

5. How to modulate tumor hypoxia for pre-clinical in vivo imaging research / De Bruycker S., Vangestel C., Staelens S., [et al] // Contrast Media & Molecular Imaging. – 2018. – Vol. 2018. DOI: 10.1155/2018/4608186

6. Hypoxia, oxidative stress, and inflammation: three faces of neurodegenerative diseases / Merelli A., Repetto M., Lazarowski A., [et al] // Journal of Alzheimer's Disease. – 2021. – Vol. 82. – №. s1. – P. S109-S126. DOI: 10.3233/JAD-201074

7. Kindrick J.D., Mole D. R. Hypoxic regula-

tion of gene transcription and chromatin: Cause and effect // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – №. 21. – С. 8320. DOI: 10.3390/ijms21218320

8. Luo W., Wang Y. Hypoxia mediates tumor malignancy and therapy resistance // Hypoxia and Cancer Metastasis. – 2019. – P. 1-18. DOI: 10.1007/978-3-030-12734-3\_1

9. Mesarwi O.A., Loomba R., Malhotra A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease // American journal of respiratory and critical care medicine. 2019.

Vol. 199. №. 7. P. 830-841. DOI: 10.1164/rccm.201806-1109TR

10. Oxygen homeostasis and cardiovascular disease: A role for HIF? / Li X., Zhang Q., Nasser M. I., [et al] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2020. – Vol. 128. – P. 110338. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110338

11. Use of a hanging-weight system for liver ischemia in mice / Zimmerman M., Tak E., Kaplan M., [et al] // JoVE (Journal of Visualized Experiments). – 2012. – №. 66. – P. e2550. DOI: 10.3791/2550

М.Л. Полина, Л.М. Михалева, И.И. Витязева,  
М.Б. Хамошина, И.М. Ордянец, М.Г. Лебедева,  
Л.А. Шеленина, П.Н. Захарова, Н.И. Дуглас

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИПА МИКРОБИОТЫ И ИММУННЫХ РЕСУРСОВ ЭНДОМЕТРИЯ БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН В ФАЗУ ИМПЛАНТАЦИОННОГО ОКНА

DOI 10.25789/УМЖ.2023.82.02

УДК 618.14

Изучены особенности микробиоты и иммунного профиля эндометрия женщин с бесплодием различного генеза в период «имплантационного окна».

Выявлены фенотипы эндометрия, отличные по иммунному профилю и профилю микробиоты внутри каждой группы (с бесплодием неясного генеза, трубно-перитонеального генеза, хроническим эндометритом, «тонким» эндометрием): «нормальный», диспластический, хронического воспаления.

При фенотипе хронического эндометрита выявлено достоверное преобладание цитокинов провоспалительного профиля Th1/Th1 в присутствии дисбиотического типа микробиоты. Особенности диспластического фенотипа эндометрия заключаются в «бедном» иммунном ответе (цитокинов, хемокинов, факторов роста) на фоне выраженной фибротической трансформации. Представления о фенотипе эндометрия (нормальный, диспластический, хроническое воспаление) выступают критерием готовности к имплантации blastocysts.

**Ключевые слова:** бесплодие, период «имплантационного окна», хронический эндометрит, иммуногистохимическое исследование, молекулярный фенотип, лактобациллярный и дисбиотический типы микробиоты

The features of the microbiota and the immune profile of the endometrium of women with infertility of different genesis during the "implantation window" period have been studied.

Endometrial phenotypes different in immune profile and microbiota profile within each group were identified (with infertility of unclear genesis, tube-peritoneal genesis, chronic endometritis, "thin" endometrium): "normal," dysplastic, chronic inflammation.

**ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., врач-гинеколог Медицинского центра женского здоровья (Москва), ассистент кафедры Медицинского института Российского университета Дружбы народов, polina.ml@mail.ru; **МИХАЛЕВА Людмила Михайловна** – д.м.н., чл.-корр. РАН, проф., директор НИИ морфологии человека, зав. лаб.; **ВИТЯЗЕВА Ирина Ивановна** – д.м.н., зав. отд. Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии МЗ РФ (Москва); **ХАМОШИНА Марина Борисовна** – д.м.н., проф. Медицинского института РУДН; **ОРДЯНЕЦ Ирина Михайловна** – д.м.н., проф. Медицинского института РУДН; **ЛЕБЕДЕВА Марина Георгиевна** – к.м.н., доцент Медицинского института РУДН; **ШЕЛЕНИНА Людмила Александровна** – врач гинеколог Городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы; **ЗАХАРОВА Прасковья Николаевна** – аспирант Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

The phenotype of chronic endometritis is revealed a significant predominance of cytokines of the pro-inflammatory Th1/Th1 profile in the presence of a dysbiotic microbiota type. The features of the dysplastic endometrial phenotype consist in a "poor" immune response (cytokines, chemokines, growth factors) against the background of pronounced fibrotic transformation. Ideas about the endometrial phenotype (normal, dysplastic, chronic inflammation) are a criterion for readiness for blastocyst implantation.

