

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОБИОТЫ ЭНДОМЕТРИЯ С
АНТИМИКРОБНЫМИ ПЕПТИДАМИ У ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ
ФОРМАМИ БЕСПЛОДИЯ**

Шалепо К. В. ¹,
Сторожева К. В. ¹,
Крысанова А. А. ¹,
Будиловская О. В. ¹,
Хуснутдинова Т. А. ¹,
Копылова А. А. ¹,
Тапильская Н. И. ¹,
Савичева А. М. ¹,
Беспалова О. Н. ¹

¹ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург.

**INTERPLAY BETWEEN ENDOMETRIAL MICROBIOTA AND
ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN WOMEN WITH DIFFERENT
INFERTILITY FORMS**

Shalepo K. V. ^a,

Storozheva K. V. ^a,

Krysanova A. A. ^a,

Budilovskaya O. V. ^a,

Khusnutdinova T. A. ^a,

Kopylova A. A. ^a,

Tapilskaya N. I. ^a,

Savicheva A. M. ^a,

Bespalova O. N. ^a

^a D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology", St. Petersburg.

Резюме

Введение:

Антимикробные пептиды, которые могут приводить к иммунным нарушениям и развитию воспаления в полости матки, находятся в тесном взаимодействии с микробным составом верхних и нижних репродуктивных путей. Взаимосвязь микробиоты полости матки и врожденной и адаптивной иммунной системы играет важную роль в поддержании сбалансированной среды для процессов имплантации эмбриона.

Цель - оценка взаимодействия микробиоты эндометрия с антимикробными пептидами у женщин с разными формами бесплодия.

Материалы и методы:

Обследована 181 женщина репродуктивного возраста. I группу составили 165 женщин с бесплодием разного генеза, II группу 16 доноров ооцитов. В I группе выделены три подгруппы (IA – синехии в полости матки, IB – полипы эндометрия, IB – прочие формы бесплодия).

Микробиоту эндометрия исследовали методом количественной ПЦР в реальном времени (Фемофлор 16, ДНК-технология, Москва). Дефензин (DEFa1), фактор роста фибробластов 2 (FGF2), трансформирующий фактор роста Бета1 (TGF- β 1) в эндометрии определяли методом ИФА (Cloud-Clone Corporation, Ухань, КНР).

Результаты:

В эндометрии наиболее часто выявлялись лактобациллы. В основной группе выявлены также *Atopobium vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Lachnobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp., а в группе сравнения эти микроорганизмы не выявлялись. У всех пациенток I группы, независимо от формы бесплодия, по сравнению со II группой были статистически значимо повышены DEFa1 ($p < 0,01$). Высокие концентрации DEFa1 также были обнаружены при выявлении *Atopobium vaginae* в полости матки у женщин с любыми формами бесплодия ($p < 0,001$).

Заключение:

Микробиота эндометрия и происходящие в нем иммунные изменения тесно взаимосвязаны. При бесплодии в полости матки повышается концентрация дефензинов (DEFa1), приводящая к нарушениям процессов имплантации эмбриона, а наличие микроорганизмов, особенно *Atopobium vaginae*, усугубляет эти нарушения.

Ключевые слова: дефензины, эндометрий, цитокины, трансформирующий фактор роста, бесплодие, microbiota.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Финансирование:

Исследование выполнено в рамках научной темы ФНИ «Разработка диагностических критериев прогнозирования и преодоления репродуктивных потерь» (ФНИ № 1021062512052-5-3.2.2).

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным этическим комитетом «ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта», протокол № 114 от 14.12.2021

Abstract

Introduction

Antimicrobial peptides able to induce immune disorders and inflammation in the uterine cavity are tightly bound to microbial composition of the upper and lower reproductive tract. An interplay between uterine microbiota and innate and adaptive immune system is crucial for maintaining a balanced environment for embryo implantation processes.

Objective: to evaluate an interplay between endometrial microbiota and antimicrobial peptides in women with different infertility forms.

