

УДК 618.14-002-036.12-06:616.33/.34+616-006

DOI 10.17816/pmj36145-54

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ МУТАЦИИ ГЕНОВ MTHFR, BRCA1 И BRCA 2 У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Е.Г. Кобаидзе

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

ONCOLOGICAL RISKS OF MTHFR, BRCA1 AND BRCA2 GENE MUTATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

E.G. Kobaidze

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценка онкологических рисков мутации генов MTHFR, BRCA1 и BRCA2 у больных с хроническим эндометритом.

Материалы и методы. Проведено обследование 86 пациенток: 33 практически здоровых женщин и 53 больных с хроническим эндометритом. В качестве праймеров использовали участок ДНК генов MTHFR (C677T, A1298C), BRCA1 (3361C > T), BRCA2 (Ser455Ser), выполнено УЗИ молочных желез.

Результаты. У больных с хроническим эндометритом выявлена высокая частота доброкачественной дисплазии молочной железы, хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта.

Выводы. Пациенты с хроническим эндометритом имеют значимые онкологические риски, минорные алели генов MTHFR и BRCA1 выявлены у них чаще, чем мажорные, что на фоне увеличения онкологической патологии приобретает особую важность.

Ключевые слова. Хронический эндометрит, мутация генов, патология молочной железы.

Aim. To assess the oncological risks for the MTHFR, BRCA1 and BRCA2 gene mutation in patients with chronic endometritis.

Materials and methods. Eighty six patients were examined: 33 practically healthy women and 53 patients with chronic endometritis. A part of the DNA of MTHFR (C677T, A1298C), BRCA1 (3361C > T), BRCA2 (Ser455Ser) genes was used as primers, ultrasound investigation of the mammary glands was implemented.

Results. Among patients with chronic endometritis, there was detected a high rate of benign mammary gland dysplasia, chronic pathology of gastrointestinal tract organs.

Conclusions. Patients with chronic endometritis have significant oncological risks, minor MTHFR and BRCA1 gene alleles were revealed in them more often than major ones, that, against the background of raised oncological pathology, acquires special significance.

Key words. Chronic endometritis, gene mutation, mammary gland pathology.

© Кобаидзе Е.Г., 2019

тел. +7 (342) 217 09 05

e-mail: eka7i@yahoo.com

[Кобаидзе Е.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии].

ВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания органов малого таза сегодня рассматриваются как одна из ведущих причин нарушения здоровья женщин. В последние годы все чаще этиологическим агентом воспаления органов малого таза выступают анаэробные и аэробные микроорганизмы, условно-патогенная микрофлора. Гипотезу о том, что почти все представители микрофлоры человека могут принять участие в процессе альтерации, сегодня поддерживают многие исследователи, даже некоторые виды лактобацилл могут не образовывать перекись водорода или бактериоцины, наоборот, стать причиной заболевания. Наблюдается рост количества больных женщин с субклиническим течением воспалительных процессов матки, маточных труб, яичников. Поздняя обращаемость способствует увеличению частоты хронического течения болезни, формированию хронического эндометрита, сальпингоофорита, нарушения менструальной функции и развитию бесплодия. Анализ обращаемости пациентов за 4 года с воспалением органов малого таза показал, что у 21,3 % больных сформировался патологический процесс с рецидивирующим течением, 5 % женщин часто получают повторные курсы антибиотиков, 19,0 % имеют нарушение фертильности и 42,7 % синдромохроническую тазовую боль, поэтому нуждаются в терапии [23, 24, 27].

Хронический эндометрит (ХЭ) – одна из причин, приводящих к нарушению нормального функционирования эндометрия после воспалительных заболеваний органов малого таза. Некоторые исследователи нарушение рецептивности эндометрия и формирование эндометриальной дисфункции

считают важной составляющей бесплодия у женщин [1–3, 6, 7]. Однако несмотря на ряд научно-исследовательских работ по исследованию ХЭ, пока нет стандартов терапии этой патологии, каждый исследователь высказывает свою точку зрения в аспектах лечения: курсы антибиотикотерапии, противовирусные препараты, лечение эстрогенами и прогестинами с разной продолжительностью и разными дозами, воздействие на структурные и функциональные возможности эндометрия с помощью комбинированных гормональных препаратов для усиления процессов пролиферации и т.д. [4, 5, 9, 22]. До сих пор нет обоснованной единой точки зрения на необходимость гормональной терапии для больных с ХЭ без доказанной гипопункции яичников, использование в лечении пациентов с хроническим воспалением эндометрия как эстрогенов, так и прогестогенов. Обсуждается, каким образом можно прогнозировать во время лечения начало процессов патологической пролиферации в разных органах – в эндометрии, молочной железе и т.д. Все больше авторов отмечает, что важны не только реализация фертильности «любой ценой», но и сохранение здоровья человека в долгосрочном масштабе [10–12].

