

Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 1. С. 96-103.
Ural medical journal. 2023; Vol. 22, no 1. P. 96-103.

Обзор литературы
УДК 618.145-02
doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103

ВКЛАД МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ МАТКИ В РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Диана Константиновна Исламиди¹, Наталья Сергеевна Белых²,
Владислав Викторович Ковалев³, Наталья Маратовна Миляева⁴

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ dishader@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5561-3072>

² Nsb24@bk.ru

³ vvkovalev55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>

⁴ soneta64@rambler.ru

Аннотация

Введение. В структуре гинекологической заболеваемости внутриматочная патология занимает лидирующие позиции из-за высокой частоты встречаемости, негативного влияния на репродуктивное здоровье женщины и высокой частоты рецидивов данных заболеваний. Патология эндометрия многочисленна и включает в себя гиперплазию и полипы эндометрия, рак эндометрия, аномальные маточные кровотечения и дисменорею, эндометриоз тела матки и синдром Ашермана. Особенно актуальны патологические изменения эндометрия у женщин с репродуктивными проблемами, такие как бесплодие, привычное невынашивание и повторные попытки неудач в программах ВРТ. **Цель работы** – основываясь на данных современной отечественной и зарубежной научной литературы, оценить вклад микробиоты эндометрия в развитии патологических процессов эндометрия и определить возможные возбудители для развития данного процесса. **Материалы и методы.** Анализ и систематизация данных проводился на основе научных публикаций, размещенных в базах данных PubMed, Google Scholar, Scopus, e-Library за период 2010–2021 гг. Для итогового научного обзора было отобрано 65 источников. **Результаты и обсуждение.** В статье представлены данные результатов исследований роли микробиоты полости матки и ее вклад в развитие патологии эндометрия – такой как полип и гиперплазия эндометрия, аденомиоз и маточные кровотечения, бесплодие и внутриматочные синехии. Коррекция измененной микробиоты открывает новое понимание развития заболеваний матки и новые возможности терапии. **Заключение.** Многочисленные исследования микробиоты полости матки показывают ее несомненную роль в развитии патологии полости матки. Однако полученные данные весьма противоречивы. Дальнейшее исследование микробиоты матки необходимо для более глубокого понимания патогенеза патологических процессов эндометрия.

Ключевые слова: микробиота полости матки, патология полости матки, микробиом

Для цитирования: Исламиди Д.К., Белых Н.С., Ковалев В.В., Миляева Н.М. Вклад микробиоты полости матки в развитие патологических процессов эндометрия. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 96-103. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103>.

@ Исламиди Д.К., Белых Н.С., Ковалев В.В., Миляева Н.М., 2023

@ Islamidi D.K., Belyh N.S., Kovalev V.V., Milyaeva N.M., 2023

CONTRIBUTION OF THE UTERINE CAVITY MICROBIOTA TO THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL ENDOMETRIAL PROCESSESDiana K. Islamidi¹, Natal'ja S. Belyh², Vladislav V. Kovalev³, Natal'ja M. Milyaeva⁴

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ dishader@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5561-3072>² Nsb24@bk.ru³ vvkovalev55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>⁴ soneta64@rambler.ru**Abstract**

Introduction. In the structure of gynecological morbidity intrauterine pathology occupies a leading position because of its high frequency and negative impact on the reproductive health of a woman. Endometrial pathology is numerous and includes endometrial hyperplasia and polyps, endometrial cancer, abnormal uterine bleeding and dysmenorrhea, endometriosis and Asherman's syndrome. Pathological changes of the endometrium in women with reproductive problems, such as infertility, habitual miscarriage, are particularly relevant. **The aim of the work** is to estimate the contribution of endometrial microbiota in the development of endometrial pathological processes and identify possible pathogens for the development of this process on the basis of scientific literature data. **Materials and methods.** Data analysis and systematization were performed on the basis of scientific publications in the PubMed, Google scholar, and Scopus databases for the period 2010–2021. For the final scientific review 65 sources were selected. **Results and discussion.** This article presents findings on the role of the uterine cavity microbiota and its contribution to endometrial pathology such as endometrial polyps and hyperplasia, adenomyosis and uterine bleeding, infertility and intrauterine synechia. The correction of an altered microbiota opens up new insights into the development of uterine diseases and new therapeutic options. **Conclusion.** Numerous studies of the uterine cavity microbiota show its undoubted role in the development of uterine cavity pathology. However, the data obtained are quite contradictory. Further study of the uterine microbiota is necessary for a deeper understanding of the pathogenesis of endometrial pathological processes.

