

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Научная статья

УДК 579.61

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-78-84

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

**ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРОГЕСТАГЕНОВ
НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПАЦИЕНТОК
С ЭНДОМЕТРИОЗОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Вероника Алексеевна Пронина¹, Алексей Борисович Гордеев¹,
Вера Васильевна Муравьева¹, Алексей Викторович Скоробогатый¹,
Ксения Николаевна Жигалова¹, Павел Александрович Денисов¹,
Галина Евгеньевна Чернуха¹, Татьяна Валерьевна Припутневич^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация. На сегодняшний день широко обсуждается вклад кишечной микробиоты в генез многих заболеваний, включая эндометриоз. Однако данные литературы, освещающие микробный состав при эндометриозе, разноречивы. Кроме того, данные, свидетельствующие о влиянии консервативной терапии на микробный состав ограничиваются лишь эстроген-содержащими препаратами, в то время как данные о влиянии гестагенов отсутствуют. Цель – оценить состав микробиоты кишечника пациенток с наружным генитальным эндометриозом на терапии пероральными прогестагенами. Проведено проспективное пилотное исследование, в которое были включены 17 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (средний возраст 30,9 (7,8) лет, средний индекс массы тела 20,2 (2,0) кг/м²). Женщины получали терапию пероральными прогестагенами (диеногест в дозе 2 мг в сутки в непрерывном режиме). Проведено микробиологическое исследование образцов фекалий методом культивации с посевом на селективные и неселективные питательные среды с последующей видовой идентификацией микроорганизмов проводилось с помощью времяпролётной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) в двух точках: исходно и после 6 месяцев приема диеногеста. На терапии диеногестом отмечалось улучшение ряда микробиологических показателей кишечной микробиоты в виде тенденции к увеличению видового и таксономического разнообразия, снижения индекса *Bacillota* / *Bacteroidota*, снижения титра условно патогенных микроорганизмов *Staphylococcus* spp. И увеличения колонизации симбионтных бактерий вида *Collinsella aerofaciens* и рода *Lactobacillus*. Таким образом, терапия диеногестом может оказывать как прямой, так и опосредованный эффект на состав кишечной микробиоты пациенток с наружным генитальным эндометриозом, что было продемонстрировано по результатам исследования.

Ключевые слова: эндометриоз, кишечная микробиота, диеногест

Для цитирования: Пронина В. А., Гордеев А. Б., Муравьева В. В., Скоробогатый А. В., Жигалова К. Н., Денисов П. А., Чернуха Г. Е., Припутневич Т. В. Влияние применения пероральных прогестагенов на состав кишечной микробиоты пациенток с эндометриозом: пилотное исследование // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 78–84. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-78-84.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE EFFECT OF ORAL PROGESTOGENS ON THE INTESTINAL MICROBIOTA COMPOSITION
IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS: PILOT STUDY**

Veronika A. Pronina¹, Aleksey B. Gordeev¹,
Vera V. Murav'eva¹, Aleksey V. Skorobogatyy¹,
Kseniya N. Zhigalova¹, Pavel A. Denisov¹,
Galina E. Chernukha¹, Tat'ana V. Priputnevich^{1,2}

¹National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

© Пронина В. А., Гордеев А. Б., Муравьева В. В., Скоробогатый А. В., Жигалова К. Н., Денисов П. А., Чернуха Г. Е., Припутневич Т. В., 2024

Abstract. Today, the contribution of the microbiota to the genesis of many diseases, including endometriosis, is widely discussed. However, the literature data on the microbiological composition of endometriosis are contradictory. In addition, data indicating the effect of conservative therapy on the microbiological composition are limited only to estrogen-containing drugs, while there is no data on the effect of progestogens. Objective: to evaluate the composition of the intestinal microbiota of patients with external genital endometriosis on oral progestogen therapy. A single-stage pilot study was conducted, which included 17 patients with external genital endometriosis (average age 30.9 (7.8) years, average body mass index 20.2 (2.0) kg/m²). The women received oral progestogen therapy (dienogest at a dose of 2 mg per day in a continuous mode). Microbiological examination of faecal samples by culturomics methods with inoculation on selective and non-selective nutrient media, followed by species identification of microorganisms, was carried out using time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) at two points: initially and after 6 months of taking dienogest. Dienogest therapy showed an improvement in a number of microbiological indicators of the intestinal microbiota in the form of a tendency to increase species and taxonomic diversity, a decrease in the *Bacillota* / *Bacteroidota* index, and a decrease in the titer of conditionally pathogenic microorganisms *Staphylococcus* spp. and increased colonization of symbiotic bacteria of the *Collinsella aerofaciens* and *Lactobacillus* spp. Thus, dienogest therapy can have both a direct and indirect effect on the composition of the intestinal microbiota of patients with external genital endometriosis, which was demonstrated by the results of the study.