**Keywords:** infertility, the period of the "implantation window", chronic endometritis, immunohistochemical study, molecular phenotype, lactobacillar and dysbiotic types of microbiota

С позиций молекулярных механизмов формирования восприимчивости к эмбриону, эндометрий, при всем множестве научных работ, остается самой неисследованной тканью женского организма. Оптимальная для локализации эмбриона, адгезии, инвазии и имплантации микросреда развивается с дифференцировкой стромальных клеток эндометрия в децидуальные и изменением количества и функциональной активности иммунных клеток [6, 14]. «Тонкие» механизмы неудач имплантации связывают со сложностями

аутокринной, паракринной и эндокринной передачи сигналов, включая половые стероиды, цитокины, хемокины, факторы роста и внутриклеточные коммуникации [16]. Сообщается, что более 80% повторных имплантационных потерь происходят на фоне аномального профиля цитокинов, однако сложные молекулярно-биологические события при нарушении взаимодействий blastocysts и эндометрия практически не изучены [13].

Изменение представлений о «стерильности» эндометрия на возможное

присутствие комменсалов и патогенов (Perez-Muñoz et al., 2017) позволило предположить их влияние на локальные иммунные факторы, однако подобные механизмы при «маточном факторе» бесплодия требуют убедительной доказательной базы [2, 5]. Сдвиги бактериального равновесия со снижением удельного веса предполагаемо «полезных» микроорганизмов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* связывают с нарушением модуляции децидуализации и имплантации, активацией сигнальных провоспалительных путей [2].

Хронический эндометрит (ХЭ) у 34-57,0% женщин с повторными неудачами имплантации рассматривают как потенциальный фактор изменения иммунной среды на фоне инфицирования штаммами грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* и *виды Mycoplasma* [3,11]. Иммунные характеристики эндометрия, особенности регуляции основных биологических эффектов, связанных с реализацией фертильности женщин с ХЭ, влияния состава микробиоты на компоненты цитокиновой сети исследованы недостаточно. Противоречивы представления о молекулярно-биологических способностях «тонкого» эндометрия, влияния на его «фертильный ресурс» активности популяций иммунных клеток и микробиоты в период «имплантационного окна».

**Цель исследования** - изучить особенности микробиоты и иммунного профиля эндометрия женщин с бесплодием маточного генеза в фазу «имплантационного окна».

**Материал и методы исследования.** Выполнено проспективное обследование 101 бесплодной женщины репродуктивного возраста, в том числе после неэффективных попыток экстракорпорального оплодотворения. Отбор и обследование женщин выполнен на базах Медицинского центра женского здоровья, гинекологического отделения 36-й ГКБ г. Москвы, отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России г. Москвы, Республиканской больницы №2 - Центре экстренной медицинской помощи г. Якутска. Контингент распределен по группам: с бесплодием неясного генеза (БНГ) (n=11); с ХЭ (n=22); трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ) (n=50); с «тонким» эндометрием (n=8).

Контрольную группу составили 10 здоровых фертильных женщин.

На втором этапе по результатам комплексного обследования (гистероскопия, морфологическое и иммуногистохимическое) сформированы группы женщин с различными фенотипами эндометрия: хронического воспаления (n=32), диспластическим (n=47), нормы (n=22).

Критерии включения в исследование: возраст от 25 до 40 лет; бесплодные женщины с верифицированными заболеваниями: ХЭ (морфологически или иммуногистохимически); с ТПБ (непроходимость маточных труб по данным гистеросальпингографии или хромотубации); с бесплодием на фоне наружного генитального эндометриоза (НГЭ); отсутствие фактора мужского 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.

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.

Обследование бесплодных женщин включало оценку жалоб, анамнеза, общих и гинекологический осмотр, стандартное лабораторное исследование.

При сонографических признаках ХЭ на 7-9 день менструального цикла (м.ц.) выполняли гистероскопию с забором биоптата для морфологического исследования, подтверждаемого выявлением плазматических клеток, маркированных CD 138+.

У всех пациенток выполняли аспирационную пайпель-биопсию эндометрия в период «имплантационного окна» (на 20-24-й м.ц., 6-8-й день после пика овуляции).

Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование эндоме-

трия выполняли по стандартной методике на базе ФГБНУ НИИ морфологии человека.

Полученные биоптаты фиксировали 10% забуференным раствором формалина в течение 24 ч, далее выполняли стандартную гистологическую проводку и заливку в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микроскопов Sacura и окрашены гематоксилином и эозином. Исследование препаратов проводили с помощью светового микроскопа с увеличением от x50 до x1000.

Интерпретацию результатов осуществляли с учетом стадии и фазы м.ц.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндометрия проводили в фазу «имплантационного окна» (ЛГ+7) для оценки экспрессии цитокинов, факторов роста: в железистом эпителии и стромальных клетках (*TNF-α*, *IL-10*, *NRF2*, *GM-CSF* и *CXCL16*), в железистом эпителии – *BCA1*, в строме – *TGF-β*.

Анализ результатов ИГХ-исследования проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности их окраски, подсчет *Histo-score* (HS) проводили по формуле:  $HS = \sum (P_i \times i)$ , где  $P_i$  – процент окрашенных клеток для каждой интенсивности (от 0% до 100%),  $i$  – интенсивность окрашивания со значением 0 (отсутствие), 1 – слабое (светло-коричневое), 2 – умеренное (коричневое) и 3 – сильное (темно-коричневое). Максимальное количество баллов — 300. Анализ результатов ИГХ-исследования с АТ к *TGF-β1* проводили только в строме эндометрия полуколичественным методом путем оценки количества позитивных клеток независимо от интенсивности окрашивания.

Интерпретация данных: 0 (отсутствие позитивных стромальных клеток), 1+ (количество клеток до 24%), 2+ (от 25% до 49%) и 3+ (количество клеток от 50%).

Препараты изучали при помощи светового микроскопа «Leica DMLB» со стандартным набором оптики. Микрофотографирование производилось на микроскопе биологическом универсальном Leica DMLB с цветной цифровой камерой DFC420 при помощи стандартного программного средства Leica Application Suite v. 3.7.0.

Эталонными при анализе результатов иммуногистохимических исследований выступали данные здоровых фертильных женщин (контрольная группа, n=10).

Забор материала из полости матки для микробиологического исследования осуществляли двуполостным катетером для переноса эмбрионов в условиях асептики.

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).

Представлены образцы с титром бактерий, достаточным для идентификации (2 образца из группы с пролиферативным фенотипом не соответствовали условию, поэтому для анализа приведены 38 образцов). Протокол наблюдения за пациентами и программа обследования одобрены локальным этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ 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.

Проверку нормальности распределения параметров проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. 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 критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ . Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (25-й и 75-й процентиля).

Для анализа количественных признаков применяли U-критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях – поправку Бонферрони (применяли уровень статистической значимости  $p < 0,017$ ).

**Результаты и обсуждение.** По результатам комплексного исследования экспрессии в железистом эпителии и клетках стромы эндометрия цитокинов, хемокинов и факторов роста в период «имплантационного окна» в группах женщин с бесплодием различного генеза выделены фенотипы нормаль-

ного эндометрия, хронического воспаления, диспластический.

Молекулярные характеристики эндометрия, выделенные внутри групп: с ХЭ – истинного воспаления ( $n=12$ ), диспластический ( $n=10$ ), «тонкий» эндометрий (диспластический) ( $n=8$ ); с БНГ – диспластический ( $n=11$ ); с ТПБ – ХЭ ( $n=20$ ), вариант нормы ( $n=12$ ), идентичный по показателям в контрольной группе, диспластический ( $n=18$ ).

Заключение о диспластическом фенотипе эндометрия при гистероскопии было сделано на основании бледности и истончения, патоморфологических заключений о дистрофически-атрофических изменениях. Визуальные признаки ХЭ при гистероскопии (очаговая гиперемия, отек стромы, микрополипы) были подтверждены гистологически (воспалительная инфильтрация стромы лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами, в большинстве случаев диффузно, вокруг кровеносных сосудов и желез, реже – очагово), экспрессией маркера CD138+ [4].

Варианты микробиоты эндометрия женщин с различными молекулярными фенотипами представлены на рис. 1.

Достоверных различий при оценке критерия общей бактериальной массы (ОБМ) в группах не выявлено, несмотря на диапазон значений  $10^3$ - $10^7$  ГЭ/мл. При анализе состава и численности микроорганизмов выделены типы микробиоты: лактобациллярный (доля лактобактерий более 90% от ОБМ) и нелактобациллярный («смешанный» – при доле менее 90,0% и низком титре условно-патогенных микроорганизмов; дисбиотический – в присутствии только условно-патогенной флоры).

