА ИНФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.1):40-44. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14045>

For citation: Godovalov A. P., Gushchin M. O., Karpunina T. I. FEATURES OF INTER-MICROBIAL RELATIONS IN THE INFERTILE WOMEN'S VAGINA MICROBIOTA. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.1):40-44. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14045> (In Russ.)

Микробиота организма играет ключевую роль в формировании здоровья каждого индивидуума. Если первоначально бактерии, изолируемые от человека, в первую очередь рассматривались в контексте их болезнетворности, то сейчас общепризнана необходимость присутствия индигенной микрофлоры для поддержания его здорового состояния [1]. Большинство представителей бактериального сообщества находятся в мутуалистических отношениях с человеком и эволюционируют параллельно с ним [2]. Показано, что между формирующейся биопленкой и, например, слизистой оболочкой влагалища возникает тесная взаимосвязь [3], что позволяет объединить их в единый микробно-тканевый комплекс. Такой комплекс обеспечивает возможность персистенции микроорганизмам, а также постоянный обмен генетическим материалом, регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов, плазмидами.

В ряде работ показано выраженное взаимное влияние компонентов ассоциативной микробиоты [4, 5]. Закономерности формирования ассоциаций остаются недостаточно изученными. Вместе с тем выявление причин экологической общности разных микроорганизмов в биотопе важно, так как расширяет представления о механизмах закрепления в нем условно патогенной микрофлоры, характере формирующихся взаимоотношений, а также позволяет определять стратегию антибиотикотерапии.

В большинстве случаев изменения микробиоты влагалища остаются незамеченными из-за полного отсутствия симптомов либо минимальной выраженности клинических проявлений [6], что, в свою очередь, может способствовать персистенции условно патогенных микроорганизмов и формированию более стойких изменений микробиоты.

Цель исследования – оценить особенности микроэкологии нижних отделов генитального тракта женщин при бесплодии.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов микробиологического исследования отделяемого влагалища 345 субфертильных женщин, средний возраст которых 31,9±0,9 года, отобранных методом сплошной выборки. Для бактериологического исследования материал мерно собирали с заднего свода влагалища с помощью ложки Фолькмана и использовали традиционные бактериологические методы [7]. Частоту обнаружения представителей микрофлоры выражали в процентах. Для оценки долевого участия разных видов микроорганизмов в структуре микробиоты использовали коэффициент постоянства вида, который рассчитывали по формуле $C = p \times 100 / P$, где p – число наблюдений с регистрацией изучаемого вида, P – общее число наблюдений [8]. Для количественного выражения взаимодействия между членами микробиоценоза использовали коэффициент сходства Жаккара, рассчитываемый по формуле $q = c / (a + b - c) \times 100$, где a – число наблюдений с видом a , b – число наблю-

дений с видом b, c – число наблюдений, содержащих оба вида [8]. Характер взаимоотношений между двумя видами в составе микробиоты определялся по соотношению $P_1:C_1$, где P_1 – вероятное число наблюдений, в которых два случайно попавших вида существуют совместно, а C_1 – число наблюдений, содержащих оба вида [5].

Результаты и обсуждение. Obligатная нормофлора, состоящая из представителей родов *Lactobacillus*, обнаружена у 100 % женщин. Данные микроорганизмы являются постоянными для вагинального биотопа ($C=99$ %). Однако лишь в 51,6 % случаев количество микроорганизмов было в пределах возрастной нормы. Известно, что доминирование в вагинальном биотопе представителей рода *Lactobacillus* ассоциировано с репродуктивным здоровьем женщины [9]. Эти бактерии создают кислое микроокружение, которое предотвращает инфицирование и колонизацию патогенами либо нетипичными микробами. Именно лактобактерии определяют стабильность в биотопе. В ряде случаев в вагинальном биотопе наблюдается снижение количества *Lactobacillus* spp. либо изменение их видового состава, что отражается на состоянии всей микробиоты. Известно, в частности, что патогенез бактериального вагиноза обусловлен снижением количества лактобактерий и избыточным ростом анаэробных микроорганизмов [3]. С другой стороны, не все виды лактобактерий могут сохранять постоянство микробиоценоза влагалища. Показано, что *L. iners* практически не обладает H_2O_2 -синтезирующей способностью, в связи с чем его присутствие связывают с развитием воспалительных процессов [10]. Более того, описаны абсолютные противоположные случаи, когда активность лактобактерий избыточна и становится причиной цитолитического вагиноза, который сопровождается разрушением эукариотических клеток [11]. Таким образом, только констатации факта присутствия лактобактерий в вагинальном биотопе женщин, особенно планирующих беременность, недостаточно. Кроме количественной оценки, требуется определение их видового состава и функциональных показателей [12].