В медицине «нормофлора» обозначает соотношение разнообразных популяций микробов отдельных органов и систем, которые поддерживают гомеостаз для сохранения здоровья человека, например, «нормофлора» кишечника – необходимое условие для нормальной работы иммунной системы. Известно, что некоторые микроорганизмы кишечника могут остановить процесс репарации ДНК, нарушать апоптоз, другие обладают возможностью объединяться с ДНК хозяина и провоцировать генетиче-

ские мутации и развитие разных патологий (аутоиммунные заболевания, онкологические патологии) [16–18, 21]. Дисбиотическое состояние может изменить процессы метаболизма эстрогенов и повлиять на окончательный эффект воздействия стероида на ткани-мишени, провоцируя гиперплазию и рак эндометрия, заболевания молочных желез, метаболические нарушения и т.д. [13, 15, 21, 26, 28]. Измененная микробиота (в том числе кишечная) может сыграть роль кофактора в канцерогенезе путем нарушения метаболизма фолатов, эстрогена, изменений в иммунной системе, в промоции геномной нестабильности, нарушения клеточной пролиферации и апоптоза [25].

Параллельно в медицине стало актуальным выявление больных с генетически обусловленной онкологической настроженностью, мутацией генов с помощью молекулярно-генетических технологий. Интерес представляют изменения в генотипе MTHFR, BRCA1 и BRCA2 у женщин фертильного возраста с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Мутация гена MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы) приводит к увеличению уровня гомоцистеина в плазме, увеличивает риски появления венозного тромбоза, сердечно-сосудистых болезней, невынашивания, онкологической патологии у женщин [19, 20, 30]. Уровень заболеваемости раком молочной железы растет. Известные мутации генов BRCA1 и BRCA2 выявляются не у всех больных, страдающих опухолью молочной железы [14], однако за последние два десятилетия генетическое тестирование для выявления данного полиморфизма стало применяться достаточно часто во многих странах. Несмотря на значительное различие распространенности мутаций генов у этнических

групп в географических регионах, изучение роли полиморфизма разных генов вместе с их корреляцией с соматической патологией, изучением микробиома – актуальное направление в медицине.

Цель исследования – оценить онкологические риски мутации генов MTHFR, BRCA1 и BRCA2 у больных хроническим эндометритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 6 от 26.05.2016 г.), все участвующие пациенты ($n = 86$) подписали информированное добровольное согласие. Критериями исключения из исследования были острая соматическая патология или обострение хронической патологии, а также признаки обострения хронической воспалительной патологии органов малого таза, отсутствие овуляции. Были сформированы две группы пациентов: I группа – практически здоровые женщины ($n = 33$), обратившиеся с целью подбора контрацептивных средств или на очередной ежегодный медицинский осмотр; II группа – больные с ХЭ ($n = 53$). Всем пациенткам выполнено комплексное обследование на основании Приказа № 572-н от 01.01.2012 г.

Для оценки состояния молочных желез учитывали наличие жалоб и обследование с целью выявления болевых ощущений в них, характер боли – связь с менструальным циклом, приемом гормональных препаратов, антибиотиков, также определяли связь с ухудшением или появлением симптомов со стороны органов желудочно-кишечного тракта, проводилась оценка ди-