Keywords: endometriosis, intestinal microbiota, dienogest

For citation: Pronina V. A., Gordeev A. B., Murav'eva V. V., Skorobogatyy A. V., Zhigalova K. N., Denisov P. A., Chernukha G. E., Priputnevich T. V. The effect of oral progestogens on the intestinal microbiota composition in patients with endometriosis: pilot study. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 78–84. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-78-84. (In Russ.).

Введение. Эндометриоз относится к числу гормонозависимых заболеваний, ассоциированных с хроническим воспалением, распространенность которого в мире может достигать 18 % [1]. При этом многие исследователи сходятся во мнении, что для эндометриоза характерна полиэтиологическая природа возникновения, одним из компонентов которого может являться влияние микробиоты кишечника, женского репродуктивного тракта, микроокружения эндометриозных очагов и перитонеальной жидкости на возникновение и прогрессирование заболевания [2–3]. Кроме того, существуют пробелы в консервативной терапии заболевания и профилактике его послеоперационных рецидивов, ввиду того, что ряд пациенток могут не отвечать на «классические» терапевтические схемы. Учитывая, что существует двунаправленное влияние эндометриоза и микробиоты друг на друга, встает вопрос о целесообразности изучения влияния пероральных прогестагенов, являющихся первой линией терапии заболевания, на состав кишечной микробиоты (КМ), что может позволить расширить представления о роли микроокружения в генезе заболевания, и установить целесообразность добавления дополнительных антимикробных и пробиотических компонентов терапии данной группе пациенток [4]. Однако данные литературы по этому вопросу отсутствуют, ввиду чего было проведено пилотное исследование, цель которого оценка изменения состава КМ у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) на терапии пероральными прогестагенами.

Материалы и методы исследования. *Дизайн исследования.* Проведено пилотное одномоментное исследование на базе института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России в период с декабря 2021 по декабрь 2023 г., в которое были включены 17 пациенток с НГЭ (средний возраст 30,9 (7,8) лет, средний индекс массы тела 20,2 (2,0) кг/м²). Работа одобрена комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 12 от 25 ноября 2021 г.). Все включенные в исследование пациентки ознакомились и подписали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

Пациентки получали терапию пероральными прогестагенами (диеногест (ДНГ) в дозе 2 мг в сутки, начало приема препарата осуществлялось с 1-го дня менструального цикла в непрерывном режиме. Микробиологическое исследование образцов фекалий проводилось в двух точках: исходно до начала терапии и после 6 месяцев ее приема (средняя продолжительность терапии составила 6 (6;7) месяцев), сравнение осуществлялось попарно.

Критериями включения в основную группу являлись:

- наличие признаков НГЭ по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза;
- возраст от 18 до 45 лет;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании, одобренного этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России.

Критерии не включения пациенток:

- невозможность сбора образцов фекалий для микробиологического исследования утром в день проводимого исследования;
- наличие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могли бы помешать сбору материала;
- менструация;
- прием антибактериальных или пробиотических препаратов, гормонотерапия как минимум за 3 месяца до включения в исследование.

Критерии исключения для обеих групп:

- наличие тяжелой соматической патологии;
- наличие онкологических заболеваний на момент включения в исследование или в анамнезе;
- органические заболевания ЖКТ на момент включения в исследование или в анамнезе;
- наличие противопоказаний для гормонотерапии;
- наличие показаний для оперативного лечения;
- прием препарата менее 6 месяцев

Методы исследования. В ходе работы выполнено микробиологическое исследование 34 образцов фекалий: 17 пар, исходно и на терапии ДНГ. Исследование выполнялось методом культивирования с использованием расширенного спектра универсальных, селективных и дифференциально-диагностических питательных сред. Пробы фекалий собирали в стерильный контейнер без консерванта и доставляли в лабораторию в течение 3 ч. Для оценки видового и количественного состава (в пересчете на 1 г биоматериала) готовили десятикратные серийные разведения фекалий в физиологическом растворе с последующим посевом на питательные среды.