Лактобациллярный тип микробиоты выявлен у всех женщин с фенотипом «нормы» эндометрия, у половины – с диспластическим фенотипом и у трети – с ХЭ. Нелактобациллярный тип микробиоты при фенотипе хронического воспаления встречался

несколько чаще, чем при диспластическом, однако достоверных отличий не выявлено. Доминирование лактобациллярного типа над нелактобациллярным (снижение титра лактобактерий на фоне умеренного роста условно-патогенной флоры) имело место не только при «нормальном» фенотипе эндометрия, но и диспластическом (индекс соотношения – 1:0; 1,1 соответственно).

При диспластическом фенотипе эндометрия чаще встречался смешанный профиль микробиоты – в 2,5 раза чаще, чем при ХЭ, однако межгрупповых различий не выявлено. В группе с ХЭ статистически значимо чаще, чем при диспластическом типе, выявляли дисбиоз эндометрия ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2=14,1$ ), обусловленный преобладанием *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma* spp. и микстов *Atopobium vaginae/Enterobacteriaceae* в высоких титрах ( $10^5$ - $10^7$  ГЭ/мл), остальных микроорганизмов в титре  $10^{3-4}$  ГЭ/мл. Подобный микробный профиль при ХЭ отмечен и другими авторами [7].

Молекулярный фенотип «нормального» эндометрия представлен сбалансированной продукцией необходимых для имплантации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста (рис. 2, а). Умеренное возрастание *TNF-а* необходимо для правильной дифференцировки и развития клеток трофобласта, формирования эмбрио-материнской иммунной толерантности, вневорсинчатой инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий [9]. Полагаем возможным утверждать о формировании рецептивного эндометрия в присутствии зубоитического профиля микробиоты и равновесной экспрессии подтипов *Th1*-провоспалительных клеток и *T*-регуляторных (*Treg*) клеток. Наши данные согласуются с утверждениями о благоприятном влиянии

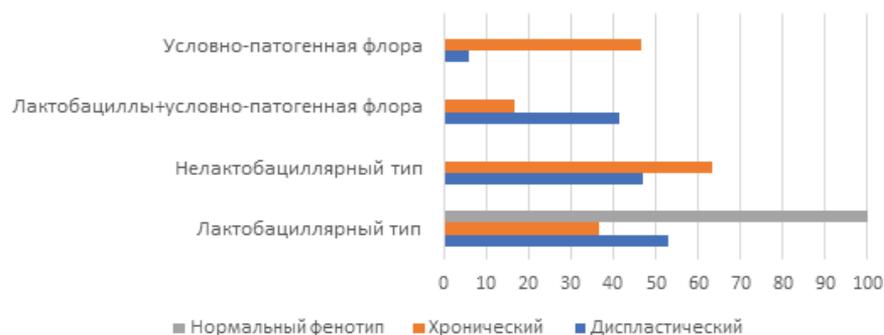
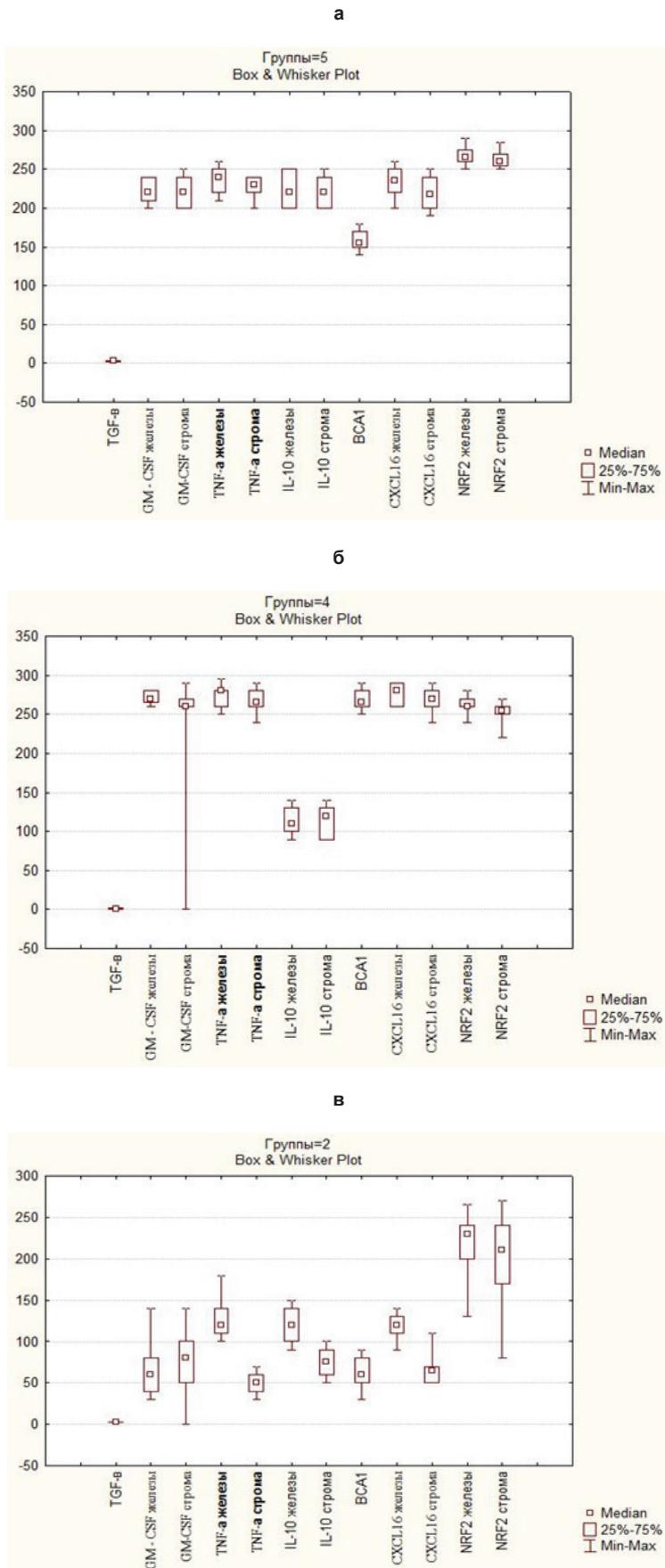