Materials and methods

A total of 181 reproductive age women were examined. Group I included 165 women with infertility of various origins, Group II included 16 oocyte donors. Group I was divided into three subgroups (IA - adhesions in the uterine cavity, IB - endometrial polyps, IB - other infertility forms). The endometrial microbiota was studied using quantitative real-time PCR (Femoflor 16, DNA-technology, Moscow). Defensin (DEFa1), fibroblast growth factor 2 (FGF2), transforming growth factor Beta1 (TGF- β 1) in the endometrium were determined using ELISA (Cloud-Clone Corporation, Wuhan, China).

Results

Lactobacilli were most frequently detected in the endometrium. *Atopobium vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Lachnobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* were also found in main group, but not in comparison group. All patients in group I, regardless of the infertility form, had significantly increased DEFa1 ($p < 0.01$) level compared to group II. High concentrations of DEFa1 were also found when *Atopobium vaginae* was detected in the uterine cavity of women with any infertility form ($p < 0.001$).

Conclusion

The endometrial microbiota and related immune changes are closely interconnected. Infertility increases the concentration of defensins (DEFa1) in the

uterine cavity, leading to disturbed processes of embryo implantation, whereas the presence of microorganisms primarily *Atopobium vaginae*, aggravates such alterations.

Keywords: defensins, endometrium, cytokines, transforming growth factor, infertility, microbiota.

Ethical approval

The study was approved by the Ethical Committee at the D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductology (approval number 114 14.12.2021), and waiver of informed consent was obtained.

Funding

The study was carried out within the framework of the scientific topic of the Federal Research Institute “Development of diagnostic criteria for predicting and overcoming reproductive losses” (Federal Research Institute No. 1021062512052-5-3.2.2).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this study.

1 Введение

2 Проект «Микробиом человека» стал крупнейшим исследованием
3 по описанию всех микроорганизмов, населяющих различные биотопы
4 (дыхательные пути, полость рта, кожу, желудочно-кишечный тракт и
5 урогенитальный тракт) у 250 здоровых добровольцев США. Группа была
6 разнообразной по этническому составу и другим демографическим
7 характеристикам [18]. В исследовании была тщательно изучена микробиота
8 влагалища, а полость матки традиционно считалась стерильной. Однако, с
9 развитием молекулярных технологий появляется все больше данных о
10 существовании микробиоты эндометрия и ее возможном влиянии на
11 репродуктивную функцию. Недавние исследования показали, что в полости
12 матки сохраняется чрезвычайно низкая микробная популяция и содержится в
13 10 000 раз меньше бактерий, чем во влагалище. Из-за такой низкой биомассы
14 не существует единого мнения о составе микробиоты эндометрия [7].
15 Предполагается, что микробиота женских репродуктивных путей играет
16 ключевую роль в местных иммунных реакциях в полости матки, действующих
17 во время беременности [9]. Это может означать, что последствия влияния
18 дисбиотической микробиоты на репродуктивные исходы, возникающие в
19 результате бактериальной инвазии из влагалища в полость матки, могут
20 зависеть от реакции местной иммунной системы. Если иммунная система
21 чрезмерно активна во время бактериальной инвазии, возникает
22 провоспалительное состояние, которое потенциально приводит либо к неудаче
23 имплантации, либо к потере беременности [7]. Однако единого мнения о
24 составе микробиоты эндометрия нет, поэтому ее роль в нормоценозе полости
25 матки все еще остается актуальной темой.

26 В исследовании Moreno et al., 2016, [13] было отмечено, что в составе
27 микробиоты эндометрия в основном преобладают *Lactobacillus* spp. (>90%).
28 При доминировании таких бактерий как *Atopobium*, *Bifidobacterium*,
29 *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Sneathia* и *Streptococcus* у женщин имеют

30 место более низкие показатели имплантации, наступления и пролонгирования
31 беременности, рождения живого ребенка, а также высокая частота выкидышей
32 [7].