Для культивирования аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали: колумбийский кровяной агар, хромогенную среду Brilliance, сальмонелла-шигелла агар, декстрозный агар, среду для выявления и дифференциации *Streptococcus agalactiae* (CHROMagar, Франция), маннит-солевой агар (Himedia, Индия), энтерококковый агар, агар Эндо (ФГУН «ГНЦ ПМБ»; Россия) и для грибов – агар Сабуро (Oxoid, Великобритания). Засеянные чашки Петри помещали в термостат (37 °C и для грибов дополнительно 30 °C). Микроаэрофилы выращивали в CO₂-инкубаторе (5 % CO₂) при 37 °C: лактобациллы на лактобакагаре (ФГУН «ГНЦ ПМБ», Россия) и кампилобактер – на среде для выделения кампилобактера. Obligatные анаэробы культивировали на предварительно редуцированных средах: агаре Шедлера с необходимыми добавками, основном агаре для анаэробов, железосульфитном агаре, перфрингенс агаре, селективном агаре для *Clostridium difficile* (Oxoid, Великобритания); агаре для бифидобактерий (Himedia, Индия) в условиях анаэробного бокса (Whitley DG 250 Anaerobic Workstation, Великобритания в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (N₂ – 80 %; CO₂ – 10 %; H₂ – 10 %) в течение 3–4 суток.

Видовую идентификацию проводили с помощью времяпролётной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на масс-спектрометре MicroFlex, с программным обеспечением “MALDI BioTyper” (Bruker Daltonics, Германия), версия 5.0. Микроорганизм считали идентифицированным до вида с высокой степенью вероятности при значениях SCORE ≥ 2,0.

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовалась программа “IBM SPSS Statistics” (v.26) и “MedCalc statistical software” (версия 20.104 – 64-bit). Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный интервал (Q₁; Q₃). Для качественных и порядковых показателей – частоты (%). Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате M (SD). Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me (Q₁; Q₃). Для нахождения различий между количественными показателями применяли попарное сравнение групп с помощью критерия Вилкоксона, для нахождения различий между парными качественными показателями – критерий χ² Пирсона.

Расчет видового богатства проводился с использованием индексов Маргалефа, Менхиника, альфа-разнообразия – индексы Симпсона, Шеннона (табл. 1). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1. Индексы видового и таксономического разнообразия
Table 1. Indices of species and taxonomic diversity

Индекс	Формула
Маргалефа	$d = (s - 1) / \ln N$
Менхиника	$d_M = (s - 1) / (N)^{1/2}$
Симпсона	$C = S (ni / N)^2$
Шеннона	$H = \frac{1}{N} 1.443 \cdot \ln \frac{N!}{n_1! + n_2! + \dots + n_N!}$

Примечание: S – число видов; N – число особей.

Note: S – number of species; N – number of individuals.

Результаты исследования и их обсуждение. У пациенток с НГЭ исходно было выделено 204 штамма микроорганизмов, относящихся к пяти основным типам: *Bacillota* (ранее *Firmicutes*), *Bacteroidota* (ранее *Bacteroidetes*), *Actinomycetota* (ранее *Actinobacteria*), *Pseudomonadota* (ранее *Proteobacteria*) и *Ascomycota* (табл. 2).

Состав КМ пациенток с НГЭ был представлен 12 классами, 20 порядками, 38 семействами, 51 родом и 163 видами микроорганизмов с некоторой тенденцией к увеличению видового разнообразия при повторном анализе на терапии (исходно – 204 вида, на фоне ДНГ – 225 видов, $p > 0,05$). Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению видового богатства и альфа-разнообразия микробиоты на фоне проводимой терапии, однако, результаты не достигли статистической значимости (рис. 1).

Однако, несмотря на наличие лишь тенденции к увеличению видового богатства у пациенток с НГЭ на терапии ДНГ, отмечалось значимое снижение соотношения *Bacillota* / *Bacteroidota* ($p = 0,0421$) (рис. 2).