Keywords: uterine cavity microbiota, uterine cavity pathology, microbiome

For citation:

Islamidi DK, Belyh NS, Kovalev VV, Milyaeva NM. Contribution of the uterine cavity microbiota to the development of pathological endometrial processes. Ural medical journal 2023;22(1): 96-103. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103>

ВВЕДЕНИЕ

Долгое время не вызывало сомнений, что верхние отделы генитального тракта являются стерильными, так как цервикальная слизь, обладающая высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов и антимикробных пептидов, обеспечивала барьерный эффект [1–3]. Микробная колонизация матки считалась возможной при остром воспалительном процессе вследствие контаминации при инвазивных вмешательствах или при попадании инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [4].

В недавних исследованиях с использованием секвенирования следующего поколения (NGS) было обнаружено, что матка имеет уникальный микробный состав, и тем самым доказано, что полость матки не стерильна, но рутинное использование секвенирования следующего поколения является дорогостоящим и внедрение его в клиническую практику весьма затруднительно [5]. В то же время анализ микробиоты полости матки имеет значительные ограничения, обусловленные техническими трудностями в определении возбудителя и возможностью контаминации образцов цервикальной и вагинальной микрофлоры, но тем не менее это открывает новое направление исследований в области репродуктивной медицины [6].

В настоящее время становится все более очевидным, что микроорганизмы играют важную

роль в здоровье и благополучии человека за счет производства биоактивных молекул, формирующих здоровую микробиоту (совокупность микроорганизмов в определенном локусе), которая, в свою очередь, взаимодействует с клетками организма-хозяина, регулируя метаболизм, физиологию и иммунные функции организма-хозяина [6–9]. Но истинную роль и связь между микроорганизмами и благополучием репродуктивного тракта еще предстоит установить [6]. Эндометрий, по-видимому, является иммунологически подходящей нишей для микробиоты с ее возможным влиянием на модуляцию воспалительных и иммунных реакций [6]. Необходимо отметить, что эндометрий может показывать достаточно широкий спектр иммунных ответов. А патофизиологические эффекты микроорганизмов на эндометрий матки разнообразны: от изменения факторов транскрипции и других геномных и эпигенетических изменений и нарушения целостности барьера до воспалительного процесса и активации роста бактерий.

Но, несмотря на растущее количество публикаций в области микробного состава полости матки, вопрос остается малоизученным.

В последнее время ряд исследований продемонстрировали, что «здоровые» женщины имеют комменсальные микробные сообщества в полости матки, и что микробиом матки, по-видимому, изменен у женщин, страдающих гинекологическими

патологиями, такими как рак эндометрия, эндометриоз, аномальные маточные кровотечения, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия и бесплодие [6].

Микробиом матки «здоровых» женщин в основном изучался в качестве контрольной группы в исследованиях женщин с бесплодием и другой гинекологической патологией [10–22]. Тем не менее эти данные позволяют предположить, что комменсальные микроорганизмы могут населять верхние отделы репродуктивного тракта здоровых женщин.

Ряд зарубежных исследований показывает наличие в эндометрии резидентной микробиоты, в составе которой преобладают виды *Lactobacillus*, аналогичные микробиоте влагалища [11, 14, 19]. В то время как другие исследования, в которых материал отбирался операционным путем при гистерэктомии, где вагинальная и цервикальная контаминация сведена к минимуму, демонстрируют, что *Lactobacillus* встречается редко, и что преобладают *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Comamonadaceae* [22, 23]. Другие исследования, где проводился анализ микробиоты полости матки женщин, не живущих половой жизнью, выявили облигатных анаэробов *Jonquetella* и *Fusobacterium* вместе с *Prevotella* как преобладающих таксонов в эндометрии [6, 19, 23].

В дальнейшем мы рассмотрели связь микробиоты с патологическими процессами эндометрия.

Цель работы – основываясь на данных научной литературы, оценить вклад микробиоты эндометрия в развитие патологических процессов эндометрия и определить возможные возбудители для развития данного процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ и систематизация данных проводился на основе научных публикаций в базах данных PubMed, Google scholar, Scopus, eLibrary за период 2010–2021 гг. По запросу «патология эндометрия», «микробиота матки», «хронический эндометрит», «гиперплазия эндометрия», «синехии полости матки» на русскоязычной платформе за указанный период времени было найдено 20 источников. По запросу «endometrial microbiota», «endometrial hyperplasia», «chronic endometritis», «intrauterine adhesions» и «endometrial polyps» было найдено 47 статей. Поиск осуществлялся по заголовку и аннотации. Для итогового научного обзора было отобрано 67 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиота матки при гиперплазии эндометрия