33 Известно, что инфицирование полости матки стрептококками,
34 стафилококками, энтерококками, а также *Escherichia coli* или *Klebsiella*
35 *pneumoniae*, является фактором риска развития бесплодия и невынашивания
36 беременности [14]. По данным Schoenmakers и Laven 2020 [22], относительное
37 содержание *Lactobacillus crispatus* (>60%) и *Lactobacillus iners* (>60%) во
38 влагалище может быть использовано для определения группы женщин с более
39 высоким шансом наступления беременности при использовании
40 вспомогательных репродуктивных технологий. Опубликованные обзоры
41 исследований [19;15] подтвердили, что доминирование лактобацилл в
42 женских половых путях связано с лучшими репродуктивными исходами и
43 результатами вспомогательных репродуктивных технологий.

44 Таким образом, успешная имплантация эмбриона и благоприятное
45 течение беременности связаны с микробиомом, в котором преобладают
46 *Lactobacillus* в женских репродуктивных путях. Напротив,
47 нелактобациллярный тип микробиоценоза влагалища может способствовать
48 развитию воспалительной реакции, влияющей на имплантацию эмбриона [10].
49 Более того, недостаток гликогена как в эндометрии, так и во влагалище может
50 уменьшить количество видов *Lactobacillus* и тем самым помешать успешной
51 имплантации [7].

52 Недавнее исследование показало, что у 141 женщины с повторными
53 неудачами имплантации в 121 образце эндометрия были обнаружены
54 *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*,
55 *Klebsiella pneumoniae*, но при этом отсутствовали лактобациллы [26]. Кроме
56 того, распространенность видов *Bacteroides* в эндометрии небеременных
57 женщин была связана с повторными неудачами имплантации [24]. Другое
58 исследование показало, что представители рода *Lactobacillus* при хроническом

59 эндометрите выявляются реже, чем такие микроорганизмы как
60 *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Anaerococcus* и *Dialister* [12].
61 Известно, что эти микроорганизмы нарушают целостность эндометрия, что
62 может привести к неудачной имплантации [6]. Дисбиоз влагалища и
63 связанные с ним провоспалительные реакции могут повредить эпителиальный
64 барьер шейки матки, что приводит к транслокации бактерий в эндометрий, а
65 это может привести к локальному воспалению, препятствующему развитию
66 беременности [4]. При микробном дисбалансе в эндометрии происходят
67 изменения иммунного ответа и восприимчивость эндометрия снижается и
68 нарушается имплантация эмбриона [5].

69 Дисбактериоз влагалища и/или эндометрия связан с повторными
70 неудачами имплантации и выкидышами и в обоих случаях задействованы
71 схожие механизмы. Более того, воспаление и нерегулируемая активация
72 иммунной системы, по-видимому, влияют на целостность слизистой оболочки
73 эндометрия, что приводит к неудачам имплантации, и впоследствии мешают
74 восприимчивости эндометрия и процессам имплантации и плацентации, что
75 приводит к невынашиванию беременности [7].

76 Эндометрий является важным барьером, основная функция
77 которого заключается в обеспечении защиты и симбиоза между
78 комменсальными микроорганизмами и иммунными факторами. Иммунная
79 система слизистой оболочки полости матки уникальна, поскольку она
80 циклически изменяется в течение менструального цикла в ответ на
81 гормональные стимулы [2]. Иммунная система эндометрия играет решающую
82 роль в репродукции, поскольку она обеспечивает местную иммунную
83 толерантность к фетальным/отцовским антигенам, инвазии трофобласта и
84 ремоделированию сосудов, таким образом играя фундаментальную роль в
85 имплантации и наступлении беременности [2]. Динамическое взаимодействие
86 между микробиомом и иммунными факторами репродуктивной системы это
87 сложная и быстро развивающаяся область исследований, открывающая