Таблица 2. Распределение микроорганизмов по типам (абс., %)

Table 2. Distribution of microorganisms by type (abs., %)

Типы микроорганизмов	Исходно, $n = 204$		На терапии, $n = 225$		p^*
	n	%	n	%	
<i>Bacteroidota</i> (<i>Bacteroidetes</i>)	39	19,12	45	20,0	0,819
<i>Actinomycetota</i> (<i>Actinobacteria</i>)	41	20,01	51	22,67	0,501
<i>Pseudomonadota</i> (<i>Proteobacteria</i>)	33	16,18	40	17,78	0,660
<i>Bacillota</i> (<i>Firmicutes</i>)	83	40,69	81	36,0	0,319
<i>Ascomycota</i>	8	3,92	8	3,56	0,842

Примечание: *критерий χ^2 Пирсона.

Note: *Pearson's χ^2 test.

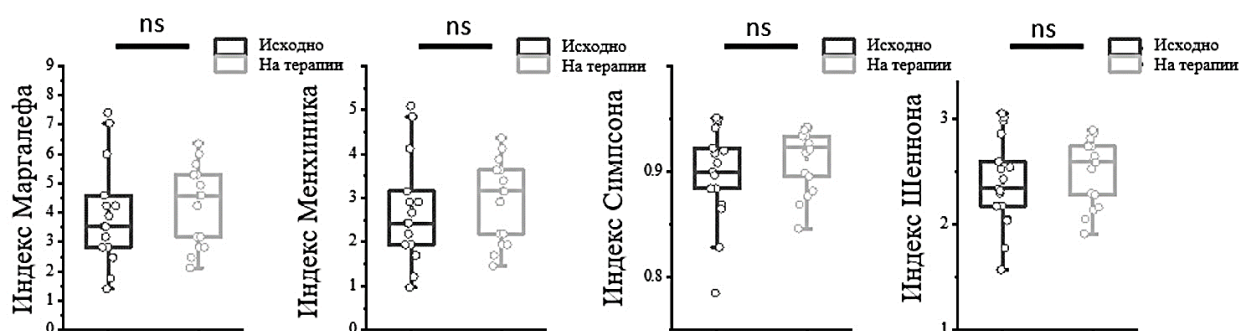


Рисунок 1. Индексы видового богатства (Маргалефа, Менхиника) и α -разнообразия (Симпсона, Шеннона) кишечной микрофлоры пациенток исходно и на терапии диеногестом:

ns – отсутствие статистической значимости, критерий Вилкоксона

Figure 1. Indices of species richness (Margalef, Menhinik) and α diversity (Simpson, Shannon) of the intestinal microflora of patients initially and on dienogest therapy: Wilcoxon test, ns – not significant

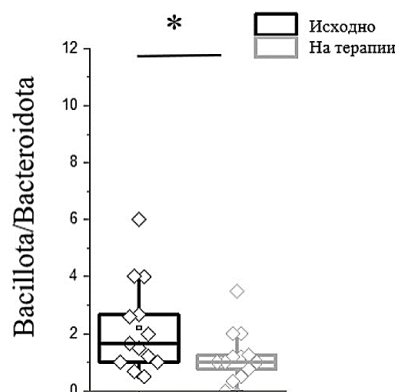


Рисунок 2. Индекс *Bacillota* / *Bacteroidota* у пациенток исходно и на терапии диеногестом: критерий Вилкоксона; $*p = 0,0421$

Figure 2. The *Bacillota* / *Bacteroidota* index in patients initially and on dienogest therapy: Wilcoxon test; $*p = 0,0421$

Соотношение *Bacillota* / *Bacteroidota* является значимым показателем для оценки микробного состава кишечника: согласно данным J. Shan и соавторов у пациенток с эндометриозом в сравнении с условно здоровыми женщинами отмечается как снижение α -разнообразия, так и увеличение соотношения *Bacillota* / *Bacteroidota* [5]. Таким образом, снижение этого индекса на терапии ДНГ может свидетельствовать о некотором условном улучшении микробиологических параметров при эндометриозе.

На уменьшение индекса *Bacillota* / *Bacteroidota*, с одной стороны, может влиять снижение абсолютного количества факультативно-анаэробных условно патогенных микроорганизмов (УПМ) *Staphylococcus* spp. (тип *Bacillota*), с другой стороны, имеющаяся некоторая тенденция к увеличению численности бактериодов (тип *Bacteroidota*) (рис. 3, табл. 2).

