ificity of network assembly is encoded by the noncollagenous NC1 domains / A. Boutaud, D.B. Borza, O. Bondar, [et al.] // J Biol Chem. – 2000. – No. 275 (39). – P. 30716-30724. doi: 10.1074/jbc.M004569200.

16. Watson, S., Padala, S.A., Bush, J.S. Alport Syndrome. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470419/ (accessed on 22 February 2022)

17. X inactivation patterns in females with Alport's syndrome: a means of selecting against a deleterious gene? / D. Vetrie, F. Flinter, M. Bobrow, [et al.] // J Med Genet. – 1992. – No. 29(9). – P. 663-666. doi: 10.1136/jmg.29.9.663.

18. Xist and the order of silencing / K. Ng, D. Pullirsch, M. Leeb, [et al.] // EMBO Rep. - 2007. – No. 8. – P. 34–39 doi: 10.1038/sj.embor.7400871

19. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study / J.P. Jais, B. Knebelmann, I. Giatras, [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2003. – No. 14(10). P. - 2603-2610. doi: 10.1097/01.asn.0000090034.71205.74.

20. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype- phenotype correlations in males / J.P. Jais, B. Knebelmann, I. Giatras, [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2000. - No. 11(4). – P. 649–657.

М.Л. Полина, И.И. Витязева, П.Н. Захарова, Н.И. Дуглас

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА ЭНДОМЕТРИЯ БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ В ФАЗУ «ИМПЛАНТАЦИОННОГО ОКНА»

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.06

УДК 618.14

С целью изучения микробиоты и морфологических характеристик эндометрия в фазу «имплантационного окна» обследовали женщин с бесплодием неясного генеза (БНГ), трубно-перитонеальным (ТПБ), на фоне хронического эндометрита (ХЭ) в сочетании с полипом эндометрия (ПЭ), хронического эндометрита в целом (с ПЭ и без него).

По данным гистологического исследования образцы с несоответствием темпов созревания эндометрия средней стадии фазы секреции отмечали чаще в группе с ХЭ, чем с БНГ и ТПБ. При дисхронизме желез и стромы эндометрия в фазу «имплантационного окна» женщины имели дисбиотический тип микробиоты достоверно чаще, чем женщины с секреторными изменениями. Полученные данные позволяют предполагать влияние лактобациллярного типа эндометрия на полноценное ремоделирование эндометрия в фазу «имплантационного окна». Дисбиотический тип микробиоты представляется маркером нарушения морфологических характеристик эндометрия в фазу «имплантационного окна», преимущественно на фоне хронического воспалительного процесса.

Ключевые слова: эндометрий, микробиота, фаза «имплантационного окна», лактобациллярный (эубиотичный) и дисбиотический типы микробиоты.

In order to study the microbiota and morphological characteristics of the endometrium in the phase of the “implantation window” in women with infertility (unexplained infertility, tubal infertility, on the chronic endometritis (CE) background in combination with endometrial polyp (EP), on the CE background in general (with and without endometrial polyp).

According to the histological examination of endometrial biopsies, samples with a discrepancy between the rate of the endometrium maturation to the middle stage of the phase of secretion (dyschronism) were noted more often in the group with CE than UI and TI. Most women with glandular dyschronism and endometrial stroma in the "implantation window" phase had a dysbiotic type of microbiota, significantly more often than with secretory changes. The obtained data suggest the effect of endometrial lactobacillary type on complete endometrial remodeling during the "implantation window" phase. The dysbiotic microbiota type appears to be a marker of a violation of the morphological characteristics of the endometrium during the “implantation window” phase, mainly on the background of a chronic inflammatory process.

Keywords: endometrium, microbiota, "implantation window" phase, lactobacillar (eubiotic) and dysbiotic microbiota types.

Введение. Существующие факты о многофакторной обусловленности процесса имплантации дополнились новым микробиологическим измерением репродуктивного потенциала человека [5]. Представление о сложности микробных сообществ различных ниш организма человека стало возможно с внедрением метода секвенирования гена рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) *16S*, присутствующего практически во всех бактериях [21].

Опровержение догмы о стерильности матки, отграниченной от нижней части репродуктивного тракта шейкой матки, произошло с выделением таксонов бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в 95% образцов эндометрия небеременных женщин после гистерэктомии в отсутствие признаков воспаления или вагиноза и риска микробной контаминации [10].

Внедрение методов секвенирования в практику позволило выявить взаимосвязь нарушений микробиоты с проявлениями репродуктивной дисфункции (от образования гамет в гонадах до неудач имплантации и/или осложнений беременности) и гинекологическими заболеваниями [19, 24]. Однако единого мнения о микробном составе ядра матки бесплодных и фертильных женщин до сих пор не сформировано, несмотря на доказательства различий микробиоты нижних и верхних отделов репродуктивной системы [1, 28, 34].