Рис. 1. Типы микробиоты при различных фенотипах и варианты при нелактобациллярном профиле



**Рис. 2.** Иммуный профиль при фенотипе нормального эндометрия (а), хронического эндометрита (б), диспластическом фенотипе (в)

преобладания *Lactobacillus spp.* на частоту наступления беременности [12].

Нивелирование молекулярно-биологических эффектов провоспалительного цитокинового «микроокружения» связывают с благоприятным влиянием на перфузию и рецептивность эндометрия умеренной экспрессии цитокина *IL-10* [20].

Воспалительный тип иммунорегуляции при ХЭ (рис. 2, б) определяла избыточность экспрессии в железистом эпителии эндометрия провоспалительных цитокинов в сравнении с противовоспалительными (повышение *TNF-α* – в 1,1 раза ( $p=0,00$ ), *GM-CSF* ( $p=0,00$ ), *CXCL16* ( $p=0,00$ ), *BCA1* – в 1,2 раза ( $p=0,00$ ), снижение *IL-10* – в 2 раза ( $p=0,00$ )). В клетках стромы эндометрия уровень экспрессии *GM-CSF* ( $p=0,00$ ), *TNF-α* ( $p=0,00$ ), *CXCL16* ( $p=0,00$ ) оказался достоверно выше, чем в контроле – в 1,2 раза, *IL-10* – в 1,8 раза ниже ( $p=0,00$ ), *NRF2* – несколько ниже ( $p=0,01$ ), *TGF-β* – наименьшим в сравнении с прочими группами (1 балл) ( $p=0,01$ ). Показатель иммунорегуляторного индекса *TNF-α/IL-10* в железистых клетках – 2,5 (при норме 1,1 в железистых клетках) указывает на молекулярные нарушения взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Полагаем, именно анализ иммунных «сетей» позволит уточнить механизмы развития бесплодия в присутствии дисбиотичного профиля эндометрия.

Формирование неблагоприятной для имплантации бластоцисты микро среды обусловлено индукцией микроорганизмами дисбиотичного типа избыточной экспрессии провоспалительных цитокинов профиля Th1/Th17, нарушения ремоделирования ткани и инвазии трофобласта.

Полученные нами данные позволяют утверждать, что anomальное иммунное микроокружение в период «имплантационного окна» при фенотипе ХЭ обусловлено усилением *GM-CSF* воспалительной реакции за счет повышенной продукции *TNF-α* и нарушения передачи его сигналов [10]. Возрастные уровни хемокина *CXCL13* (*BCA1*) полагают причиной рекрутирования в строму эндометрия плазматических клеток, маркировка которых CD138+ подтверждает хроническое воспаление. Низкий уровень экспрессии *TGF-β* и *IL-10* при ХЭ отражает количественный или функциональный дефицит противовоспалительного клона *Treg*-клеток на фоне нарушения ангиогенеза и фибротической трансформации эндометрия [20]. Реализация в «вос-

паленном» эндометрии молекулярно-биологических эффектов происходит на фоне снижения опосредованной *NRF2* антиоксидантной защиты в *Treg*-клетках [17].