В ряде исследований установлено, что присутствие некоторых условно патогенных микроорганизмов в нижних отделах генитального тракта может существенно снижать репродуктивную функцию [13]. По нашим наблюдениям, в микробиоценозе влагалища субфертильных женщин среди аэробных бактерий преобладали стафилококки – 74,8 %. Все выявленные представители рода *Staphylococcus* оказались случайными микроорганизмами (C не превышал 25 %). Однако известно, что лактобактерии в определенных ситуациях не способны подавлять рост популяции и продукцию токсинов стафилококками [14], а более высокая рН (6,5–7,0), создаваемая во влагалище при нарушении отношений между представителями микробиоты, способствует продукции *S. aureus* такого токсина, как TSST-1 [15].

Enterococcus spp. изолированы у 15,7 % женщин и также относились к случайным ($C=15,6$ %). В 10,7 % проб присутствовали бактерии рода *Streptococcus*, среди которых *S. agalactiae* встречался в 70,3 % случаев. Однако и *S. agalactiae* был отнесен к случайным микроорганизмам ($C=7,5$ %). Успешная колонизация репродуктивного тракта стрептококками обусловлена их потребностью в гликогене. Появление такого конкурента за субстрат не является благоприятным для лактобактерий, поскольку известна их гликогензависимость [16]. В связи с этим присутствие кок-

ковых микроорганизмов, даже в качестве случайных, может способствовать развитию бесплодия [17], как за счет продукции токсичных метаболитов, так и за счет негативного влияния на иммунную систему.

Escherichia coli обнаружена у 27,5 % женщин. Коэффициент постоянства для данного вида составил 27 %, в связи с чем его можно считать добавочным. Нетипичные варианты *E. coli* выделены лишь в 7,5 % проб. Коэффициент постоянства для лактозанегативных вариантов *E. coli* 1,2 %, а гемолитических – 1 %. Другие представители семейства *Enterobacteriaceae* относились к случайным видам. Важно помнить, что колонизация вагинального биотопа зачастую обусловлена комменсальными штаммами *E. coli*, которые сменили свою адаптационную стратегию или приобрели детерминанты вирулентности в связи с высокой пластичностью генома. Показана четкая связь между интравагинальными штаммами *E. coli* и теми, которые были обнаружены при внутриутробных инфекциях, преждевременном разрыве мембран, преждевременных родах, выкидышах, а также со штаммами *E. coli* от новорожденных с очень низким весом и неонатальным сепсисом [18]. Установлена способность лактобактерий к образованию агрегатов с *E. coli* [19], что расценивают как вариант приспособления микроорганизмов друг к другу, в результате чего *E. coli* получает возможность выживать и размножаться. В свою очередь *E. coli* обладает уникальными свойствами как в отношении ростовых параметров, так и метаболических характеристик, что обеспечивает закрепление вида в нише.

Из числа анаэробных микроорганизмов бактерии рода *Peptostreptococcus* встречались в большинстве случаев (61,2 %) и относились к постоянным представителям микрофлоры ($C=60,9$ %). Добавочными анаэробными микроорганизмами в вагинальном биотопе были *Peptococcus* spp. (47,2 %), *Bacteroides* spp. (37,4 %), *Fusobacterium* spp. (36,5 %), *Eubacterium* spp. (34,5 %), *Propionibacterium* spp. (35,7 %). Известно, что присутствие в биотопе активных «потребителей» кислорода (например, стафилококков) создает приемлемые условия для анаэробов [3]. Это лишь один из примеров того, как даже случайные условно патогенные микроорганизмы могут стать немаловажным компонентом в патогенезе неспецифической инфекции.