намики (субъективная оценка со стороны больной) во время лечения основной патологии в течение 2 лет и более. Пальпация и ультразвуковое исследование молочных желез проводились на 6–12-й день последнего дня менструации, использовали линейный датчик 7–12 МГц аппарата Mindray DC-8 (ультразвуковая диагностическая система экспертного класса с цветным доплеровским картированием, имеет высокое качество изображения, возможность эластографии для визуализации мягких тканей). В ходе исследования оценивали состояние, количество и характер распределения железистой, жировой и фиброзной ткани, а также млечных протоков; соответствие соотношения тканей желез возрасту и физиологическому состоянию женщины, нарушение архитектоники молочных желез, фиксировали наличие диффузных или очаговых изменений, оценивали состояние зон регионарного лимфооттока подмышечных, над- и подключичных, парастеральных лимфатических узлов. Диффузные изменения сравнивали с аналогичной зоной другой молочной железы. Также сравнивали результаты обследования пациентов для выявления уровня сывороточных стероидов (определялся эстроген и прогестерон на 5–7-й день менструального цикла). Для определения генотипа у женщин применялся метод аллельной дискриминации. Возможных вариантов состояния гена было два: гомозиготное, гетерозиготное. В качестве праймеров брали участок ДНК генов MTHFR (C677T, A1298C), BRCA1 (3361C>T), BRCA2 (Ser455Ser). Исследование микрофлоры кишечника осуществлялось по отраслевому стандарту «Протокол ведения больных – дисбактериоз кишечника» [8].

Для анализа взаимосвязей между частотами встречаемости признака (соматиче-

ской и гинекологической патологии) в группе использован критерий χ^2 . Анализ межгрупповых различий по частотам встречаемости признаков также выполнен с применением критерия χ^2 . Использовали метод расчета отношения шансов (ОШ) с 95 %-ным доверительным интервалом. Как один из способов оценки факторов риска и вероятности возникновения нарушения здоровья у больных женщин применяли относительный риск с 95 %-ным доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст в группах соответствовал $31,90 \pm 6,2$ г., все пациентки – репродуктивного возраста. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза показал, что в I группе хронической воспалительной патологии органов малого таза женщины не имеют, менструальная функция не нарушена, фертильность сохранена; $33,33 \pm 16,72$ % женщин (11) имели в анамнезе роды, $15,15 \pm 12,71$ % – самопроизвольное прерывание беременности в сроке до 5 недель гестации, из заболеваний матки с пролиферативным компонентом в $6,06 \pm 8,46$ % случаев выявлена миома.

В отличие от I группы, во II группе в $35,85 \pm 13,22$ % случаев женщины болели хроническим сальпингоофоритом ($\chi^2 = 6,85$, $p = 0,009$). В $37,7 \pm 13,36$ % случаев обнаружено хроническое воспаление маточных труб ($\chi^2 = 7,47$, $p = 0,006$) и в $43,4 \pm 13,7$ % – шейки матки ($\chi^2 = 9,54$, $p = 0,002$), что также статистически значимо чаще встречается именно во II группе по сравнению с I. На фоне разнообразия хронической воспалительной патологии репродуктивной системы в $67,92 \pm 12,97$ % ($p < 0,001$) случаев отмечено нарушение фертильности с неудачными

исходами вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе у $41,5 \pm 13,5$ % больных ($\chi^2 = 25,3, p < 0,001$).

Особо отметим высокую частоту встречаемости хронического холецистита у больных с хроническим эндометритом – $64,2 \pm 13,2$ % (во II группе) против $3,03 \pm 6,06$ % в I группе ($\chi^2 = 28,99, p = 0,001$, ОШ – 57,26, 95 % ДИ 7,24; 452,7, расчет относительного риска – ОР 2,61; ОР 95 % 1,82; 3,74). Это подтверждает наличие статистически значимого отличия между группами и высокого риска развития нарушений здоровья. Отмечается высокая частота хронического панкреатита – $26,4 \pm 12,2$ % случаев во II группе против $9,09 \pm 10,2$ % в I группе – $\chi^2 = 2,834, p = 0,09$, ОШ 3,590, 95 % ДИ 0,94; 13,64. Наблюдается высокая частота хронического гастрита – $52,8 \pm 13,8$ % во II группе при отсутствии данной патологии у женщин I группы – $\chi^2 = 13,73, p = 0,001$, расчет относительного риска ОР 1,99; ОР 95 % 1,44; 2,77 свидетельствует о статистически значимом отличии между группами и о наличии высокого риска развития нарушений здоровья. Во II группе определена высокая частота функционального нарушения кишечника ($67,9 \pm 12,9$ %) по сравнению с I группой ($3,03 \pm 6,06$ %) – $\chi^2 = 32,34, p = 0,001$, ОШ 67,76, 95 % ДИ 8,53; 38,2, расчет относительного риска – ОР 2,08; ОР 95 % 1,9; 4,13.