Ярким примером качественно и количественно аномальной микробиоты эндометрия является хронический эндометрит (ХЭ) у 45% бесплодных женщин с неудачами имплантации и рецидивирующими потерями беременности [8, 9, 12, 25, 30]. Молекулярное выявление бактериальных патогенов в образцах эндометрия показало совпадение результатов с использованием либо полимеразной цепной реакции, либо секвенирования в 77,0% [31].

Механизм воздействия микробиоты эндометрия на риск репродуктивных потерь при ХЭ неясен. Методом

ПОЛИНА Мирослава Леонидовна – к.м.н., Медицинский центр женского здоровья (Москва), ассистент кафедры Медицинского института Российского университета Дружбы народов, polina.ml@mail.ru; **ВИТЯЗЕВА Ирина Ивановна** – д.м.н., зав. отделением Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии МЗ РФ; **ЗАХАРОВА Прасковья Николаевна** – аспирант Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова».

секвенирования 16S рибосомальной РНК показана большая численность в эндометрии бактерий *Phyllobacterium* и *Sphingomonas* и ее положительная корреляция с иммунными В-клетками, отрицательная – с макрофагами [22]. Именно особенности микробиома эндометрия полагают причиной развития на фоне хронического воспаления полипов за счет непрерывной продукции провоспалительных биологических факторов [3, 6].

Представления о влиянии микробного сообщества матки на эффективность реализации репродуктивного потенциала противоречивы, причиной можно считать небольшие выборки пациенток, различные методы оценки (разнообразие типов *Lactobacillus*, их соотношение с условно-патогенными микроорганизмами, наличие облигатных патогенов).

Публикации о взаимосвязи преобладания в эндометрии *Lactobacillus* spp. (≥ 80-90%), выявленных методом секвенирования, с увеличением частоты имплантации, клинической беременности, ее пролонгации и живорождения [23] подтверждают перспективность исследований микробиома матки для прогнозирования исходов бесплодия/программ ЭКО.

Вопросы целесообразности антибактериальной терапии при ХЭ связывают с отсутствием четких представлений о микробиоте в каждом конкретном случае. Недавний метаанализ пяти исследований (796 женщин) показал отсутствие различий репродуктивных исходов у женщин, получавших и не получавших антибиотикотерапию при лечении ХЭ [13].

Напротив, именно с антибактериальной терапией ХЭ связывают возрастание частоты имплантации и беременности в протоколах ЭКО женщин с необъяснимым бесплодием, восстановление фертильности при рецидивирующих неудачах имплантации и ХЭ – с внутриматочным введением антибиотиков [8,13,14].

Цель исследования – изучить микробиоту и морфологические характеристики эндометрия в фазу «имплантационного окна» женщин с бесплодием различного генеза.

Материал и методы исследования. Выполнено проспективное обследование 127 женщин репродуктивного возраста, обратившихся по поводу бесплодия, в том числе после неэффективных попыток экстракорпорального оплодотворения.

Отбор и обследование супружеских пар осуществлялись на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России (г. Москва) и Республиканской больницы №2 - Центра экстренной медицинской помощи (г. Якутск).

Критерии включения в исследование: возраст от 25 до 40 лет; бесплодные женщины с верифицированным ХЭ, в том числе в сочетании с полипом эндометрия (ПЭ), с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ) и бесплодием неясного генеза, идиопатическим (БНГ); отсутствие мужского фактора бесплодия; отсутствие бесплодия или нарушения фертильности любого другого генеза; добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения: соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые воспалительные заболевания органов малого таза и инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, острый генитальный герпес), аутоиммунные, психические заболевания, использование внутриматочного девайса на момент исследования, отсутствие антибактериальной терапии не менее чем за месяц до включения в исследование.

Первую группу составили женщины с БНГ (идиопатическим) (n=32), вторую – с ТПБ (n=38), третью – с бесплодием на фоне ХЭ в сочетании с ПЭ (n=21), четвертую – с бесплодием на фоне ХЭ в целом (n=36).

Обследование бесплодных женщин проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (ред. от 11.06.2015 г. и от 01.02.2018 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Объем обследования включал оценку жалоб, анамнеза, общий и гинекологический осмотр, лабораторные анализы (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, гемостазиограмма), гистероскопию.