88 огромные возможности для развития репродуктивной медицины. Эти
89 взаимоотношения факторов иммунитета и микробиома влияют на врожденные
90 и адаптивные иммунные реакции, тем самым влияя на возникновение и
91 прогрессирование репродуктивных нарушений. Однако механизмы,
92 управляющие этими взаимодействиями, остаются неуловимыми и требуют
93 инновационных подходов для лучшего понимания процесса имплантации.
94 Строение и правильная функция эндометрия необходимы для имплантации
95 эмбриона, развития беременности и родов. Это результат действия многих
96 факторов – анатомического и гистологического строения, гормональных
97 эффектов и сигнальных путей на молекулярно-генетическом уровне.
98 Имплантация эмбриона, вероятно, является одним из самых сложных
99 процессов из-за сложной регуляции комбинированных медиаторов, таких как
100 цитокины, липиды, молекулы адгезии и факторы роста. Чтобы обеспечить
101 имплантацию, ткань эндометрия претерпевает морфологические изменения во
102 время среднесекреторной фазы менструального цикла, также известной как
103 имплантационное окно. Рецептивность эндометрия является ключом к
104 имплантации эмбриона, и в этом конкретном контексте фундаментальную
105 роль играют иммунологическая толерантность к антигенам плода и строго
106 регулируемая экспрессия медиаторов воспаления.

107 Антимикробные молекулы, вырабатываемые в слизистой оболочке
108 женских репродуктивных путей, находятся под значительным влиянием
109 эстрогенов, которые по-разному действуют в верхних и нижних
110 репродуктивных путях. Высокие уровни эстрогена, характерные для
111 предовуляторного периода, увеличивают выработку некоторых
112 антимикробных пептидов, таких как ингибитор секреторной лейкоцитарной
113 пептидазы (SLPI), дефензин 1–2 (HBD 1–2) и элафин из эндометрия, но
114 подавляет секрецию провоспалительных цитокинов, включая TNF- α ,
115 макрофагальный воспалительный белок 3 α (MIP3 α , CCL20), IL-1 β , IL-6 и IL-8
116 из эпителиальных клеток матки [2]. Дефензины представляют собой

117 катионные антибактериальные и противовирусные пептиды. Помимо прямых
118 антимикробных функций, дефензины обладают иммуномодулирующей
119 активностью и участвуют во многих физиологических процессах.
120 Исследования показали, что дефензины широко распространены в женских
121 репродуктивных путях, играя двойную роль: защиты хозяина и защиты
122 фертильности [25].

123 Во влагалище качественный и количественный состав микроорганизмов
124 обуславливает высокий уровень экспрессии α -дефензина, с понижением
125 численности микроорганизмов уровень экспрессии дефензинов снижается.
126 Экспрессия дефензинов в эндометрии варьируется в зависимости от стадии
127 менструального цикла и микробной инвазии. Дефензины также участвуют в
128 местном иммунном ответе, регулируя риск спонтанных преждевременных
129 родов.

130 Сигнальные молекулы факторов роста участвуют в ангиогенезе и
131 эмбриональном развитии. Помимо прямого влияния на эндометрий факторы
132 роста выступают в роли «эстромединов», т. е. опосредуют эффекты
133 стероидных гормонов. TGF — это мультифункциональный фактор роста,
134 который регулирует клеточный рост, дифференцировку и апоптоз. TGF- β
135 действует посредством усиления или подавления различных сигнальных
136 путей, тем самым поддерживая имплантацию эмбриона, кроме того, TGF- β
137 может усиливать адгезию трофобласта. У фертильных женщин в эндометрии
138 продукция TGF- β выше, чем у женщин с повторными неудачами имплантации
139 в программах ВРТ. Обсуждается роль TGF- β 1 в патогенезе невынашивания
140 беременности. У женщин с неразвивающейся беременностью раннего срока
141 отмечена пониженная экспрессия TGF- β 1 и его рецептора в ворсинах хориона
142 и децидуальной ткани. Кроме того, TGF- β является одним из ключевых
143 регуляторов иммунного ответа. В частности, TGF- β ингибирует натуральные
144 киллеры, индуцирует периферические T-регуляторные клетки и контролирует
145 развитие нескольких линий T-хелперов, что играет роль в обеспечении

146 толерантности иммунной системы матери по отношению к полуаллогенному
147 (в донорских программах ВРТ — аллогенному) эмбриону [1].