Очевидно, изменение иммунного профиля эндометрия при дисбиотическом профиле микробиоты нарушает децидуализацию и архитектонику, детерминирует аномальную экспрессию рецепторов половых гормонов и неадекватную для имплантации микросреду [8].

Полагаем, в развитии молекулярных фенотипов эндометрия первостепенен не тип микробиоты (особенно, при смешанном), а индуцируемые микробными лигандами иммунные реакции, влияющие на различие экспрессии провоспалительных и противовоспалительных факторов, хемокинов и антимикробных метаболитов.

Основу патогенеза фенотипа хронического воспаления эндометрия составляют нарушения молекулярных взаимодействий иммунокомпетентных клеток, с превалированием провоспалительного *Th1*-подтипа. Наши данные позволяют утверждать, что дисбиотичный профиль эндометрия неизбежно меняет состав локальных иммунокомпетентных клеток, которые с рекрутируемыми в строму факторами нарушают экспрессию рецепторов к стероидным гормонам. Гиперэкспрессия провоспалительных маркеров (цитокинов, хемокинов и факторов роста) при ХЭ связывают с риском неудач имплантации [19].

Дистрофически-атрофические изменения, формирующие морфологическую основу диспластического фенотипа эндометрия, сочетались со смешанным типом микробиоты в 41,2% (снижение титра лактобактерий <90,0% на фоне прироста условно-патогенных микроорганизмов).

Молекулярный профиль диспластического фенотипа (рис. 2, в) был представлен снижением в железистых клетках экспрессии всех маркеров в сравнении с контролем: *GM-CSF* – в 3,7 раза ( $p=0,00$ ), *TNF- $\alpha$*  – в 2, *IL-10* – в 1,8, *CXCL16* – в 1,9, *BCA1* – в 2,6, *NRF2* – в 1,2 раза (при  $p=0,00$ ). Индекс *TNF- $\alpha$ /IL-10* был равен 1,0. В стромальных клетках эндометрия была снижена экспрессия *GM-CSF* – в 2,7 раза ( $p=0,00$ ), *TNF- $\alpha$*  – в 4,6, *IL-10* – в 2,9, *CXCL16* – в 3,4 раза ( $p=0,00$ ), наряду с максимальным в сравнении с остальными фенотипами показателем *TGF- $\beta$*  (3 балла) ( $p=0,01$ ). Соотношение *TNF- $\alpha$ /IL-10* составило 0,7.

Характер иммунного микроокру-

жения диспластического фенотипа в период «имплантационного окна» указывает на угнетение метаболической активности эндометрия, изменение синтеза белка, снижение антиоксидантного потенциала. Полагаем, нарушение восприимчивости эндометрия, обусловленное фибротической трансформацией в исходе многократных внутриматочных вмешательств, представляет интерес с позиций «старения» локальной иммунной системы. Сообщается, что причиной неудач имплантации может выступать преждевременное старение эндометрия вследствие локальных иммунных стрессов и воспалительного повреждения [1]. Возрастное «стареющих» децидуальных клеток на фоне неспособности к восстановлению пролиферативной активности приводит к избытку *TGF- $\beta$*  наряду с подавлением индукции дифференцировки *CD4<sup>+</sup>T*-клетки к *Th17* и снижением уровня *Treg*-клеток [15].

Вероятно, нарушение локально-иммунного надзора в период «имплантационного окна» сопряжено с активацией молекулярных сигнальных каскадов, связанных с нарушением имплантации. Угнетение экспрессии *NRF2* следует рассматривать как причину снижения антиоксидантных ферментов и развития хронической гипоксии эндометрия [17]. Снижение экспрессии иммунных факторов в период «имплантационного окна» позволяет утверждать о дефектах механизмов децидуализации стромы и секреторного потенциала желез, генов контроля процессов миграции, пролиферации, адгезии и клеточного метаболизма. Наиболее асинхронное периоду имплантации молекулярно-биологическое профилирование при диспластическом фенотипе эндометрия выявлено в присутствии нелактобациллярного (смешанного) типа микробиоты.

Гетерогенность типов микробиоты при метаболически «нересурсном» эндометрии, вероятно, коррелирует со степенью сохранности клеточного пласта и чувствительности рецепторов к стероидным гормонам, как и нарушение внутриклеточного метаболизма.