Гистероскопию выполняли на 7-й-9-й день менструального цикла (м.ц.) (при диагностике по УЗИ органов малого таза признаков ХЭ и ПЭ) с последующим забором материала для морфологического исследования. ХЭ верифицировали также иммуногистохимически (маркеры CD 138+).

Морфологическими признаками ХЭ являлись: воспалительные инфильтраты из лимфоидных элементов вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно; очаговые инфильтраты в виде «лимфоидных фолликулов» в базальном и во всех отделах функционального слоя, состоящие из лейкоцитов и гистиоцитов; наличие плазматических клеток; очаговый фиброз стромы; склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

В остальных случаях аспирационную пайпель-биопсию эндометрия выполняли в фазу «имплантационного окна», на 20-й-24-й день м.ц. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия выполняли по стандартной методике.

Забор материала из полости матки для микробиологического исследования осуществляли двуполостным катетером для переноса эмбрионов после обработки шейки матки тампоном, смоченным в растворе хлоргексидина. Исключение вероятности контаминации материала микроорганизмами из влагалища и цервикального канала достигалась выдвижением в полости матки внутренней части катетера, после его погружали во внешнюю часть и систему удаляли.

Исследование образцов эндометрия проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (РВ) (тесты Фемофлор 16, ООО «НПО 50 ДНК-Технология» (Россия)) для оценки содержания лактобактерий, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (хламидий, гонококков, *Mycoplasma genitalium*) в геном-эквивалентных единицах (ГЭ/мл) на приборе IQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System («BIO-RAD», США).

Протокол наблюдения за пациентами и программа обследования одобрены локальным этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ РУДН, исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека».

Статистический анализ данных выполнен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22.

Анализ качественных переменных выполняли путем построения таблиц сопряженности с применением критерия согласия хи-квадрат ($\chi 2$) Пирсона, при небольшом числе наблюдений (менее 5) использовали точный крите-

рий Фишера. Статистически значимыми считали различия при p≤ 0,05.

Результаты и методы исследования. По данным гистологического исследования биоптатов эндометрия в фазу «имплантационного окна», их соответствие средней стадии фазы секреции достоверно чаще выявляли у женщин с БНГ - в 1,5 раза, чем с ТПБ (p=0,03, $\chi 2$=5,1), в 2 - при ХЭ (p=0,00, $\chi 2$=12,3), в том числе в сочетании с ПЭ (p=0,002, $\chi 2$=9,7) (рис. 1).

Морфологические признаки несоответствия архитектоники эндометрия фазе «имплантационного окна», дисхронизма в созревании железистого эпителия и клеток стромы, неравномерного распределения и скоплений желез в периваскулярных зонах у женщин с БНГ встречались достоверно реже, чем в остальных группах - в 2,6 раза, чем с ТПБ (p=0,03; $\chi 2$=5,1), в 3,4 раза – с ХЭ (p=0,00; $\chi 2$=12,3) и в сочетании с ПЭ (p=0,002; $\chi 2$=9,7).

В биоптатах эндометрия практически половины женщин с ТПБ выявлена картина средней стадии фазы секреции, в остальных – дисхронизма.

Особенности микробиома матки бесплодных женщин (рис. 2) определялись доминирующим типом выявленных бактерий: лактобациллярным (более 90%), смешанным (удельный вес лактобактерий менее 90%, низкий титр условно-патогенных микроорганизмов) и дисбиотическим (отсутствие лактобацилл, преобладание условно-патогенных штаммов).

Преобладание лактобациллярного типа микробиоты в эндометрии женщин с БНГ встречалось чаще, чем в остальных группах, однако без достоверных отличий.

Частота смешанного профиля микробиоты (доля лактобактерий менее 90% от общей бактериальной массы в сочетании с низким титром условно-патогенных микроорганизмов) в эндометрии женщин разных групп достоверно не отличалась. Бактериальные сообщества с высокой долей потенциальных патогенов (изолированных или в микстах) в эндометрии женщин с ХЭ выявляли втрое чаще, чем с БНГ (p=0,03; $\chi 2$=5,3), в два раза, чем с ТПБ, однако без значимых межгрупповых различий.

Лактобациллярный профиль в эндометрии женщин с БНГ выявляли чаще, чем в остальных группах, в 1,5 раза, чем с ХЭ (p=0,03;χ^2=5,3).

Особенности видового состава микробиоты с низким удельным весом лактобактерий (<90%) в сочетании с условно-патогенными микроорганизмами представлены на рис. 3.

Спектр микроорганизмов при смешанном типе микробиоты был представлен преимущественно монокультурами с наибольшей долей *Gardnerella vaginalis, Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus spp.* Миксты *Gardnerella vaginalis* с *Mobiluncus spp.* и *Eubacterium spp.* в составе микробиома отдельных групп женщин выявляли в низких концентрациях.