Сравнение результатов анализа сывороточных стероидов (определялся эстроген и прогестерон) показало, что у всех обследуемых показатели не вышли за границу референтных значений, что еще раз демонстрирует неэффективность определения данных половых гормонов в диагностическом алгоритме выявления патологии молочной железы (диапазон нормативных значений для представленных стероидов очень широк).

Например, минимальное значение эстрадиола в группах – от 19 пг/мл, максимальное значение – 97 пг/мл у больных с идентичными жалобами со стороны молочных желез. Пациентки с ХЭ (II группа) жаловались на масталгию и мастодинию (по МКБ 10 N64.4) (связанную и несвязанную с менструальным циклом) – до 47,2 % (19) больных против 12,1 % (4) в I группе.

Результаты ультразвукового исследования молочных желез показали, что $56,6 \pm 13,7$ % (30) больных II группы имеют объективно подтвержденные изменения по сравнению с $12,1 \pm 11,8$ % в I группе – $\chi^2 = 15,01; p = 0,001$, ОШ 9,45; 95 % ДИ 2,91; 30,7, расчет относительного риска – ОР 1,99; ОР 95 % 1,44; 2,77 – указывает на наличие высокого риска формирования патологии молочной железы в группе женщин с хроническим эндометритом. В данной группе у пациенток диагностировали диффузные дисгормональные дисплазии молочных желез (по МКБ 10 – N60.1,60.9). На рис. 1 представлены изменения, выявленные при ультразвуковом исследовании женщин в группах.

Анализ данных позволил установить, что, учитывая возраст пациенток в группах (репродуктивный), более чем у половины обследуемых в структуре молочной железы преобладает железистый компонент – высокоаффинная ткань к действию половых гормонов, это надо учитывать клиницисту при выборе терапии.

При изучении частоты полиморфизма генотипов и аллелей гена MTHFR (rs 1801133) C677T в когорте здоровых (I группа) выявили, что преобладают пациентки с генотипом CC по сравнению с генотипом TT, $\chi^2 = 0,52; p = 0,4$. В I группе исследуемых комбинации аллельных вариантов полиморфизма C677T гена MTHF следующие: мажорная аллель