**Заключение.** Представлены фенотипы эндометрия бесплодных женщин, обусловленные, преимущественно, различным иммунным микроокружением в период «имплантационного окна». Гетерогенность иммунной инфильтрации эндометрия (цитокины, хемокины, факторы роста) и типа микробиоты (лактобациллярный, смешанный и дисбиотичный типы), выявленные при различных фенотипах (нормальный,

диспластический, хроническое воспаление) определяют «состоятельность» молекулярной среды для имплантации эмбриона. При фенотипе ХЭ дефектная децидуализация эндометрия связана с нарушением в период имплантации иммунного «ландшафта» и преобладанием провоспалительного цитокинового ответа. Нарушение имплантации при ХЭ обусловлено генерацией избыточной воспалительной реакции и сбоям рекрутирования иммунных клеток, необходимых для формирования иммунной толерантности, в присутствии патогенной бактериальной флоры (нелактобациллярного типа микробиоты). Особенности диспластического фенотипа эндометрия, сопряженные с пластическим дефицитом, заключаются в нарушении организованного взаимодействия иммунных клеток (цитокинов, хемокинов, факторов роста) на фоне выраженной фибротической трансформации.

## Литература

- Chen P., Yang M., Wang Y. et al. Aging endometrium in young women: Molecular classification of endometrial aging-based markers in women younger than 35 years with recurrent implantation failure // *J Assist Reprod Genet.* 2022. Vol. 39. N9. P.2143-2151. doi: 10.1007/s10815-022-02578-x
- Chen W., Wei K., He X. et al. Identification of Uterine Microbiota in Infertile Women Receiving in vitro Fertilization with and Without Chronic Endometritis // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P.693267. doi: 10.3389/fcell.2021.693267
- Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al.: Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // *Hum Reprod.* 2015. Vol. 30. P.323–330.
- Drizi A., Djokovic D., Laganà A.S., van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions // *Prz Menopauz.* 2020. Vol. 19. P. 90-100.
- Franasiak J.M., Scott R.T. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104. P. 1364–1371. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.012
- Gellersen B., Brosens J.J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure // *Endocr Rev.* 2014. Vol. 35. P.851–905. doi: 10.1210/er.2014-1045
- Haggerty C.L., Hillier S.L., Bass D.C. et al.: Bacterial Vaginosis and Anaerobic Bacteria Are Associated with Endometritis // *Clinical Infectious Diseases.* 2004. Vol. 39. P.990–995.
- Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system // *Science.* 2012. Vol. 336. N 6086. P.1268–1273. doi: 10.1126/science.1223490.
- Huang J., Qin H., Yang Y. et al. A Comparison of Transcriptomic Profiles in Endometrium During Window of Implantation Between Women With Unexplained Recurrent Implantation Failure and Recurrent Miscarriage // *Reproduction.* 2017. Vol. 153. N6. P.749–58. doi: 10.1530/REP-16-0574

10. Katz S., Zsiros V., Doczi N., Kiss A.L. Inflammation-induced epithelial-to-mesenchymal transition and GM-CSF treatment stimulate mesenteric mesothelial cells to transdifferentiate into macrophages // *Inflammation*. 2018. P. 825. doi: 10.1007/s10753-018-0825-4

11. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al.: Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure // *Am J Reprod Immunol*. 2017. Vol. 78. P.5. doi: 10.1111/aji.12719.

12. Kyono K., Hashimoto T., Kikuchi S. et al. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium // *Reprod. Med. Biol*. 2019. Vol.18. P.72–82. doi: 10.1002/rmb2.12250.

13. Lédée N., Petitbarat M., Chevrier L. et al.

The Uterine Immune Profile May Help Women With Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2016. Vol. 75. P.388–401. 10.1111/aji.12483

14. Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? // *Fertil Steril*. 2019. Vol.111. P. 611–617.

15. Li X., Cannon A.R., Hammer A.M. et al. IL-23 restoration of Th17 effector function is independent of IL-6 and TGF- $\beta$  in a mouse model of alcohol and burn injury // *J Leukoc Biol*. 2017. Vol.102. P.915–23. doi: 10.1189/jlb.3A1216-527R

16. Ohara Y., Matsubayashi H., Suzuki Y. et al. Clinical relevance of a newly developed endometrial receptivity test for patients with recurrent implantation failure in Japan // *Reprod Med Biol*. 2022. Vol.21. P.e12444. doi: 10.1002/rmb2.12444

17. Paul M.K., Bisht B., Darmawan D.O. et al.

Dynamic changes in intracellular ROS levels regulate airway basal stem cell homeostasis through Nrf2-dependent Notch signaling // *Cell Stem Cell*. 2014. Vol. 15. P. 199–214.