В подавляющем большинстве случаев микроорганизмы входили в состав многокомпонентных сообществ. Так, 2–3 вида микроорганизмов обнаружены в 12,2 % случаев, 4–6 – в 48,7 %, 7–9 – в 23,2 %, а 10 и более – в 15,9 %. Среди наиболее активных участников микробных ассоциаций *E. coli* в 20 % случаев участвовала в формировании сообществ с *S. epidermidis*, в 17 % – с энтерококками и в 11 % – с *C. albicans*. Сочетания нетипичных вариантов *E. coli* с *C. albicans* обнаружены в четверти случаев. Аналогичная ситуация установлена для *S. aureus* и *C. albicans*. Анаэробные микроорганизмы участвовали в формировании сообществ как между собой, так и с аэробными видами. Практически так же часто, как грибы рода *Candida*, вместе с *E. coli* регистрировали представители рода *Peptostreptococcus*.

Взаимоотношения микроорганизмов в ассоциациях можно охарактеризовать по наличию сопряженных связей. Характер взаимоотношений между основными членами микробного сообщества в вагинальном биотопе женщин с бесплодием следует признать антагонистическим. Мутуализм был характерен только для представителей семейств *Lactobacillus* и *Peptostreptococcus* ($q=92$ %). Значимость

экологическую общность с этими микроорганизмами имели типичные варианты *E. coli* ($q = 58$ и 45 % соответственно), взаимоотношения которых можно расценивать как синергичные. Аналогичный тип отношений складывался между *S. epidermidis* и лактобактериями ($q=35,8$ %). В результате проведенных исследований к стабилизирующим видам у субфертильных женщин можно отнести *E. coli*, с активностью которых зачастую ассоциируется изменение как видового состава лактобактерий, так и их функциональных характеристик. В подобной ситуации, несмотря на преобладание микробного антагонизма в микробиоте влагалища, представители семейства *Lactobacillus* «допускают» существование *E. coli*, *Enterobacter* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. agalactiae*, *Enterococcus* spp. и *C. albicans* ($P < C$). В таких условиях негативное влияние условно патогенных микроорганизмов на лактобактерии усиливается, что проявляется заметным снижением их численности и функциональной активности, а также уменьшением чувствительности ассоциантов к бицидным факторам лактобактерий при совместном существовании. Кроме этого, ранее было показано, что происходит смена ведущих видов лактобактерий на те, которые не обладают перекись-продуцирующей способностью, синтезируют минимальные количества других антимикробных факторов [3].

При анализе ассоциативного микросимбиоза вагины у женщин с репродуктивными проблемами выявлены некоторые особенности межмикробных взаимоотношений. Так, *S. aureus* и ряд представителей семейства *Enterobacteriaceae* способны к совместному обитанию ($P < C$) даже при обнаружении расчетным путем ($q < 30$ %), либо *in vitro* антагонистического характера связей между ними. С другой стороны, *S. haemolyticus* и *S. agalactiae* создают в биотопе условия, исключающие существование всех вариантов *E. coli* ($q < 30$ %, $P > C$) и *Enterobacter* spp. ($q < 30$ %, $P > C$), более того, *S. haemolyticus* снижает «качество жизни» дрожжеподобных грибов рода *Candida* и энтерококков ($q < 30$ %, $P > C$). Известно, что среди рода *Staphylococcus* вид *S. haemolyticus* не обладает широким набором факторов вирулентности, хотя некоторые ферменты, цитолизины и ряд поверхностных веществ описаны в литературе [20]. Кроме этого, указывается на уникальную способность данного микроорганизма формировать устойчивость к антимикробным факторам [20]. В исследованиях Barros с соавт. выявлено, что 75 % изолятов *S. haemolyticus* являются мультирезистентными [21]. Этот вид играет ведущую роль в распространении генов резистентности [22].

В проведенных исследованиях показано снижение численности представителей одного из основных таксонов нормобиоты – *Lactobacillus* – в вагинальном биотопе у половины субфертильных женщин. В такой ситуации условно патогенные микроорганизмы,

среди которых лидирующее положение у коагулазоотрицательных стафилококков, *E. coli* и энтерококков, получают широкие возможности для размножения и проявления своих патогенных свойств. С другой стороны, микрoэкологический подход к оценке микробиоты вагинального биотопа позволяет предположить, что, несмотря на достаточное количество *Lactobacillus* spp., происходит смена их видового состава, снижение синтетической активности, изменение метаболических путей и нарушения ростовых параметров. При этом сохраняющийся в целом антагонистический характер отношений между облигатными и транзитными представителями нормофлоры допускает сосуществование двух и более микробов-антагонистов.