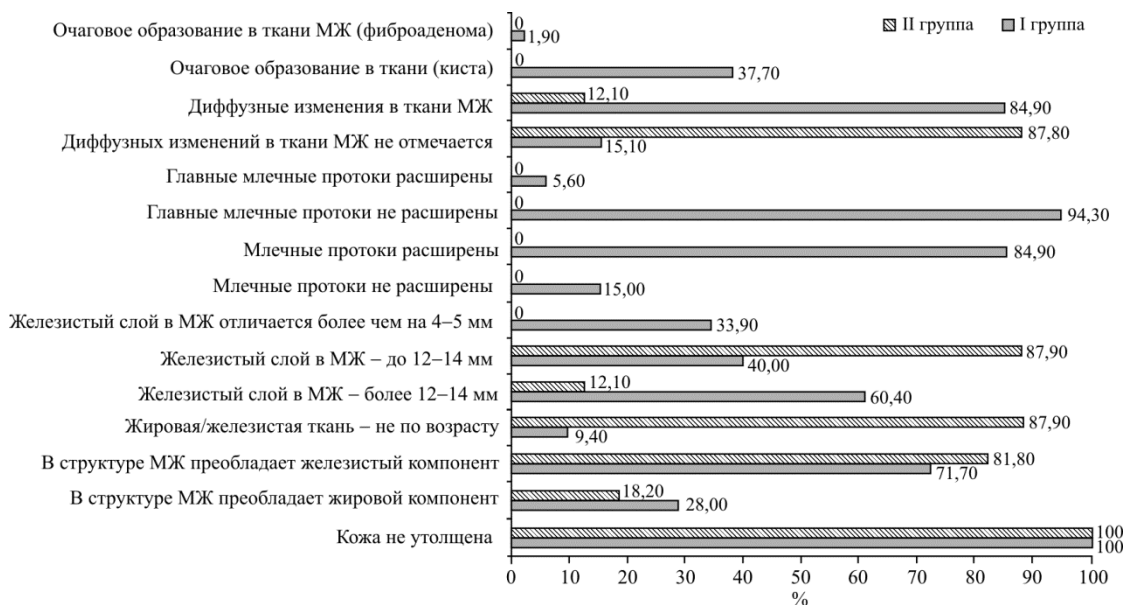


Рис. 1. Результаты ультразвукового обследования молочной железы (МЖ) в группах

в виде генотипа СС имеется у $93,9 \pm 8,5$ % (31 человек), минорная аллель в виде генотипа СТ – у $6,06 \pm 8,46$ %, генотип ТТ не выявлен, при этом во II группе $66 \pm 13,1$ % больных имеют мажорную аллель в виде генотипа СС, $24,5 \pm 11,9$ % – в виде генотипа СТ, у $9,4 \pm 8,1$ % присутствует минорная аллель в виде генотипа ТТ, $\chi^2 = 17,5$; $p < 0,001$ (рис. 2). Минорная аллель в группе здоровых женщин распространена в 3,03 % случаев, а среди больных с хроническим эндометритом – до 21,7 %. Распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллелей по гену MTHFR (rs 1801133) С677Т показало статистически достоверную разницу между группами – $\chi^2 = 7,4$; $p = 0,007$; ОШ 7,97; ОШ 95 % ДИ 1,71; 37,1; ОР 1,69; ОР 95 % ДИ 1,3; 2,22.

Результаты исследования частоты минорной аллели гена BRCA1 3361C > T (rs 3950989) и BRCA2 Ser455Ser (rs 1801439) у практически здоровых женщин показали,

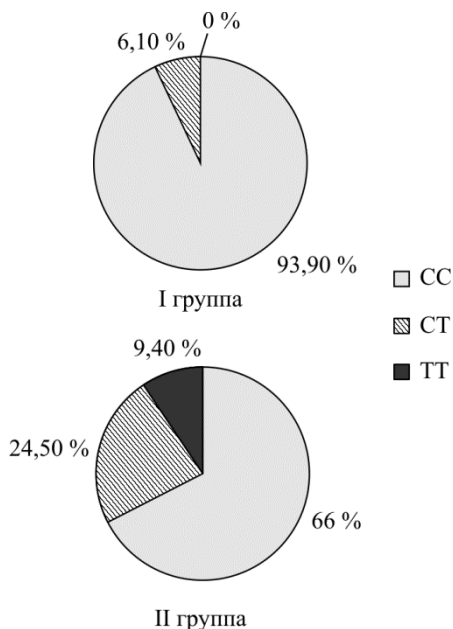


Рис. 2. Полиморфизм гена MTHFR (rs 1801133) С677Т в группах

что преобладает генотип GG над AA – $\chi^2 = 5,75$; $p = 0,016$, т.е. в данной группе статистически достоверно чаще у пациенток

встречается нормальная мажорная аллель, также выявлены следующие комбинации аллельных вариантов полиморфизма 3361C > T (rs 3950989) гена BRCA1 у женщин I группы: мажорная аллель в виде генотипа GG имеется у $78,7 \pm 14,5$ % (26 человек), минорная аллель в виде генотипа GA – у $21,2 \pm 14,5$ % (7 случаев), генотипа AA не выявлено. Во II группе у $45,3 \pm 13,7$ % больных имеется мажорная аллель в виде генотипа GG, у $43,4 \pm 13,7$ % минорная аллель в виде генотипа GA, у $11,3 \pm 8,73$ % – минорная аллель в виде генотипа AA, $\chi^2 = 35,4$; $p < 0,001$ (рис. 3, а). Патологическая аллель BRCA1 3361C > T (rs 3950989) встречается у 10,6 % практически здоровых женщин и у 33,02 %

пациенток с хроническим воспалением матки. Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллелей в группах по гену BRCA1 3361C > T (rs 3950989) показало статистически достоверную разницу – $\chi^2 = 8,06$; $p = 0,005$; ОШ 4,49; ОШ 95 % ДИ 1,66; 12,13; ОР 1,68; ОР 95 % ДИ 1,23; 2,33.