18. Vannuccini S., Clifton V.L., Fraser I.S. et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome // *Hum Reprod Update*. 2016. Vol. 22, N 1. P.104–115. doi: 10.1093/humupd/dmv044.

19. von Hundelshausen P., Agten S.M., Eckardt V. et al. Chemokine interactome mapping enables tailored intervention in acute and chronic inflammation // *Sci. Transl. Med*. 2017. N 9. P.384. eaah6650. doi: 10.1126/scitranslmed.aah6650

20. Yen M., Donma O., Yildizfer F. et al. Association of fetuin A, adiponectin, interleukin 10 and total antioxidant capacity with IVF outcomes // *Iran. J. Reprod. Med*. 2014. V.12. P.747–754.

О.А. Гурьевская, И.Н. Усманова, И.А. Лакман,  
М.М. Туйгунов, Р.Ф. Хуснаризанова, И.Д. Ушницкий,  
Ю.Л. Борцова, В.О. Сенина

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ ПОВЕРХНОСТИ СЕТКИ УИКХЕМА И ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.03

УДК 616.716.4-005.273-07

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа:  
**ГУРЬЕВСКАЯ Ольга Анатольевна** – аспирант ИДПО, drguryevskaya@inbox.ru, SPIN - 5562-7134, ORCID:0000-0003-4580-9826,  
**УСМАНОВА Ирина Николаевна** – д.м.н., проф. ИДПО, irinausma@mail.ru, SPIN 1978-9470, ORCID: 0000-0002-1781-0291, **ТУЙГУНОВ Марсель Маратович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, tuygunov@mail.ru, SPIN 2506-9633, ORCID:0000-0002-5473-2034,  
**ХУСНАРИЗАНОВА Рауза Фазыловна** – к.б.н., доцент, roza.khusna@mail.ru, SPIN - 6490-5085, ORCID:0000-0002-1001-9587,  
**БОРЦОВА Юлия Львовна** – к.б.н., доцент, juliabaim@yandex.ru, SPIN-2728-3379, ORCID:0000-0002-5839-9793, **СЕНИНА Валерия Олеговна** – аспирант, lera.senina2012@yandex.ru, SPIN - 7669-5320, ORCID:0000-0002-5593-085X.

**ЛАКМАН Ирина Александровна** – к.т.н., доцент, зав. науч. лаб. Уфимского ун-та науки и технологий, Lackmania@mail.ru, SPIN - 4521-9097 ORCID:0000-0001-9876-920;  
**УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru, SPIN 9424-3807, ORCID 0000-0002-4044-3004.

Проведено сравнительное изучение профиля микробиоты поверхностей сетки Уикхема (типичная форма красного плоского лишая (КПЛ) (L43.80)) и эрозивно-язвенных элементов при эрозивно-язвенной форме (ЭЯФ) (L43.82) КПЛ с локализацией на слизистой оболочке щеки. В исследуемой микробиоте поверхности эрозивно-язвенных элементов выявлены значительные отличия от состава микробиоты поверхности сетки Уикхема, что связано с клиническими проявлениями КПЛ СОР. Данные о количественном и качественном составе микроорганизмов при ЭЯФ КПЛ значительно отличались от типичной формы КПЛ, что указывает на необходимость дальнейших исследований микробиоты при других формах КПЛ СОР. Выявленные изменения состава микробиоты при типичной форме КПЛ СОР могут служить потенциальным прогностическим критерием условной нормы, а при ЭЯФ - критерием, указывающим на прогрессирование и утяжеление клинической картины.

**Ключевые слова:** красный плоский лишай, типичная форма, эрозивно-язвенная форма, сетка Уикхема, эрозии, язвы, микробиота, Candida spp.

A comparative study of the microbiota profile of the Wickham mesh surfaces (a typical form of lichen planus (LP) (L43.80) and erosive-ulcerative elements in the erosive-ulcerative form (L43.82) of LP with localization on the buccal mucosa was carried out. In the studied microbiota of the surface of erosive and ulcerative elements, significant differences were revealed from the composition of the microbiota of the surface of the Wickham mesh, which is associated with clinical manifestations of the oral cavity mucous lining (LP OCML). The data on the quantitative and qualitative composition of microorganisms in the erosive-ulcerative form of LP were significantly different from the typical form of LP, which indicates the need for further studies of the microbiota in other forms of LP OCML. The revealed changes in the composition of the microbiota in the typical form of LP OCML can serve as a potential prognostic criterion for the conditional norm, and in the erosive-ulcerative form, as a criterion indicating the progression and aggravation of the clinical picture.

**Keywords:** lichen planus, typical form, erosive-ulcerative form, Wickham mesh, erosions, ulcers, microbiota, Candida spp.