Выявленные у инфертильных женщин изменения микрoэкологии влагалища свидетельствуют о существующем у них риске избыточной колонизации вагинального биотопа условно патогенными микроорганизмами, что напрямую либо опосредованно становится одной из значимых причин репродуктивных неудач. Показано, что вагинальная микробиота субфертильных женщин обладает рядом особенностей, заключающихся в снижении численности и/или дефектности облигатных представителей и высокой способности ряда условно патогенных видов закрепляться в биотопе, чему могут способствовать как измененные состав и свойства нормофлоры, так и нарушения в иммунной реактивности. Можно предположить, что реагирование иммунной системы недостаточно из-за продукции условно патогенными микроорганизмами специфических метаболитов. Например, *E. coli* образуют полиамины, которые позволяют бактериям выдерживать воздействие окислительного стресса [23] и подавляют фагоцитарную активность. С другой стороны, существование всего сообщества в составе биопленки делает его представителей практически недоступными для клеточных и гуморальных факторов иммунитета, что и проявляется слабой выраженностью клинических симптомов.

Заключение. Таким образом, микрoэкологический подход к оценке состояния микробиоты дает необходимую информацию об отношениях между отдельными микроорганизмами в ее составе (как основными, так и случайными) и может стать ценным инструментом в расшифровке механизмов снижения фертильности, ассоциированных с неспецифическими инфекциями. В первую очередь, такой подход должен обрести свое достойное место в комплексе диагностических мероприятий для женщин, планирующих беременность и использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №16-44-590429, №17-44-590404 и Администрации Пермского края.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. García-Velasco J. A., Menabrito M., Catalán I. B. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reprod. Biomed. Online*. 2017;35(1):103-112. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.005>
2. Moran N. A., Sloan D. B. The hologenome concept: helpful or hollow? *PLoS Biol*. 2015;13:e1002311. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002311>
3. Datcu R. Characterization of the vaginal microflora in health and disease. *Dan. Med. J*. 2014;61(4):B4830.
4. Ильина Т. С., Романова Ю. М., Гинцбург А. Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей

- среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития. *Генетика*. 2004;40(11):1445-1456. [Ильина Т. С., Романова Ю. М., Гинцбург А. Л. Biofilms as a way of existence of bacteria in the environment and the host organism: a phenomenon, genetic control and systems of regulation of their development. *Genetika. – Russian Journal of Genetic*. 2004;40(11):1445-1456. (In Russ.)].
5. Костерина В. В., Рябинина А. П., Леонов В. В., Варницына В. В. Изменение среднесуточной гемолитической и каталазной активности госпитальных штаммов ассоциативной микробиоты под действием экзометаболитов