Характеристики с преобладанием в биотопе бесплодных женщин условно-патогенных микроорганизмов (дисбиотический тип) приведены на рис. 4.

Основу дисбиотического микробиома матки составляли преимущественно монокультуры (*Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma spp., Streptococcus spp. u Enterobacteriaceae*), миксты факультативно- и облигатно-анаэробных бактерий встречались в незначительных количествах. Облигатных патогенов в эндометрии бесплодных женщин не выявляли.

Результаты анализа биотопа эндометрия при различных морфологических характеристиках в фазу «имплантационного окна» представлены в таблице.

Эубиотический профиль микробиоты эндометрия встречался чаще у женщин с соответствием структуры средней стадии фазы секреции, с наибольшим показателем при БНГ: в два раза (p=0,03; χ^2=5,8), чем с ТПБ, в три – чем с ХЭ (p=0,00; χ^2=14,0) и его сочетанием с ПЭ (p=0,04; χ^2=9,1). В отсутствие секреторной трансформации эндометрия высокий удельный вес лактобактерий в составе микробиоты выявлен только у 6,3% женщин.

У женщин со смешанным биотопом эндометрия (содержание лактобактерий менее 90%, низкий титр условно-патогенных микроорганизмов) образцы с морфологическими признаками средней стадии фазы секреции вы-

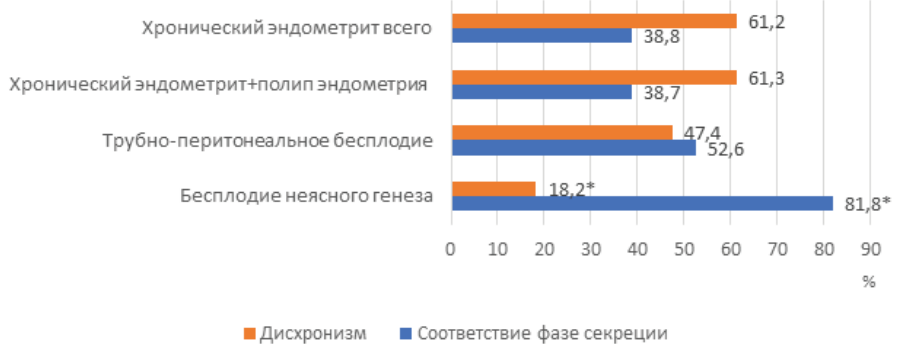

Рис. 1. Заключения морфологических исследований биоптатов эндометрия бесплодных женщин в фазу «имплантационного окна». *Различия показателей от всех групп статистически значимы (p<0,05)

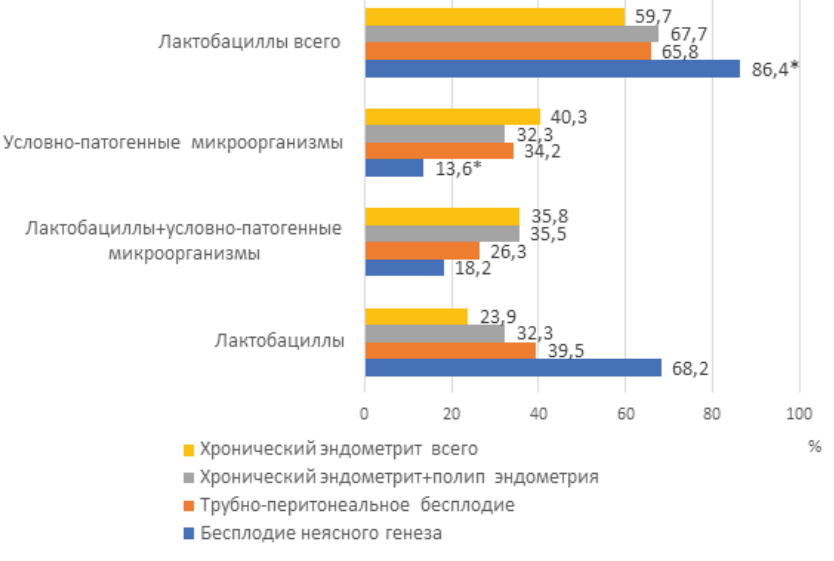

Рис. 2. Особенности микробиоты эндометрия бесплодных женщин в фазу «имплантационного окна». *Различия показателей статистически значимы между группами женщин с БНГ и всеми случаями ХЭ – с полипами и без (p<0,05)