Обратим внимание, что различий в наличии полиморфизма гена BRCA2 Ser455Ser (rs 1801439) и минорной аллели в группах не обнаружено, в частности, в I группе мажорная аллель с генотипом AA выявлена у $78 \pm 14,5$ % (26 человек), минорная в виде генотипа AG – у $21,2 \pm 14,5$ % (7 случаев),

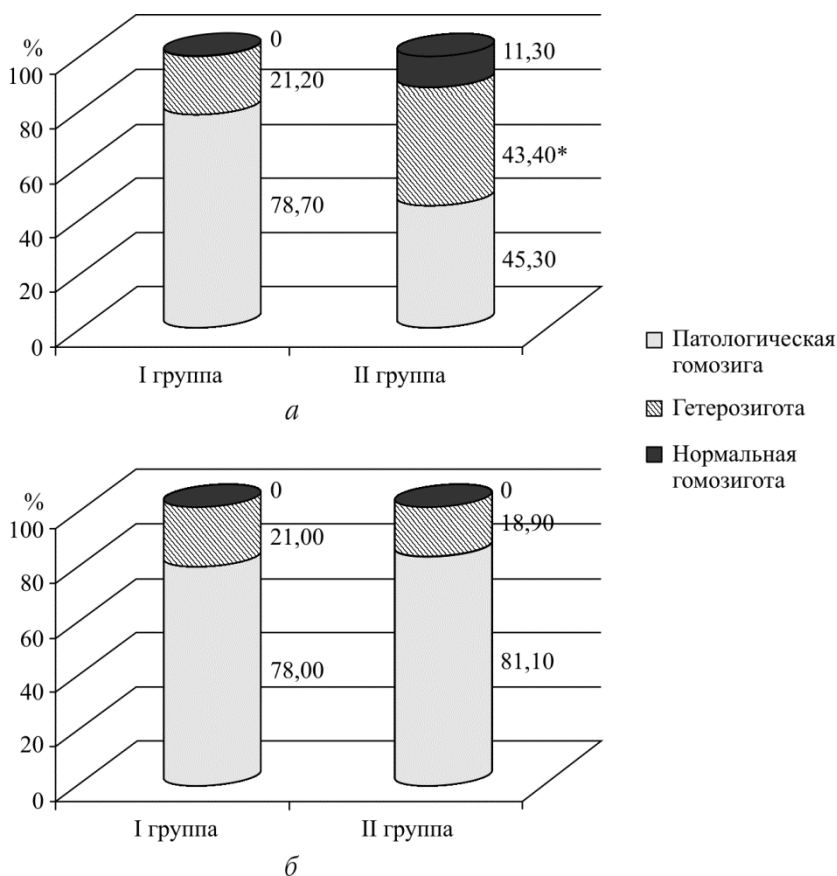


Рис. 3. Полиморфизм гена BRCA1 (а) и BRCA2 в группах (* $p < 0,001$)

генотип GG отсутствует; $81,1 \pm 10,8$ % больных II группы имеют мажорную аллель в виде генотипа AA, $18,9 \pm 10,8$ % – минорную аллель в виде генотипа AG, случаев наличия минорной алели в виде генотипа AA не было, $\chi^2 = 8,94$; $p = 0,003$ (см. рис. 3, а), т.е. группы по распределению частот гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллелей по гену BRCA2 Ser455Ser (rs 1801439) статистически не различались – $\chi^2 = 0,01$; $p = 0,9$; ОШ 0,86; ОШ 95 % ДИ 0,29; 2,55; ОР 0,94; ОР 95 % ДИ 0,61; 1,46.

При анализе получена статистически значимая взаимосвязь между частотой полиморфизма BRCA1 3361C > T и функциональными нарушениями кишечника у больных II группы ($\chi^2 = 8,06$, $p = 0,005$; ОШ 7,38; ОШ 95 % ДИ 1,96; 27,8); расчет рисков развития нарушения здоровья – ОР 2,95, ОР 95 % ДИ 1,22; 7,14, при этом коэффициент корреляции ($r = 0,001$) является статистически значимым ($p < 0,05$). Полиморфизм BRCA1 3361C > T также коррелирует с высокой частотой хронического холецистита ($\chi^2 = 5,03$, $p = 0,025$; ОШ 4,53; ОШ 95 % ДИ 1,36; 15,12; ОР 2,14, ОР 95 % ДИ 1,06; 4,32), коэффициент корреляции ($r = 0,01$) статистически значим ($p < 0,05$). Больные II группы чаще имели изменения генотипа по MTHFR rs1801133, получена статистически значимая взаимосвязь между частотой встречаемости минорной аллели у больной с наличием хронического холецистита и функционального нарушения кишечника ($\chi^2 = 5,99$; $p = 0,014$ и $\chi^2 = 5,36$; $p = 0,021$ соответственно), что не исключает нарушение всасывания веществ, участвующих в метилировании ДНК (фолиевой кислоты). При сравнении результатов анализа микрофлоры кишечника установлено, что в обеих группах количество бактерий нормальной микрофлоры уменьшено, в частности, наблюдается дефицит *Bifidobacterium*