- Candida albicans* в эксперименте. *Вестник Югорского государственного университета*. 2009;3(14):58-61. [Kosterina V. V., Rjabinina A. P., Leonov V. V., Varnicy-na V. V. Change in mean daily hemolytic and catalase activity of hospital strains of associative microbiota under the action of *Candida albicans* exometabolites in the experiment. *Vestnik Jugorskogo gosudarstvennogo universi-teta*. – *Yugra State University Bulletin*. 2009;3(14):58-61. (In Russ.)].
6. Осипович О. А., Годовалов А. П. К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин. *Медицинский альманах*. 2016;5(45):85-87. [Osipovich O. A., Godovalov A. P. On the role of inflammatory diseases in the development of infertility in women. *Medicinskij al'manah*. – *Medical Almanac*. 2016;5(45):85-87. (In Russ.)].
 7. Годовалов А. П., Карпунина Н. С., Карпунина Т. И. Микробиота кишечника и влагалища женщин со вторичным бесплодием и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;6(130):109-113. [Godovalov A. P., Karpunina N. S., Karpunina T. I. Microbiota of the intestine and vagina of women with secondary infertility and diseases of the gastrointestinal tract. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. – *Journal of Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;6(130):109-113. (In Russ.)].
 8. Захарова Е. А., Азизов И. С. Микроэкологическая характеристика кишечного микробиоценоза часто болеющих детей. *Журнал микробиологии*. 2012;(2):63-68. [Zaharova E. A., Azizov I. S. Microecological characteristics of the intestinal microbiocenosis often ill children. *Zhurnal mikrobiologii*. – *Journal of Microbiology*. 2012;2:63-68. (In Russ.)].
 9. Smith S. B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J. Physiol.* 2017;595(2):451-463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>
 10. Vaneechoutte M. The human vaginal microbial community. *Research in Microbiology*. 2017;26:S0923-2508(17)30133-X. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.08.001>
 11. Mestrovic T., Profocic Z. Clinical and microbiological importance of *Leptothrix vaginalis* on Pap smear reports. *Diagn. Cytopathol.* 2015;44:68-69. <https://doi.org/10.1002/dc.23385>
 12. Petrova M. I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol.* 2015;25(6):81. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00081>
 13. Kim J. Y., Sung J. H., Chang K. H., Choi S. J., Oh S. Y. [et al.]. Abnormal vaginal colonization by gram-negative bacteria is significantly higher in pregnancy conceived through infertility treatment compared to natural pregnancy. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2017;30(5):556-561. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1177819>
 14. Stingley R. L., Liu H., Mullis L. B., Elkins C. A., Hart M. E. Staphylococcus aureus toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) production and Lactobacillus species growth in a defined medium simulating vaginal secretions. *J. Microbiol. Methods*. 2014;106:57-66. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2014.08.002>
 15. MacPhee R. A., Miller W. L., Gloor G. B., McCormick J. K., Hammond J. A. [et al.]. Influence of the vaginal microbiota on toxic shock syndrome toxin 1 production by *Staphylococcus aureus*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013;79(6):1835-1842. <https://doi.org/10.1128/AEM.02908-12>
 16. Babu G., Singaravelu B. G., Srikumar R., Reddy S. V., Kankan A. Comparative study on the vaginal flora and incidence of asymptomatic vaginosis among healthy women and in women with infertility problems of reproductive age. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(8):DC18-DC22. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/28296.10417>
 17. Ruiz F. O., Gerbaldo G., Garcia M. J., Giordano W., Pascual L. [et al.]. Synergistic effect between two bacteriocin-like inhibitory substances produced by Lactobacilli Strains with inhibitory activity for *Streptococcus agalactiae*. *Curr. Microbiol.* 2012;64(4):349-356. <https://doi.org/10.1007/s00284-011-0077-0>
 18. Sáez-López E., Cossa A., Benmessaoud R., Madrid L., Moraleda C. [et al.]. Characterization of Vaginal *Escherichia coli* Isolated from Pregnant Women in Two Different African Sites. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158695>
 19. Bujnakova D., Kmet V. Aggregation of animal lactobacilli with O157 enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public. Health.* 2002;49(3):152-154. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2002.00526.x>
 20. Czekaj T., Ciszewski M., Szewczyk E. M. *Staphylococcus haemolyticus* – an emerging threat in the twilight of the antibiotics age. *Microbiology*. 2015;161(11):2061-2068. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000178>
 21. Barros E. M., Ceotto H., Bastos M. C. F., Dos Santos K. R. N., Giambiagi-Demarval M. *Staphylococcus haemolyticus* as an important hospital pathogen and carrier of methicillin resistance genes. *J. Clin. Microbiol.* 2012;50:166-168. <https://doi.org/10.1128/JCM.05563-11>
 22. Cavanagh J. P., Hjerde E., Holden M. T. G., Kahlke T., Klingenberg C. [et al.]. Whole-genome sequencing reveals clonal expansion of multiresistant *Staphylococcus haemolyticus* in European hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69:2920-2927. <https://doi.org/10.1093/jac/dku271>
 23. Tkachenko A. G., Akhova A. V., Shumkov M. S., Nesterova L. Y. Polyamines reduce oxidative stress in *Escherichia coli* cells exposed to bactericidal antibiotics. *Research in Microbiology*. 2012;163(2):83-91. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2011.10.009>

Сведения об авторах:

Годовалов Анатолий Петрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии; тел.: 83422364485; e-mail: AGodovalov@gmail.com

Гущин Максим Олегович, студент; тел.: 83422172040; e-mail: mm2797@yandex.ru

Карпунина Тамара Исаковна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии; тел.: 83422364485; e-mail: karpuninapsma@mail.ru