Помимо значимого снижения количества грамотрицательных факультативно-анаэробных УПМ, отмечалось увеличение колонизации комменсальных бактерий *Lactobacillus* spp., однако результаты не достигли статистической значимости (рис. 3).

Также на фоне ДНГ отмечалось увеличение титра представителя симбионтных бактерий облигатно-анаэробного происхождения – вида *Collinsella aerofaciens* (исходно 8,0 КОЕ/г, на терапии 8,0 (8,0;10,0) КОЕ/г, $p = 0,049$). Частота выявления этого микроорганизма имела тенденцию к двукратному увеличению на фоне терапии (3/17 (17,65 %) исходно и 6/17 (35,29 %) – на терапии, $p = 0,224$). *Collinsella aerofaciens* является одним из доминирующих представителей нормофлоры толстого кишечника человека, известная своей способностью ферментировать ряд углеводов растительного и животного происхождения, производить H_2 , этанол, ряд короткоцепочечных жирных кислот и лактат [6]. В частности, *C. aerofaciens* обладает способностью продуцировать бутират – «полезную» короткоцепочечную жирную кислоту, поддерживающую целостность эпителиального барьера [7]. Также было показано снижение количества *C. aerofaciens* у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и значимую роль этого микроорганизма, как предиктора положительного ответа данной группы пациентов на терапию пробиотиками [8]. Общеизвестным является факт того, что наличие СРК у пациенток с эндометриозом может увеличивать шансы на диагностику заболевания в среднем в 3 раза [9].

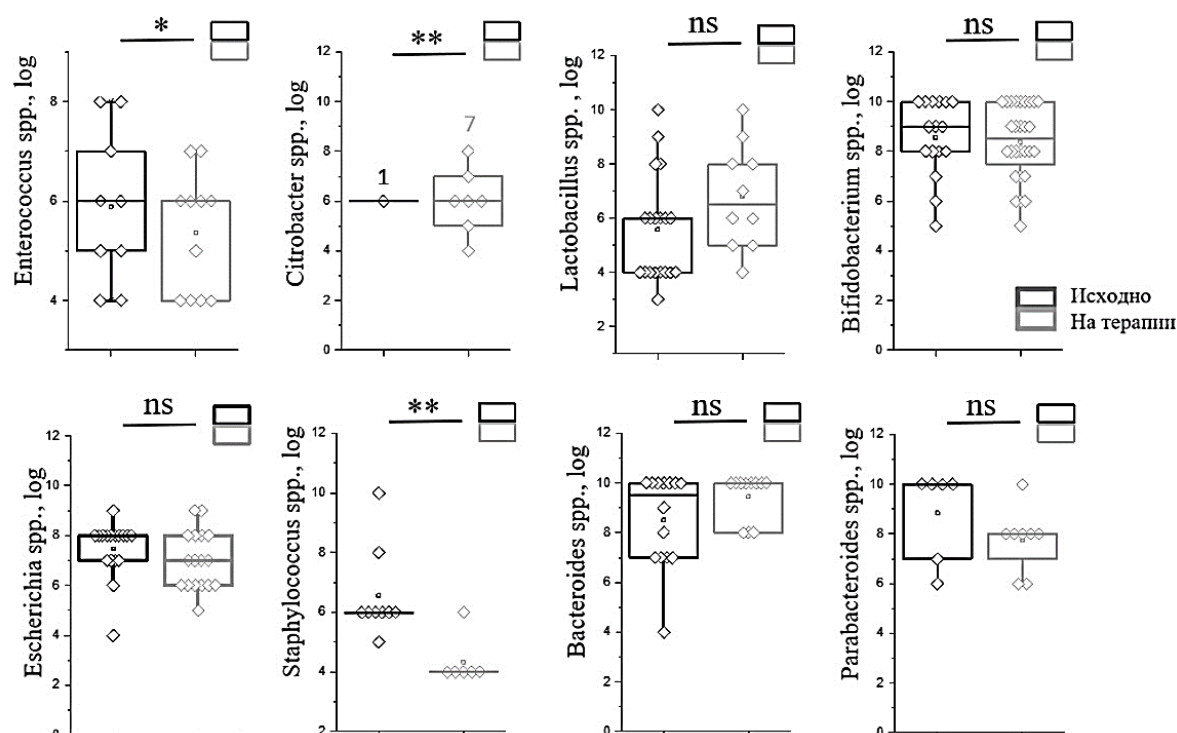


Рисунок 3. Количество основных родов микроорганизмов исходно и на терапии диеногестом (КОЕ/г): критерий Вилкоксона; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ns – нет статистической значимости
Figure 3. The number of main genera of microorganisms initially and on dienogest therapy (CFU/g): Wilcoxon test; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; ns – not significant