Одной из самых частых патологий репродуктивного возраста является гиперплазия эндометрия – патологический процесс слизистой оболочки матки, характеризующийся пролиферацией желез и увеличением железисто-стромального соотношения [24–33]. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний и в структуре гинекологической патологии занимают ведущее место. Они требуют особого внимания специалистов из-за высокой частоты

встречаемости данной патологии, а также возможной злокачественной трансформации. Неблагоприятной тенденцией современности является «омоложение» данной патологии, что в ряде случаев может привести к хирургическому лечению у таких пациенток с последующей утратой репродуктивной функции [25]. Согласно отечественным и зарубежным данным механизм развития ГПЭ классически рассматривался как дисгормональный процесс, с преобладанием относительного или абсолютного количества эстрогенов. Современное же представление о патогенезе ГПЭ включает множество факторов, таких как: хроническое воспаление, нарушение иммунных механизмов, генетические и эпигенетические причины. Исследования последних лет показывают, что определенную роль в развитии данного процесса может играть уникальное сообщество микроорганизмов, населяющих репродуктивный тракт, включая полость матки [24]. В последние годы появляется все больше доказательств того, что микробиота эндометрия может потенцировать развитие гиперплазии и рака эндометрия путем стимуляции пролиферации клеток эндометрия и ингибирования апоптоза, создания геномной нестабильности, потенцирования воспаления и секреции цитокинов [29, 33, 34]. В частности, в исследованиях Э.А. Казачковой с соавт. отмечено увеличение случаев гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом и ассоциация их с бактериальным вагинозом и папилломавирусной инфекцией в образцах эндометрия [33].

В исследовании Е.С. Ворошиловой с соавт. было выявлено три типа микробиоты эндометрия. Первый тип ассоциирован с преобладанием лактобацилл (более 90 % общей бактериальной массы). Второй тип – смешанный, где лактобактерии представлены до 90 % в общей бактериальной массе, а доля условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) не менее 10 %. Третий тип, где выявлено преобладание УПМ, в отсутствие лактобактерий. У пациенток с ГПЭ 2 и 3 типы микробиоты выявлялись чаще по сравнению с группой нормы, однако различия были статистически незначимы [5].

Зарубежные авторы выявили в полости матки у пациенток с простой гиперплазией эндометрия бактериальную флору. При этом анаэробная флора составляла около 30,0 % от всех выделенных микроорганизмов, среди которых преобладали грамотрицательные бактерии рода *Bacteroides* spp. Среди аэробных микроорганизмов преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности кишечная палочка и грамположительные кокки (стафилококки и стрептококки) [35]. Было показано, что у пациенток с простой гиперплазией эндометрия имеется сильная положительная связь с наличием микробной флоры половых путей и полости матки, представленной кокковой флорой, кишечной палочкой, анаэробными организмами. Это свидетельствует о наличии очага хронической инфекции и в дальнейшем будет требовать комплексного исследования и, возможно, проведения противовоспалительного лечения у такого контингента женщин [35].

Микробиота матки при полипах эндометрия

Эндометриальный полип (ЭП) – образование полости матки, состоящее из желез и стромы, преимущественно, фиброзной, содержащей «клубок» толстостенных кровеносных сосудов, трактуется как результат продуктивного хронического эндометрита, что требует адекватного противовоспалительного лечения [25]. Учитывая, что большинство полипов является доброкачественными, возможна выжидательная тактика у женщин репродуктивного возраста с бессимптомным течением. Тем не менее гистерорезектоскопия является «золотым стандартом» в лечении ЭП, а роль медикаментозной терапии в лечении ЭП ограничена. Однако частота рецидива ЭП в течение 5 лет после гистерорезектоскопии по разным данным достигает 13–43 % [25, 35–38]. Возможно, инфекционный фактор играет не последнюю роль. Зарубежные исследования, в частности исследование T. El-Hamarneh et al., показали увеличение количества *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Alteromonas* и *Euryarchaeota* (Archaea) и уменьшение количества *Pseudomonas* и *Enterobacteriaceae* в образцах эндометрия у женщин с полипами эндометрия в сравнении со здоровыми женщинами [36]. В другом исследовании R.L. Fang et al. показали, что пациентки с полипами эндометрия и в сочетании с хроническим эндометритом имели более высокие уровни *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Alteromonas* в отличие от здоровых женщин. Авторы предположили, что при нарушении функции цервикального барьера доминирующий тип лактобактерий восходящим путем попадает внутрь полости матки и, возможно, участвует в развитии полипа эндометрия [39].