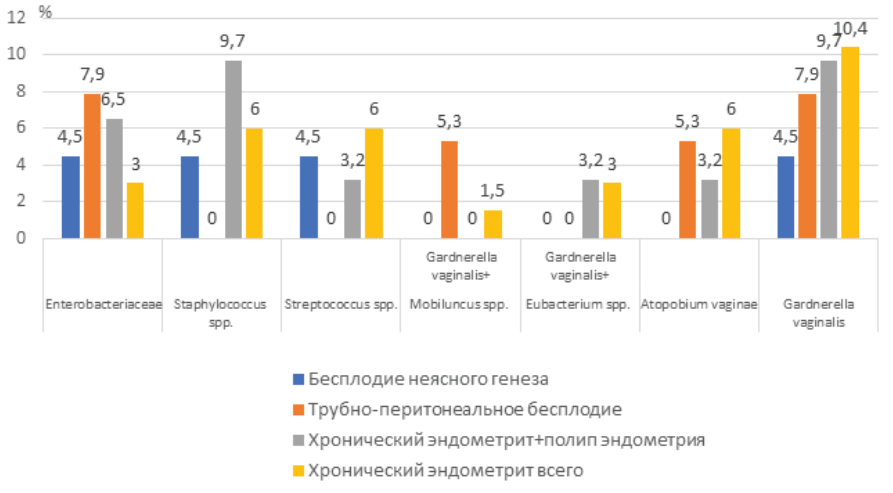

Рис. 3. Характеристики нелактобациллярного биотопа эндометрия бесплодных женщин. Статистически значимых различий между группами не выявлено

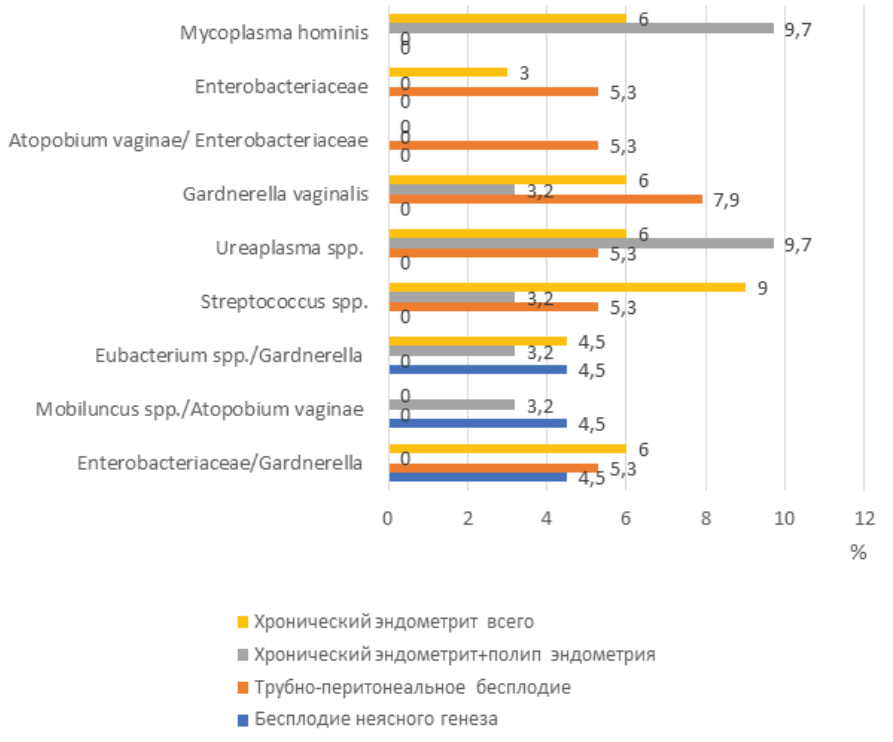

Рис. 4. Характеристики дисбиотического биотопа эндометрия бесплодных женщин. Статистически значимых различий между группами не выявлено

явлены в 13,3% случаев, дисхронизма (несоответствия эпителия желез и стромы) – вдвое чаще при ХЭ, чем с ТПБ и БНГ (22,5% против 8,8%). В присутствие потенциальных бактериальных патогенов чаще отмечали несоответствие архитектоники эндометрия средней стадии фазы секреции.

Полноценная децидуальная трансформация клеток стромы, формирование клубков спиральных артерий в фазу «имплантационного окна» выявлены только у 5,0% женщин с дисбиотическим типом микробиоты.

Данные о характере микробиоты эндометрия (эубиотичный и дисбиотический типы) в зависимости от морфологических характеристик в фазу «имплантационного окна» представлены на рис. 5.