Исходя из результатов проведенного исследования, отмечалась тенденция к улучшению ряда микробиологических параметров у пациенток с НГЭ на терапии ДНГ. Это, с одной стороны, может быть связано с прямым влиянием препарата на кишечную микробиоту, что обусловлено его противовоспалительной активностью посредством ингибирующего действия на рост и продукцию провоспалительных цитокинов эндометриоидных клеток. С другой стороны, ДНГ может влиять на КМ опосредованно путем уменьшения степени распространенности и активности эндометриоидных очагов за счет своей антипролиферативной, антиангиогенной активности и ряда других эффектов [10].

Заключение. На основании полученных результатов пилотного исследования можно сделать заключение об улучшении ряда микробиологических показателей на терапии ДНГ. Однако требуются дальнейшие исследования, выполненные на большей выборке пациенток, для более детальной оценки имеющихся изменений состава КМ с целью определения причинно-следственных связей между состоянием микробиоты кишечника и возникновением эндометриоза.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Agarwal S. K., Antunez-Flores O., Foster W. G., Hermes A., Golshan S., Soliman A. M., Arnold A., Luna R. Real-world characteristics of women with endometriosis-related pain entering a multidisciplinary endometriosis program // BMC Womens Health. 2021. Vol. 7, no. 21 (1). P. 19. doi: 10.1186/s12905-020-01139-7.
2. Khan K. N., Kitajima M., Hiraki K., Yamaguchi N., Katamine S., Matsuyama T., Masuzaki H. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis // Fertility and Sterility. 2010. Vol. 94, no. 7. P. 2860–2863.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.053.
3. Xholli A., Cremonini F., Perugi I., Londero A. P., Cagnacci A. Gut Microbiota and Endometriosis: Exploring the Relationship and Therapeutic Implications // Pharmaceuticals (Basel). 2023. Vol. 16, no. 12. P. 1696. doi: 10.3390/ph16121696.
4. Jiang I., Yong P. J., Allaire C., Bedaiwy M. A. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22, no. 11. P. 5644. doi: 10.3390/ijms22115644.
5. Shan J., Ni Z., Cheng W., Zhou L., Zhai D., Sun S., Yu C. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2021. Vol. 304, no. 5. P. 1363–1373. doi: 10.1007/s00404-021-06057-z.
6. Bag S., Ghosh T. S., Das B. Complete Genome Sequence of *Collinsella aerofaciens* Isolated from the Gut of a Healthy Indian Subject // Genome Announcements. 2017. Vol. 5, no. 47. P. e01361-17. doi: 10.1128/genomeA.01361-17.
7. Qin P., Zou Y., Dai Y., Luo G., Zhang X., Xiao L. Characterization a Novel Butyric Acid-Producing Bacterium *Collinsella aerofaciens* Subsp. *Shenzhenensis* Subsp Nov // Microorganisms. 2019. Vol. 7, no. 3. P. 78. doi: 10.3390/microorganisms7030078.
8. Gargari G., Mantegazza G., Cremon C., Taverniti V., Valenza A., Barbaro M. R., Marasco G., Duncan R., Fiore W., Ferrari R., De Vitis V., Barbara G., Guglielmetti S. *Collinsella aerofaciens* as a predictive marker of response to probiotic treatment in non-constipated irritable bowel syndrome // Gut Microbes. 2024. Vol. 16, no. 1. P. 2298246. doi: 10.1080/19490976.2023.2298246.
9. Chiaffarino F., Cipriani S., Ricci E., Mauri P. A., Esposito G., Barretta M., Vercellini P., Parazzini F. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2021. Vol. 303, no. 1. P. 17–25. doi: 10.1007/s00404-020-05797-8.
10. Harada T., Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis // Womens Health (Lond). 2010. Vol. 6, no. 1. P. 27–35. doi: 10.2217/whe.09.72.