Микробиота матки при раке тела матки

Рак тела матки (РТМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки, чаще имеет спорадический характер. Только в 5 % случаев РТМ ассоциирован с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча [40]. Факторами риска развития патологии рассматриваются: гиперэстрогения, раннее менархе, отсутствие родов в анамнезе, поздняя менопауза, возраст старше 55 лет, применение тамоксифена [6]. Изменения в составе микробиоты могут вносить вклад в развитие рака эндометрия путем потенцирования следующих механизмов: ингибирование апоптоза, стимуляции пролиферации, промоции геномной нестабильности [41]. Наиболее интересным механизмом развития опухолевой прогрессии при изменении микробиоты является модуляция иного иммунного ответа. Дисбиотические состояния способны изменять уровень секреции провоспалительных цитокинов и факторов роста [42–45]. Первое исследование, посвященное анализу микробиома эндометрия у пациенток с раком эндометрия, выявило иной состав микробиоты полости матки, нежели у пациенток доброкачественной патологией [46]. Авторы установили связь между *Atorobium vaginae* и *Porphyromonas somerae* и раком эндометрия [46]. Эта же группа исследователей впоследствии проанализировала риски развития рака эндометрия и подтвердила участие *Porphyromonas somerae* как наи-

более прогностически значимого микробного маркера рака эндометрия [47].

Микробиота матки при хроническом эндометрите

Хронический эндометрит (ХЭ) – это клинко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани. Частота заболевания варьирует от 3 до 70–80 %, что связано с трудностями морфологической верификации диагноза и контингентом больных, а также значительной вариабельностью в числе наблюдений. Высокие показатели частоты выявлены при наличии трубно-перитонеальной формы бесплодия, при повторных неудачах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) маточного генеза – до 60 %, привычном невынашивании беременности – более 70 % [48–50].

Наиболее частыми микроорганизмами, ответственными за развитие ХЭ, являются *Enterococcus faecalis*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma* spp. и другие агенты, связанные с инфекциями, передаваемыми половым путем, такие как *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [48].

По данным исследования J. Wang et al., в образцах микробиоты эндометрия у пациенток в группе ХЭ отмечалось обилие *Ruminococcus* и *Clostridium*, а также снижение численности *Megamonas* и *Lactobacillus*. Аналогичные данные получены при исследовании микробиома влагалища. Количество лактобацилл составляло менее 50 % от общей бактериальной массы (ОБП) в группе пациенток с ХЭ. С уменьшением численности *Lactobacillus* количество других бактерий, таких как *Prevotella* и *Gardnerella*, во влагалище повышалось [51].

Микробиота матки при бесплодии

В настоящее время проблема бесплодия является актуальной и приоритетной в медицине. Частота бесплодного брака в различных регионах Российской Федерации достигает 17–24 %. В структуре бесплодия особое место занимает идиопатическое бесплодие, составляющее до 30 % [52–53].

Некоторые исследователи поддерживают мнение о том, что изменения в микробиоте эндометрия могут влиять на репродуктивный потенциал бесплодных пациенток и, возможно, коррекция микробного дисбиоза приведет к улучшению результатов лечения бесплодия [50, 52, 54–57]. По этому изучение микробиоты полости матки и ее влияния на успехи в имплантации является предметом исследований последних лет. Существует множество работ, которые показывают возможную связь микробиома эндометрия с исходами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но только одно исследование выявило статистически значимое различие в составе микробиома у пациенток с успешным результатом ВРТ и неэффективным лечением бесплодия [55]. В этом исследовании преобладание *Lactobacillus* (> 90 % всех бактерий) положительно коррелировало с имплантацией эмбриона, беременностью и коэффициентом живорождения среди бесплодных женщин, подвергшихся ЭКО [55]. В исследовании T. Hashimoto et al.