у 21,2 % (7 пациенток) женщин в I группе, у 81,1 % (43 пациентки) во II (больные с ХЭ) ($\chi^2 = 25,86$; $p = 0,001$, ОШ 27,73, 95 % ДИ 5,97; 128,8, расчет рисков – ОР 3,09, ОР 95 % ДИ 1,83; 5,3). Среднее значение *Bifidobacterium* – 10^{6-7} КОЕ/г у женщин в I группе и 10^{4-5} КОЕ/г – у пациенток с ХЭ (референтные значения – 10^9-10^{10} КОЕ/г). Выявлено снижение количества *Lactobacillus* у 6,0 % (2) пациенток в I группе и у 64,2 % (34) во II группе – $\chi^2 = 27,59$; $p = 0,001$, ОШ 15,97, 95 % ДИ 5,41; 47,11, расчет рисков – ОР 2,48; ОР 95 % ДИ 1,73; 3,57. У женщин с ХЭ в 20 % случаев наблюдается повышенный рост *Clostridium* на фоне увеличения общего количества *E. coli* с патогенными свойствами – количество *E. coli* гемолитической формы выросло в 13 ($24,5 \pm 11,8$ %) образцах ($\chi^2 = 12,6$; $p < 0,001$, ОР 4,923; 95 % ДИ 1,95; 12). Наблюдается рост грибов рода *Candida albicans* более чем 10^5 КОЕ/мл в 23 образцах ($43,4 \pm 13,7$ %, $\chi^2 = 26,8$; $p < 0,001$). Во II группе пациентки с хроническим гастритом имели ассоциацию с ростом *E. coli* гемолитической формы – связь статистически значимая по критерию χ^2 ($p = 0,013$; ОШ 0,144; 95 % ДИ 0,03; 0,62), при этом коэффициент корреляции является статистически значимым ($p < 0,05$), риски развития хронического гастрита у больных статистически высокие – ОР 0,342, ОР 95 % ДИ 0,12; 0,94.

Выводы

Таким образом, результаты наших исследований позволяют предположить, что больные с хроническим эндометритом могут иметь значимые онкологические риски, минорные алели генов MTHFR и BRCA1 выявлены чаще, чем мажорные.

Больные с хроническим эндометритом часто получают антибиотики и гормональные

препараты, имеют высокую частоту хронической соматической патологии, полиморфизм генов – регуляторов антипролиферативной активности, изменение реактивности организма, процессов пролиферации и апоптоза, что создает риски злокачественных трансформаций в молочной железе. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости индивидуализации тактики ведения больных с хроническим эндометритом, восстановления основных видов обмена, антиоксидантных процессов, факторов иммунологической защиты и адаптационных резервов органов и систем для поддержания противоопухолевой защиты.