В образцах с соответствием структуры эндометрия средней стадии фазы секреции бесплодных женщин достоверно чаще, чем с неполноценной секреторной трансформацией стромы, выявляли эубиотичный тип микробиоты (p=0,00; χ^2=38,6). При дисхронизме желез и стромы эндометрия в фазу «имплантационного окна» большинство женщин имели дисбиотический тип микробиоты, практически в пять раз чаще, чем с секреторными изменениями (p=0,00; χ^2=38,6).

Наши результаты позволяют утверждать о вовлеченности в регуляцию имплантации доминантного биотопа *Lactobacillus spp*., модулирующего функцию клеток эндометрия, в том числе локального иммунитета. Вероятно, именно лактобациллярный профиль определяет молекулярные характеристики эндометрия как иммунологически благоприятной ниши для имплантации бластоцисты [2,4].

Доминирование *Lactobacillus* **(** >90% относительно общей бактериальной массы**)** в микробиоте эндометрия бесплодных женщин связывают не только с успехом имплантации, но и коэффициентом живорождения в протоколах ЭКО [15,18]. Полагаем, микробный гомеостаз в эндометрии формирует устойчивость к колонизации условно-патогенной флорой и способность к экспрессии генов, влияющих на адекватный уровень рецепторов к стероидным гормонам в фазу «имплантационного окна» [27].

Полученные нами данные позволяют предполагать влияние лактобациллярного типа эндометрия на полноценное ремоделирование эндометрия в фазу «имплантационного окна».

Микробное разнообразие в эндометрии бесплодных женщин с ХЭ с высоким удельным весом *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* следует рассматривать как нарушение защитных барьеров и/или функциональную неполноценность факторов клеточного иммунитета.

Низкий показатель *Gardnerella vaginalis* у женщин без ХЭ связывают с более высокой вероятностью наступления беременности в естественных циклах и протоколах ЭКО [26].

Дисбиотический профиль эндометрия у 40,3% бесплодных женщин с ХЭ, трети – с ТПБ и 13,6% – с БНГ представляется, аналогично другим данным [7,16,20], причиной неблагоприятных для имплантации молекулярных механизмов. Присутствие микробиоты IV типа CST (community state types) в эндометрии, особенно *Gardnerella vaginalis* и *Streptococcus genra* связывают со значительным снижением частоты имплантации, наступления беременности и невынашивания [18]. Изменения в микробиоме эндометрия женщин с ПЭ на фоне ХЭ (снижение лактобациллярного профиля менее 90% у 22,6%, дисбиотический тип – у

Морфологические особенности эндометрия в фазу «имплантационного окна» при различных типах микробиома матки

Группа		N	Лактобациллы		Лактобациллы+ условно-патогенные микроорганизмы		Условно-патогенные микроорганизмы	
			средняя стадия фаза секреции	дисхронизм	средняя стадия фаза секреции	дисхронизм	средняя стадия фаза секреции	дисхронизм
Бесплодие неясного генеза	абс.	22	14*	1	3	1	1	2
	%		63,6	4,5	13,6	4,5	4,5	9,1
Трубно-перитонеальное бесплодие	абс.	38	12	3	5	5	3	10
	%		31,6	7,9	13,2	13,2	7,9	26,3
Хронический эндометрит в сочетании с полипом эндометрия	абс.	31	7	3	4	7	1	9
	%		22,6	9,7	12,9	22,6	3,2	29,0
Хронический эндометрит всего	абс.	67	14	2	9	15	3	24
	%		20,9	3,0	13,4	22,4	4,5	35,8

* Различия показателей от остальных групп статистически значимы (p<0,05).

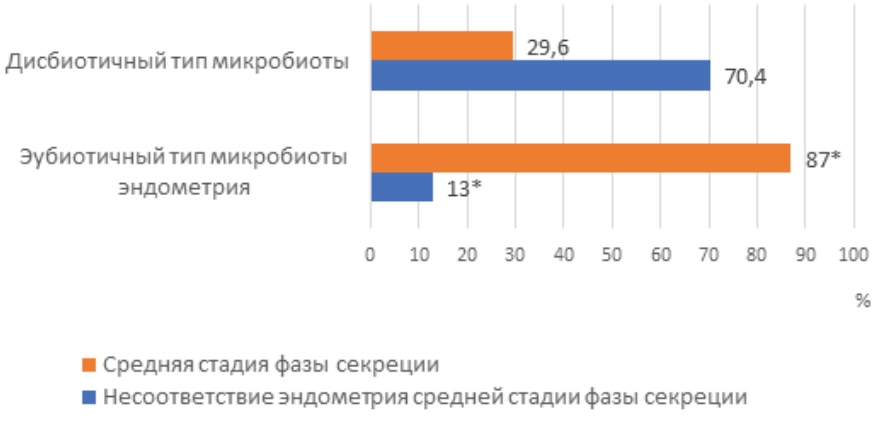

Рис. 5. Типы микробиома эндометрия при различных морфологических характеристиках в фазу «имплантационного окна». *Различия показателей между группами статистически значимы (p<0,05)