References

1. Agarwal S. K., Antunez-Flores O., Foster W. G., Hermes A., Golshan S., Soliman A. M., Arnold A., Luna R. Real-world characteristics of women with endometriosis-related pain entering a multidisciplinary endometriosis program. BMC Womens Health. 2021; 7 (21 (1)): 19. doi: 10.1186/s12905-020-01139-7.
2. Khan K. N., Kitajima M., Hiraki K., Yamaguchi N., Katamine S., Matsuyama T., Masuzaki H. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. Fertility and Sterility. 2010; 94 (7): 2860–2863.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.053.
3. Xholli A., Cremonini F., Perugi I., Londero A. P., Cagnacci A. Gut Microbiota and Endometriosis: Exploring the Relationship and Therapeutic Implications. Pharmaceuticals (Basel). 2023; 16 (12): 1696. doi: 10.3390/ph16121696.
4. Jiang I., Yong P. J., Allaire C., Bedaiwy M. A. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22 (11): 5644. doi: 10.3390/ijms22115644.
5. Shan J., Ni Z., Cheng W., Zhou L., Zhai D., Sun S., Yu C. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2021; 304 (5): 1363–1373. doi: 10.1007/s00404-021-06057-z.
6. Bag S., Ghosh T. S., Das B. Complete Genome Sequence of *Collinsella aerofaciens* Isolated from the Gut of a Healthy Indian Subject. Genome Announcements. 2017; 5 (47): e01361-17. doi: 10.1128/genomeA.01361-17.
7. Qin P., Zou Y., Dai Y., Luo G., Zhang X., Xiao L. Characterization a Novel Butyric Acid-Producing Bacterium *Collinsella aerofaciens* Subsp. *Shenzhenensis* Subsp Nov. Microorganisms. 2019; 7 (3): 78. doi: 10.3390/microorganisms7030078.
8. Gargari G., Mantegazza G., Cremon C., Taverniti V., Valenza A., Barbaro M. R., Marasco G., Duncan R., Fiore W., Ferrari R., De Vitis V., Barbara G., Guglielmetti S. *Collinsella aerofaciens* as a predictive marker of response to probiotic treatment in non-constipated irritable bowel syndrome. Gut Microbes. 2024; 16 (1): 2298246. doi: 10.1080/19490976.2023.2298246.

9. Chiaffarino F., Cipriani S., Ricci E., Mauri P. A., Esposito G., Barretta M., Vercellini P., Parazzini F. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2021; 303 (1): 17–25. doi: 10.1007/s00404-020-05797-8.
10. Harada T., Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. Womens Health (Lond). 2010; 6 (1): 27–35. doi: 10.2217/whe.09.72.

Информация об авторах

В. А. Пронина, врач акушер-гинеколог, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: ver22595@yandex.ru.

А. Б. Гордеев, кандидат биологических наук, заведующий отделом молекулярной микробиологии и биоинформатики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: a_gordeev@oparina4.ru.

В. В. Муравьева, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: v_muravieva@oparina4.ru.

А. В. Скоробогатый, младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: a_skorobogatiy@oparina4.ru@oparina4.ru.

К. Н. Жигалова, младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: k_zhigalova@oparina4.ru.

П. А. Денисов, научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: pa_denisov@oparina4.ru@oparina4.ru.

Г. Е. Чернуха, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: g_chernukha@oparina4.ru.

Т. В. Припутневич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова; профессор кафедры микробиологии и вирусологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: t_priputnevich@oparina4.ru.

Information about the authors

V. A. Pronina, Obstetrician-Gynecologist, postgraduate student, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: ver22595@yandex.ru.

A. B. Gordeev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: a_gordeev@oparina4.ru.

V. V. Murav'eva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: v_muravieva@oparina4.ru.

A. V. Skorobogatyy, Junior Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: a_skorobogatiy@oparina4.ru.

K. N. Zhigalova, Junior Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: k_zhigalova@oparina4.ru.

P. A. Denisov, Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: pa_denisov@oparina4.ru.

G. E. Chernukha, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: g_chernukha@oparina4.ru.

T. V. Priputnevich, Cand. Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Head of the Institute of microbiology, antimicrobial therapy and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov; Professor of the Department, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia, e-mail: t_priputnevich@oparina4.ru.

Статья поступила в редакцию 01.04.2024; одобрена после рецензирования 18.04.2024; принята к публикации 06.05.2024.

The article was submitted 01.04.2024; approved after reviewing 18.04.2024; accepted for publication 06.05.2024.