148 Факторы роста фибробластов FGF2 — участвуют в ангиогенезе путем
149 влияния на пролиферацию, миграцию и созревание эндотелиальных клеток
150 при эмбриональном развитии, стимуляцию роста эндотелиальных клеток и
151 организацию их в трубчатую структуру [1]. Взаимодействие с
152 расположенными на поверхности клеток протеогликанами необходимо для
153 передачи сигнала факторов роста фибробластов. Факторы роста фибробластов
154 играют ключевую роль в процессах пролиферации и дифференцировки
155 широкого спектра клеток и тканей с большим набором эффектов; чаще всего
156 они являются митогенами, но также оказывают регуляторное, структурное и
157 эндокринное воздействие. Успех имплантации эмбриона зависит от
158 скоординированного развития сосудов и последующего поддержания границы
159 между маткой и эмбрионом, чтобы обеспечить его адекватное питание.

160 Симбиотические отношения между микробиотой полости матки и
161 врожденной и адаптивной иммунной системой играют фундаментальную роль
162 в поддержании сбалансированной среды, поскольку эта мягкая бактериальная
163 стимуляция может создавать потенциально благоприятную микросреду для
164 имплантации эмбриона. С другой стороны, регулируемая стимуляция
165 иммунной системы микробиотой может способствовать индукции
166 толерантности к нестерильной сперме, проходящей через полость матки.
167 Несмотря на имеющиеся достижения, мы подчеркиваем необходимость
168 дальнейших исследований в этой области, поскольку более глубокое
169 понимание взаимодействия иммунома и микробиома обещает создание
170 инновационных диагностических и терапевтических стратегий
171 репродуктивного здоровья, таких как лечение бесплодия и ведение
172 беременности [11].

173 Целью нашего исследования была оценка взаимодействия микробиоты
174 эндометрия с антимикробными пептидами у женщин с разными формами
175 бесплодия.

176 2 Материалы и методы

177 Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИ акушерства,
178 гинекологии и репродуктивной медицины им. Д. О. Отта» (протокол №108 от
179 4 апреля 2021 г.) Все пациентки дали информированное письменное согласие
180 на участие. В исследовании приняла участие 181 женщина репродуктивного
181 возраста, из них было 165 женщин с бесплодием различного генеза (эти
182 женщины составили I основную группу) и 16 условно здоровых женщин,
183 являющихся донорами ооцитов (составили II группу сравнения). На
184 основании анамнестических данных I группа была разделена на три подгруппы:
185 IA - женщины с внутриматочными синехиями в анамнезе (n=12), IB - женщины
186 с полипэктомией в анамнезе (n=17), IB - женщины с прочими формами
187 бесплодия (n=136).

188 Средний возраст пациенток с бесплодием составил 36,5 [33;38,25] лет,
189 в группе сравнения - 34 [29; 35] года. В подгруппах IA, IB и IB возраст,
190 соответственно, был 35,5 [32,75; 37] лет, 37 [34;39] лет и 35 [33;38,75] лет.

191 Эндометрий получали при помощи эндобраш (Endobrush Standard
192 For Endometrial Cytology; Laboratoire C.C.D., Франция) с соблюдением правил
193 асептики и антисептики и помещали в пробирку с физиологическим
194 раствором.

195 Микробиоту эндометрия исследовали с использованием метода
196 амплификации нуклеиновых кислот, сигнальные молекулы иммунного ответа
197 определяли с помощью иммуноферментного анализа.

198 Молекулярно-генетическое исследование микробиоты эндометрия

199 Для выделения ДНК использовали комплект реагентов «ДНК-сорб-АМ»
200 (ООО «НекстБио», Москва, Россия), для постановки реакции использовали

201 детектирующие амплификаторы «DT-96» и «DTprime» (ООО «ДНК-
202 Технология», Россия).