29,0%) оказались сопряжены с явлениями дисхронизма (несоответствием изменений архитектоники слизистой секреторной фазе менструального цикла). Подобные корреляции подтверждают концепцию снижения репродуктивного потенциала женщин с изменением молекулярных функций микробов эндометрия, вовлеченных в регуляцию клеточного метаболизма, факторов иммунной системы, сигнальных каскадов [11,29,32,33].

Патологические эффекты бактерий на эндометрий при дисбиотичном профиле связывают с изменением функциональной активности локальной иммунной системы и развитием неблагоприятной среды для имплантации бластоцисты [3]. Очевидно, решение в пользу антибактериальной терапии должно приниматься после подтверждения воспалительного процесса, модулируемого присутствием в эндометрии нелактобациллярной микробиоты.

Заключение. Таким образом, дисбиотический тип микробиоты представляется маркером нарушения морфологических характеристик эндометрия в фазу «имплантационного окна», преимущественно на фоне хронического воспаления. Влияние нелактобациллярного биотопа на вероятность развития воспалительного процесса эндометрия и полноценную децидуальную трансформацию зависит от сбалансированности локальных иммунорегуляторных ресурсов, что является предметом дальнейших исследований.

Анализ состава микробиоты эндометрия представляется информативным для прогнозирования репродуктивных исходов до переноса эмбрионов, улучшения диагностики и выбора стратегии лечения.

Выявление в эндометрии бесплодных женщин с ХЭ микробиоты лактобациллярного типа выступает аргументированным отказом от антибактериальной терапии.

Литература

1. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women / B.A. Wee, M. Thomas, E.L. Sweeney et al. // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2018. – Vol.58. – P.341–348. doi: 10.1111/ajo.12754.

2. Baker J.M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? / J.M. Baker, D.M. Chase, M.M. Herbst-Kralovetz // Front. Immunol. – 2018. – Vol.9. – P.208.

3. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps / R.L. Fang, L.X. Chen, W.S. Shu [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2016. – Vol.8. – P.1581–1592.

4. Benner M. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium / M. Benner, G. Ferwerda, I. Joosten, R.G. van der Molen // Hum. Reprod. Update. – 2018. – Vol.24. – P.393–415.

5. Cariati F. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine / F. Cariati, V. D'Argenio, R. Tomaiuolo // J. Transl. Med. – 2019. – Vol.17. – P.267.

6. Cellular immune environment in endometrial polyps / T. El-Hamarneh, A.J. Hey-Cunningham, M. Berbic [et al.] // Fertil. Steril. – 2013. – Vol.100. – P.1364–1372.

7. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene / H. Verstraelen, R. Vilchez-Vargas, F. Desimpel [et al.] // Peer J 4. – 2016. e1602. 10.7717/peerj.1602

8. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli, M. Matteo, G. Trojano [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2018. – Vol.79(1). doi: 10.1111/aji.12782.

9. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges / E. Puente, L. Alonso, A.S. Laganà [et al.] // J. Int. J. Fertil. Steril. – 2020. – Vol.13(4). – P.250-6.

10. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C.M. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol.212. – P.611.e1–9. 10.1016/j.ajog.2014.11.043

11. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise / S.D. Song, K.D. Acharya, J.E. Zhu [et al.] // mSphere. – 2020. – Vol.5 (4). – P. e00593–20. 10.1128/mSphere.00593-20

12. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy / E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2005. – Vol.12 (6). – P.514–8.

13. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis / A. Vitagliano, C. Saccardi, M. Noventa [et al.] // Fertil Steril. – 2018. – Vol.110. – P.103–112.e1.

14. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series / K. Sfakianoudis, M. Simopoulou, Y. Nikas [et al.] // BMC Womens Health. – 2018. – Vol.18(1). – P.197.

15. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: Next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / J.M. Franasiak, M.D. Werner, C.R. Juneau [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2016. – Vol.33. – P.129–136.

16. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients / I. Moreno, I. Garcia-Grau, D. Perez-Villaroya [et al.] // Microbiome. – 2022. – Vol.10(1). – P.1.

17. Espinoza J., Erez O., Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery / J. Espinoza, O. Erez, R. Romero // Am J Obstet Gynecol. – 2006. – Vol.194 (3). – P.630–7.

18. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno, F.M. Codoñer, F. Vilella [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol.215. – P.684–703.

19. Franasiak J.M. Introduction: microbiome in human reproduction / Franasiak J.M., Scott R.T. Jr. // Fertil Steril. – 2015. – Vol.104. – P.1341–3.

20. Giudice L.C. Challenging dogma: the endometrium has a microbiome with functional consequences! // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.215(6). – P.682-683.

21. Identification of Uterine Microbiota in Infertile Women Receiving in vitro Fertilization With and Without Chronic Endometritis / W. Chen, K. Wei, X. He [et al] // Front. Cell Dev. Biol. – 2021. – Vol.9. 693267.

22. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure /P. Chen, P. Chen, Y. Guo [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol.12. 748447.

23. Kyono K. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: A single-center pilot study / K. Kyono, T. Hashimoto, Y. Nagai, Y. Sakuraba // Reprod. Med. Biol. – 2018. – Vol.17.-P.297–306.

24. Miles S.M. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oopherectomy / S.M. Miles, B.L. Hardy, D.S. Merrell // Fertil Steril. – 2017. Vol.107. – P.813–20.

25. Moreno I., Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility // Fertil. Steril. – 2018. – Vol.110. – P.337–343.

26. Onderdonk A.B. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis / A.B. Onderdonk, M.L. Delaney, R.N. Fichorova // Clin Microbiol Rev. – 2016. – Vol.29(2). – P. 223-38.

27. Power M.L. Reproductive Microbiomes: A New Thread in the Microbial Network / M.L. Power, C. Quaglieri, J. Schulkin // Reprod. Sci. – 2017. – Vol.24. – P.1482–1492.

28. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility / G. Campisciano, F. Florian, A. D'Eustacchio [et al.] // J. Cell Physiol. – 2017. - Vol.232. – P.1681–1688.

29. Taxonomical and Functional Assessment of the Endometrial Microbiota in A Context of Recurrent Reproductive Failure: A Case Report / I. Garcia-Grau, D. Perez-Villaroya, D. Bau [et al.] // Pathogens. – 2019. Vol.8. – P.205.

30. The association between endometriosis and chronic endometritis / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol.9: e88354.

31. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.218. – P.602.e1–16.

32. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases / C. Chen, X. Song, W. Wei [et al.] // Nat. Commun. – 2017. – Vol.8.-P.875.

33. Uterine microbiome and endometrial receptivity / I. Crha, P. Ventruba, J. Žáková [et al.] // Ceska Gynekol. – 2019. – Vol.84(1). – P.49-54. English. PMID: 31213058.

34. Women and Their Microbes: The Unexpected Friendship / J.A. Younes, E. Lievens, R. Hummelen [et al.] // Trends Microbiol. – 2018. – Vol.26. – P.16–32. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.008.

Е.Б. Загородняя, М.Б. Сувырина, А.С. Загородний, А.В. Юркевич, И.Д. Ушницкий

ИНТЕНСИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ КРАСНОМ ПЛОСКОМ ЛИШАЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.07

УДК 617.736 (571.56)

ФГБОУ ВО Дальневосточный ГМУ: **ЗАГОРОДНЯЯ Екатерина Борисовна** – к.м.н., доцент, charon78@rambler.ru, **СУВЫРИНА Марина Борисовна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., декан стоматологич. фак-та, зав. кафедрой; **ЗАГОРОДНИЙ Александр Сергеевич** – к.м.н., зав. стоматологич. поликлиникой ФГКУ «301 ВКГ» Минобороны России; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Мединститута СВФУ им. М.К Аммосова.

Изучали сбалансированность состояния между процессами свободно-радикального окисления и активностью антиоксидантной защиты у больных красным плоским лишаём слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР). Целью исследования являлась оценка интенсивности процессов свободно-радикального окисления у пациентов с КПЛ СОПР в ротовой жидкости. При исследовании хемилюминесценции слюны выявили усиление активности локальных процессов свободно-радикального окисления на фоне снижения уровня антиоксидантной защиты с развитием оксидативного стресса в ротовой полости у больных КПЛ.

Ключевые слова: хемилюминесценция, красный плоский лишай, ротовая жидкость, свободно-радикальное окисление, система антиоксидантной защиты.

The balance of the state between the processes of free radical oxidation and the activity of antioxidant protection in patients with lichen planus of the oral mucosa (CPL SOPR) was studied. The aim of the study was to assess the intensity of free radical oxidation processes in patients with CPL SOPR in the oral fluid. In the study of saliva chemiluminescence, an increase in the