Учитывая возможные риски развития онкологической патологии молочной железы у пациенток с хроническим эндометритом, методы ежегодного скрининга приобретают особую важность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Габелова К.А., Потин В.В., Гзгзян А.М., Рулев В.В. Аутоиммунный оофорит (патогенез, клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей. Н-Л.: 2010; 32.
2. Гогсадзе Л.Г., Манухин И.Б., Пономарева Ю.Н. Клиническая значимость иммуноморфологического исследования рецепторов эстрогенов и прогестерона в комплексной диагностике хронического эндометрита. Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М. 2013; 284–285.
3. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. Репродуктивное здоровье женщины 2007; 9(6): 7–10.
4. Дюжева Е.В., Коган Е.А., Калинина Е.А. и др. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО. Акушерство и гинекология 2011; 7(2): 39–45.
5. Ищенко Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск 2007; 25.
6. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воронаева Е.Е., Хелаивили И.Г., Мирошниченко Л.Е. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. Уральский медицинский журнал 2013; 109(4): 60–64.
7. Казачков Е.Л., Хелаивили И.Г., Казачкова Э.А., Воронаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е. Хронический эндометрит, эндокринная функция яичников и рецептивность эндометрия: есть ли связь? Медицинский вестник Башкортостана 2014; 5(9): 17–20.
8. Протокол ведения больных – дисбактериоз кишечника. Приказ МЗ РФ № 231 от 09-06-2003. Отраслевой стандарт, available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=62571>
9. Рудакова Е.Б., Лобода О.А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения. Лечащий врач 2012; 11: 22–24.
10. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием. Проблемы репродукции 2014; 4: 62–67.
11. Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., Водяник Н.Д., Хлынова С.А. Хронический эндометрит – проблема и решения. Гинекология. Коллоквиум 2012; 3: 34–38.
12. Atbill L. Clinical lecture on the treatment of chronic endometritis. The British Medical Journal 1878; 1: 779–780.
13. Charalampakis V., Tabrani A.A., Helmy A., Gupta J.K., Singhal R. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 207: 220–222.

14. *Chi Ma, Manoj Nepal, Jin-Hee Kim, Ping Fan, Peiwen Fei.* A new look at molecular biology of breast cancer. *Cancer Biology & Therapy* 2018; 20(1): 1–5.
15. *Epplein M., Reed S.D., Voigt L., Newton K.M., Holt V.L., Weiss N.S.* Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol* 2008; 168 (6): 563–570.
16. *Fall S., Mercier A., Bertolla F.* Horizontal gene transfer regulation in acteria as a «spandrel» of DNA repair mechanisms. *PLoS ONE* 2007; 2(10): 1055.
17. *Goukassian D.A., Gilcbrest B.A.* The interdependence of skin aging, skin cancer, and DNA repair capacity: a novel perspective with therapeutic implications. *Rejuvenation Res* 2004; 7(3): 175–185.
18. *Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.* Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics* 2008; 122(3): 513–520.
19. *Huo Y., Li J., Qin X., Huang Y., Wang X., Gottesman R.F., Tang G., Wang B., Chen D., He M.* Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 1325–1335.
20. *Husemoen L.L., Skaaby T., Jorgensen T., Thuesen B.H., Fenger M., Grarup N., Sandholt C.H., Hansen T., Pedersen O., Linneberg A.* MTHFR C677T genotype and cardiovascular risk in a general population without mandatory folic acid fortification. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1549–1559.
21. *Marshall T.G.* Understanding human disease requires study of a metagenome, not just the human genome. *World Gene Congress* 2008; December 5–7; Foshan, China: available at: http://autoimmunityresearch.org/transcripts/WCG2008_Keynote_Transcript.pdf
22. *Paulson R.J.* Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96 (3); 530–535.
23. *Peipert J.F., Ness R.B., Blume J.* Pelvic inflammatory disease evaluation and clinical health study investigators. Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 (5): 856–863.
24. *Price T.K., Dune T., Hilt E.E., Thomas-White K.J., Kliethermes S., Brincat C., Brubaker L., Wolfe A.J., Mueller E.R., Schreckenberger P.C.* The clinical urine culture: enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms. *Journal of Clinical Microbiology* 2016; 54; 5: 1216–1222.
25. *Schwabe R.F., Jobin C.* The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(11): 800–812.
26. *Suiteri P.K.* Adipose-tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45(1): 277–282.
27. *Trautmann G.M., Kip K.E.* Do short-term markers of treatment efficacy predict long-term sequelae of pelvic inflammatory disease? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 1–7.
28. *Upala S., Sanguankeo A.* Bariatric surgery and risk of postoperative endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11 (4).
29. *Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G.* Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol* 2004; 4: 16.
30. *Zappacosta B., Mastroiacovo P., Persichilli S., Pounis G., Ruggeri, S., Minucci A., Carnovale E., Andria G., Ricci R., Scala I.* Homocysteine lowering by folate-rich diet or pharmacological supplementations in subjects with moderate hyperhomocysteinemia. *Nutrients* 2013; 5: 1531–1543.

Материал поступил в редакцию 10.01.2019