203 Микробиоту эндометрия исследовали с использованием теста
204 «Фемофлор-16» («ДНК-Технология», Москва). Тест основан на методе
205 количественной ПЦР в режиме реального времени и позволяет определить
206 количество ДНК искомого микроорганизма в образце, которое выражают в
207 геномных эквивалентах (ГЭ) на пробу. Количество ГЭ пропорционально
208 количеству клеток микроорганизма. С помощью теста определяли тотальную
209 концентрацию бактериальной ДНК (ОБМ) и концентрацию (абсолютную и
210 относительную) следующих видов/родов микроорганизмов: *Lactobacillus*,
211 *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella*
212 *vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas*, *Eubacterium*,
213 *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium*, *Megasphaera/ Veillonella/Dialister*,
214 *Lachnobacterium spp./Clostridium*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium*,
215 *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginae*. Кроме того, оценивали абсолютную
216 концентрацию *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* и *Candida*. ПЦР-анализ
217 осуществляли согласно инструкции производителя.

218 Иммуноферментный анализ определения сигнальных молекул
219 иммунного ответа

220 Сигнальные молекулы иммунного ответа - дефензин (DEFa1), фактор
221 роста фибробластов 2 (FGF2), трансформирующий фактор роста Бета1 (TGF-
222 β 1) в эндометрии определяли с использованием метода иммуноферментного
223 анализа (ELISA, ИФА) согласно инструкции к реактивам фирмы Cloud-Clone
224 Corporation (Техас, США; производство Ухань, КНР). Ткань эндометрия
225 отмывали охлажденным фосфатно-солевым буфером от крови, далее
226 измельчали с помощью стеклянного гомогенизатора на льду. Полученную
227 суспензию обрабатывали ультразвуком до осветления. Образцы
228 центрифугировали в течение 15 минут при скорости 1000 g, после чего их
229 аликвотировали и хранили при температуре -80°C . Перед проведением ИФА

образцы размораживали. Дополнительно для определения TGF- β 1 к 100 мкл супернатанта добавляли активирующий реагент, и концентрацию образцов умножали на коэффициент разведения 1,4. Оптическую плотность измеряли при длине волны 450 нм. На основании полученных значений стандартов строили стандартную кривую. Стандарты титровали. Концентрацию стандартов отмечали по оси Y, а значения оптической плотности по оси X. Минимальная определяемая концентрация дефензина (DEFa1) была 0,125 нг/мл, для фактора роста фибробластов 2(FGF2) - 5.5 пг/мл, для трансформирующего фактора роста Бета1 (TGF- β 1) - 5.7 пг/мл. (Согласно инструкции к тесту).

240 **Статистический анализ результатов исследования**

241 Настоящее исследование являлось описательным, а не сравнительным
242 (за исключением внутригруппового анализа полученных данных), поэтому
243 никакие статистические гипотезы предварительно не определялись.
244 Статистический учет собранного материала проводили с помощью
245 электронной таблицы Microsoft Office Excel. Обработку результатов
246 осуществляли с применением статистической программы для персонального
247 компьютера SPSS. Анализ сочетания микроорганизмов выполняли с
248 применением критерия согласия хи-квадрат (χ^2) К.Пирсона и определением
249 коэффициента корреляции (ϕ). Во всех случаях критический уровень
250 значимости принимался при $p < 0,05$.

251 **3 Результаты**

252 При анализе микробиоты эндометрия установлено, что чаще всего
253 выявлялись микроорганизмы рода *Lactobacillus*, что характерно для
254 физиологического микробиоценоза. У пациенток I группы лактобациллы
255 встречались с частотой 64,2%, а во II группе в 19 % случаев, различие
256 статистически значимо ($p < 0,001$). Среди женщин с бесплодием частота
257 выявления *G.vaginalis* была одинаковой с частотой их обнаружения в группе
258 доноров ооцитов, *Atopobium vaginae* выявлялась с частотой 8% в основной

259 группе и не выявлялась в группе сравнения. Та же картина наблюдалась
260 относительно других микроорганизмов, таких как *Enterobacteriaceae*,
261 *Lachnobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus*, *Mycoplasma hominis*,
262 *Ureaplasma* spp. В основной группе эти микроорганизмы были выявлены в
263 единичных случаях, а в группе сравнения не были обнаружены ни в одном
264 случае. Эти данные представлены на рис. 1.