было установлено, что у пациенток с бесплодием достоверно чаще встречались дисбиотические состояния в эндометрии, классифицируемые как морфотип с доминированием не-лактобактерий, однако статистической разницы между удачами в имплантации, продолжающимися беременностями и частотой самопроизвольных выкидышей выявлено не было [54]. Известно, что имплантация – это сложный процесс, который требует согласования нескольких биологических функций на клеточном и молекулярном уровнях [58]. Технические достижения в новом геномном секвенировании позволили идентифицировать микроорганизмы на молекулярном уровне, добавив новое микробиологическое измерение к репродукции человека. Существование репродуктивной микробиоты подчеркивает важность здорового микробиома на всех этапах воспроизводства, от образования гамет до имплантации и родов, включая все участки репродуктивного тракта. Следовательно, патологические изменения микробиоты репродуктивного тракта могут быть причиной или следствием патологических состояний женского здоровья. Основываясь на сходстве микробиома нижних и верхних отделов половых путей, микробиом влагалища или шейки матки может коррелировать с микробиомом эндометрия или даже с репродуктивными исходами у пациентов. Интересно, что почти у 20 % пациентов наблюдались значительные различия между бактериальным составом образцов влагалища и эндометрия. Таким образом, анализ микробиома полости матки может служить наиболее простым маркером прогнозирования имплантации. В частности, микробиом эндометрия, по-видимому, влияет на имплантацию эмбриона и поддержание беременности, поскольку измененный микробиом эндометрия, характеризующийся низким содержанием *Lactobacillus*, был связан с неудачей имплантации и потерей беременности. В связи с этим изучаются не только микробные профили, ведущие к репродуктивному успеху или неудаче, но также и функциональные взаимодействия между сообществом микроорганизмов и их хозяином, которые имеют решающее значение для понимания роли микробиоты эндометрия в патогенезе бесплодия [47].

С клинической точки зрения, выявление дисбиоза полости матки как новой причины бесплодия открывает новые возможности коррекции флоры у пациенток с измененной микробиотой полости матки – для усовершенствования процесса лечения и персонализации терапии бесплодия [50].

Микробиота матки при внутриматочных синехиях

Внутриматочные синехии – спайки, ведущие к частичной или полной облитерации полости матки соединительной тканью. Тяжелый вид внутриматочных адгезий, который характеризуется полной облитерацией полости матки и сопровождается аменореей, называется синдромом Ашермана [59].

На сегодняшний день имеется крайне мало данных о структуре и распределении микробиоты эндометрия у пациентов с внутриматочными синехиями. T. Qiu et al. представили первое доказательство того, что микробиота эндометрия

у пациентов с внутриматочными синехиями отличалась от микробиоты пациентов с бесплодием без внутриматочных поражений. Наиболее часто встречались следующие таксономические единицы: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Lactobacillus* [55].

Микробиота матки при эндометриозе

Эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки. Наряду с гиперэстрогенией, резистентностью к прогестерону, воспалительными изменениями и неоангиогенезом, в последнее время все чаще обсуждаются роль генетических мутаций и иммунного моделирования. Одной из наиболее популярных теорий возникновения эндометриоза является теория «ретроградной менструации». Рефлюкс менструальной крови может способствовать переносу и развитию эндометриозных гетеротопий, а также распространению микроорганизмов в полость матки и созданию благоприятных условий для их роста.

Японскими учеными была предложена теория «бактериальной контаминации», вследствие которой в полость матки выделяется бактериальный эндотоксин (липополисахарид, ЛПС) и Толл-подобного рецептора 4 (TLR4), способствующий воспалению в эндо- и миометрии, что является триггером к образованию эндометриозных гетеротопий [60]. Данные этого исследования могут нести инновационные терапевтические возможности лечения заболевания.

Однако исследования микробиоты эндометрия при эндометриозе дали противоречивые результаты. В частности, C. Hernandez et al. выявили, что в образцах эндометрия у пациенток с эндометриозом чаще выявлялись следующие таксоны: *Streptococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Staphylococaceae* и *Enterobacteriaceae* при одновременном снижении доли *Lactobacillus* [61].

В исследовании J.M. Wessels et al. оценивали микробиоту эндометрия у пациенток с хирургически подтвержденным эндометриозом (N = 12) и его отсутствием (N = 9) с использованием секвенирования нового поколения. Авторы показали, что микробиота эндометрия женщин с эндометриозом была более разнообразной, чем в группе контроля (с тазовой болью, хирургически подтвержденным отсутствием эндометриоза). Большинство таксонов в группе эндометриоза были представлены семействами: *Actinobacteria* (грамположительные), *Oxalobacteraceae* (грамотрицательные), *Streptococcaceae* (грамположительные) и *Tepidimonas* (грамотрицательное), в то время как в группе контроля таксоны принадлежали к семейству *Burkholderiaceae* (грамотрицательные) и роду *Ralstonia* (грамотрицательные) [62]. Кроме того, обзор 28 клинических исследований на пациентах, а также 6 исследований на животных показали, что в группе пациентов с эндометриозом было выявлено более широкое бактериальное разнообразие микробиоты эндометрия, чаще встречались бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом, на фоне снижения количества лактобактерий. Однако различия в дизайне этих исследований не позволили сделать однозначный вывод о влиянии

микробиоты на развитие и прогрессирование эндометриоидных гетеротопий [63].

Микробиота матки при аномальных маточных кровотечениях

Этиопатогенетические механизмы развития аномальных маточных кровотечений (АМК) изложены в классификации FIGO PALM COEIN, 2011 г. и пересмотрены в 2018 г. Если обратить внимание на категорию E, то в ряде случаев причиной АМК может быть расстройство регуляции механизмов «гемостаза» в эндометрии на локальном уровне, в том числе и как следствие воспалительных процессов, обусловленных различными микробными сообществами. В частности, исследование выявило доминирование *Lactobacillus* вместе с

Gardnerella vaginalis, *Veillonella* spp., *Prevotella* spp. и *Sneathia* spp. в образцах эндометрия [64,65]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования микробиоты полости матки показывают ее несомненную роль в развитии патологии полости матки. Однако полученные данные весьма противоречивы. Дальнейшее исследование микробиоты матки необходимо для более глубокого понимания патогенеза патологических процессов эндометрия, улучшения диагностики и тактики лечения пациенток с гинекологическими заболеваниями, для сохранения их репродуктивной функции и здоровья женщин в целом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Кулаков В.И., Адамян Л.В. Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. М., 2012. 124 с.
- Kulakov VI, Adamjan LV. Laparoscopy and hysteroscopy in gynecology and obstetrics. М., 2012. 124 p.
- Рудакова Е.Б., Куриленко Т.Ю., Давыдов В.В., Давыдов В.П. Внутриматочная патология. Клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-методическое пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 73 с.
- Rudakova EB, Kurilenko TJu, Davydov VV, Davydov VP. Intrauterine pathology. Clinic, hysteroscopic diagnosis and treatment: a teaching aid. М.: MEDpress-inform, 2012. 73 p.
- Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. Вестник Российского государственного медицинского университета 2017;2:5–13. Chaplin AV, Rebrikov DV, Boldyreva MN. The human microbiome. Bulletin of Russian State Medical University 2017;2:5–13 (In Russ.).
- Evans J, Salamonsen LA, Winship A et al. Fertile ground: Human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):654–667. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.116>.
- Ворошилина Е.С., Зорникова Д.Л., Копосова А.В. Возможности оценки микробиоты полости матки с использованием ПЦР в реальном времени. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2020;1:14–21. Voroshilina ES, Zornikova DL, Kopusova AV. Possibilities of uterine cavity microbiota assessment using real-time PCR. Bulletin of Russian State Medical University 2020;1:14–21 (In Russ.).
- Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ et al. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: present or future? *Biomolecules* 2020;10(4):593. <https://doi.org/10.3390/biom10040593>.
- Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: How the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(1):20–32. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.120>.
- Cerdó T, García-Valdés L, Altmäe S et al. Role of microbiota function during early life on child's neurodevelopment. *Trends Food Sci Technol* 2016;57(B):273–288. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.08.007>.
- Power ML, Quagliari C, Schulkin J. Reproductive microbiomes: a new thread in the microbial network. *Reprod Sci* 2017;24(11):1482–1492. <https://doi.org/10.1177/1933719117698577>.
- Kitaya K, Nagai Y, Arai W et al. Characterization of microbiota in endometrial fluid and vaginal secretions in infertile women with repeated implantation failure. *Mediators Inflamm* 2019;2019:4893437. <https://doi.org/10.1155/2019/4893437>.
- Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod Med Biol* 2018;17(3):297–306. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12105>.
- Wee BA, Thomas M, Sweeney EL et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaeco*. 2018;58(3):341–348. <https://doi.org/10.1111/ajo.12754>.
- Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: A comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(6):602.e1–602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>.
- Liu Y, Ko EY-L, Wong KK-W et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril* 2019;112:707, 707–717.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015>.
- Fang R-L, Chen L-X, Shu W-S et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res* 2016;8(3):1581–1592.
- Hernandes C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF et al. Microbiome profile of deep endometriosis patients: comparison of vaginal fluid, endometrium and lesion. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(3):163. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030163>.
- Cregger MA, Lenz K, Leary E et al. Reproductive microbiomes: using the microbiome as a novel diagnostic tool for endometriosis. *Reprod Immunol Open Access* 2017;2(3):36. <https://doi.org/10.21767/2476-1974.100036>.
- Khan KN, Fujishita A, Masumoto H et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;199:69–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>.
- Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Antonie van Leeuwenhoek* 2018;111(6):933–943. <https://doi.org/10.1007/s10482-017-0992-6>.
- Chen C, Song X, Wei W et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 2017;8(1):875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>.
- Winters AD, Romero R, Gervasi MT et al. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci Rep* 2019;9(1):9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>.
- Miles S, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil Steril* 2017;107(3):813–820. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.028>.

23. Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение 2018;2(10):14–16. Dobrokhotova YuE, Yakubova KK. Reproductive tract microbiota and hyperplastic processes of endometrium (literature review). RMJ. Medical Review 2018;2(10):14–16.
24. Гиперплазия эндометрия. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения РФ. 2021. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology (дата обращения: 21.10.2022). Endometrial hyperplasia. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021 (in Russ.). URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology.
25. Подгорная А.С., Захарко А.Ю., Шibaева Н.Н. с соавт. Пролиферативные процессы эндометрия: современное состояние проблемы : практическое пособие для врачей. Гомель : ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»; 2018. 30 с. URL: https://www.rcrm.by/download/posob_doctor/2018-12.pdf (дата обращения: 21.10.2022). Podgornaja AS, Zaharko Aju, Shibaeva NN et al. Endometrial proliferative processes: current state of the problem : a practical guide for physicians. Gomel : GU «RNPC RM i JeCh»; 2018. 30 p. (In Russ.). URL: https://www.rcrm.by/download/posob_doctor/2018-12.pdf
26. Гилевич-Родкина И.В. Профилактика гиперпластических процессов эндометрия у женщин, перенесших ЭКО: дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2019. 144 с. Gilevich-Rodkina IV. Prevention of endometrial hyperplastic processes in women undergoing IVF: Ph. D. in medical sciences. Samara, 2019. 144 p. (In Russ.).
27. Grigorenko AN, Gordijchuk AV. Endometrial hyperplasia: there are more questions than answers. Reproductive Endocrinology 2017;3(35):31–43. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.31-43>.
28. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология 2019;4:66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 RS4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. Obstetrics and Gynecology 2019;4:66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
29. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum Reprod Update 2017;23(2):232–254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>.
30. Суходоло И.В., Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия. Сибирский онкологический журнал 2007;S1:169–170. Suhodolo IV, Chernyshova AL, Kolomiec LA, Krickaja NG. Apudocytes in proliferative processes of the endometrium. Siberian Journal of Oncology = Sibirskij onkologicheskij zhurnal 2007;S1:169–170 (In Russ.).
31. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М. : Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2021. 112 с. Dobrokhotova JuE, Saprykina LV. Endometrial Hyperplasia. Moscow: GEOTAR-Media Publishing Group, 2021. 112 p.
32. Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение 2016;3(13):46–58. Orazov MR. Discussion issues in the management of patients with endometrial hyperplasia. Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training = Akusherstvo i ginekologija. Novosti. Mnenija. Obuchenie 2016;3(13):46–58. (In Russ.).
33. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клинкоморфологические особенности. Уральский медицинский журнал 2020;3(186):36–41. Kazachkova EA, Zatornickaja AV, Voropaeva EE, Kazachkov EL. Endometrial hyperplasia combined with chronic endometritis: clinico-morphological features. Ural Medical Journal 2020;3(186):36–41.
34. Horban NY, Vovk IB, Lysiana TO et al. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. J Med Life 2019;12(3):266–270. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0074>.
35. Hamani Y, Eldar I, Sela HY et al. The clinical significance of small endometrial polyps. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170(2):497–500. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.011>.
36. El-Hamarneh T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M et al. Cellular immune environment in endometrial polyps. Fertil Steril 2013;100(5):1364–1372. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.050>.
37. Paradisi R, Rossi S, Scifo M. et al. Recurrence of endometrial polyps. Gynecol Obstet Invest 2014;78(1):26–32. <https://doi.org/10.1159/000362646>.
38. Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D et al. Physiology of upward transport in the human female genital tract. Ann N Y Acad Sci 2007;1101:1–20. <https://doi.org/10.1196/annals.1389.032>.
39. Fang RL, Chen LX, Shu WS et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. Am J Transl Res 2016;8(3):1581–1592.
40. Рак тела матки и саркомы матки. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2021. URL: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak-tela-matki_pr2018.pdf (дата обращения – 21.10.2022). Cancer of the uterine body and uterine sarcomas. Association of Oncologists of Russia. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021 (In Russ.). URL: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak-tela-matki_pr2018.pdf.
41. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? Front Immunol 2018;9:208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>.
42. Garcia-Grau I, Simon C, Moreno I. Uterine microbiome—low biomass and high expectations. Biol Reprod 2019;101(6):1102–1114. <https://doi.org/10.1093/biolre/iyy257>.
43. Shahanavaj K, Gil-Bazo I, Castiglia M et al. Cancer and the microbiome: potential applications as new tumor biomarker. Expert Rev Anticancer Ther 2015;15(3):317–330. <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.992785>.
44. Rajagopala SV, Vashee S, Oldfield LM et al. The human microbiome and cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2017; 10(4):226–234. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249>.
45. Chase D, Goulder A, Zenhausern F et al. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. Gynecol Oncol 2015;138(1):190–200. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.036>.
46. Walther-Antônio MRS, Chen J, Multinu F et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. Genome Med 2016;8(1):122. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0368-y>.
47. Walsh DM, Hokenstad AN, Chen J et al. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome (ECbiome). Sci Rep 2019;9(1):19213. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55720-8>.
48. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. PLoS One 2014;9(2):e88354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088354>.

49. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol* 2018;79(1). <https://doi.org/10.1111/aji.12782>.
50. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril* 2018;110(3):337–343. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.041>.
51. Wang J, Li Ah, Ma X et al. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nat Commun* 2021;12(1):4191. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24516-8>.
52. Даржаев З.Ю., Аталян А.В., Ринчиндоржиева М.П., Сутурина Л.В. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2017;2(4):14–21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-4-14-21>. Darzhaev ZJu, Atalyan AV, Rinchindorzhiyeva MP, Suturina LV. Prevalence of female infertility among urban and rural population in Buryat republic. *Fundamental and Clinical Medicine* 2017;2(4):14–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-4-14-21>.
53. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И. с соавт. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2014;4(98):54–58/Frolova NI, Belokrinickaya TE, Anohova LI et al. Prevalence and characteristics of infertility in young women of reproductive age living in Zabaykalsky district. *Bulleten' VSNC SO RAMN = Bjulleten' VSNC SO RAMN* 2014;4(98):54–58 (In Russ.).
54. Hashimoto T, Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2471–2479. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01630-7>.
55. Qiu T, Liu L, Zhou H et al. Analysis of endometrial microbiota in intrauterine adhesion by high-throughput sequencing. *Ann Transl Med* 2021;9(3):195. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2813>.
56. Franasiak JM, Scott Jr. RT. Introduction: Microbiome in human reproduction. *Fertil Steril* 2015;104(6):1341–1343. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.021>.
57. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:684–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>.
58. Jasović V, Jasović-Siveska E. Success rate of intrauterine insemination in patients with unknown infertility. *Vojnosanit Pregl* 2012;69(4):301–307. <https://doi.org/10.2298/vsp1204301j>.
59. Ключаров И.В., Хасанов А.А. Хирургическая микрогистероскопия при внутриматочных синехиях. *Практическая медицина* 2012;8–1(64):94–95. Klyucharov IV, Hasanov AA. Surgical micro hysteroscopy at intrauterine adhesions. *Practical Medicine = Prakticheskaja medicina* 2012;8–1(64):94–95. (In Russ.).
60. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol* 2018;17(2):125–133. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12083>.
61. Hernandez C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF et al. Microbiome profile of deep endometriosis patients: comparison of vaginal fluid, endometrium and lesion. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(3):163. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030163>.
62. Wessels JM, Domínguez MA, Leyland NA et al. Endometrial microbiota is more diverse in people with endometriosis than symptomatic controls. *Sci Rep* 2021;11(1):18877. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98380-3>.
63. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update* 2021;28(1):92–131. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab035>.
64. Петренко Е.В. Классификация FIGO PALM–COEIN. 3 турботою про Жінку 2013;8(47). <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/877-klassifikatsiya-figo-palm-coein.html?Itemid=141> (дата обращения: 21.10.2022). Petrenko EV. Classification of FIGO PALM–COEIN. 2013;8(47). Z turbotoju pro Zhinku. 2013;8(47). (In Russ.). <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/877-klassifikatsiya-figo-palm-coein.html?Itemid=141>.
65. Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Antonie van Leeuwenhoek* 2018;111(6):933–943. <https://doi.org/10.1007/s10482-017-0992-6>.

Сведения об авторах

Д.К. Исламиди – кандидат медицинских наук;
 Н.С. Бельх – аспирант;
 В.В. Ковалев – доктор медицинских наук,
 профессор;
 Н.М. Миляева – доктор медицинских наук

Information about the authors

D.K. Islamidi – Ph.D. in medicine;
 N.S. Belyh – Postgraduate student;
 V.V. Kovalev – Doctor of Science (Medicine),
 Professor;
 N.M. Milyaeva – Doctor of Science (Medicine)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не требуется.

Ethics approval is not required.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 26.07.2022; одобрена после рецензирования 21.10.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 26.07.2022; approved after reviewing 21.10.2022; accepted for publication 06.02.2023.