265 При сравнении частоты обнаружения микроорганизмов в полости матки
266 в трех подгруппах и в группе сравнения существенной разницы не было
267 обнаружено. Хотя в подгруппе IA несколько чаще по сравнению с подгруппой
268 IB выявлялись *Ureaplasma (urealiticum+parvum)* – их частота обнаружения
269 составила, соответственно, 16,7% и 5,9%. *Atopobium vaginae* выявлялись в
270 подгруппе IA с частотой 33,3%, в подгруппе IB – 5,88%. *G.vaginalis* были
271 обнаружены в подгруппе IA в 16,67% случаев, а в подгруппе IB эти
272 микроорганизмы не были обнаружены вообще. Подгруппа IB ничем не
273 отличалась от основной группы.

274 Мы провели сравнительный анализ определения концентрации DEFa1,
275 TGFb1, FGF2 в эндометрии в основной группе с учетом возможной причины
276 бесплодия и в группе сравнения. Эти данные представлены в таблице 1.

277 Как показано в таблице 1, при исследовании эндометрия на экспрессию
278 FGF2, TGF-β1, DEFa1, было установлено, что у всех пациенток I группы и у
279 всех пациенток подгрупп (IA, IB и IB) по сравнению с пациентками II группы
280 были статистически значимо повышены DEFa1 ($p<0,01$).

281 В отличие от других групп пациенток, в подгруппе IB (с полипэктомией
282 в анамнезе) в эндометрии было отмечено достоверное снижение концентрации
283 TGF-β1 в основной группе в сочетании с повышением концентрации FGF2,
284 DEFa1.

285 Кроме всего прочего, мы сравнили экспрессию сигнальных молекул
286 иммунного ответа в эндометрии в зависимости от выявленных доминирующих
287 микроорганизмов. Так, при выявлении *Atopobium vaginae* в полости матки у

288 женщин с бесплодием отмечено достоверное повышение концентрации
289 DEFa1. При исследовании отделяемого полости матки на экспрессию FGF2,
290 TGF- β 1, DEFa1, у пациенток с бесплодием были получены следующие
291 результаты: достоверное повышение концентрации DEFa1 при выявлении
292 *Atopobium vaginae* в полости матки ($p<0,001$); достоверные различия
293 концентрации DEFa1 в зависимости от наличия *Lactobacillus* spp. в полости
294 матки ($p<0,005$).

295 При сравнении концентрации DEFa1 в случае выявления *Atopobium*
296 *vaginae* в полости матки в зависимости от наличия/отсутствия *Lactobacillus*
297 spp. выявлены достоверные различия. При выявлении *Lactobacillus* spp.
298 определяется более высокая концентрация DEFa1 ($p<0,001$). Эти данные
299 приведены в таблице 2.

300 В группе с бесплодием лактобациллы в эндометрии обнаружены у
301 41,8% женщин. Среди них у 34,8% были обнаружены только лактобациллы, у
302 65,2% кроме лактобацилл были обнаружены и другие микроорганизмы. У 58,2
303% - лактобациллы не были обнаружены в эндометрии и у 12,7% в эндометрии
304 микроорганизмы отсутствовали.

305 Таким образом, нами показано, что микроорганизмы в полости
306 матки коррелируют с уровнем цитокинов и противомикробных пептидов.
307 Состав микробиоты эндометрия с разнообразием микроорганизмов и
308 отсутствием *Lactobacillus* может спровоцировать воспаление, затруднить
309 восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона и привести к развитию
310 различной патологии в эндометрии. Наличие лактобацилл является
311 положительным предиктором наступления беременности. Факторы роста
312 показали статистически значимые различия только в подгруппе у пациенток с
313 полипэктомией в анамнезе.

314 4 Обсуждение

315 Механизмы взаимодействия между иммунными факторами и
316 микробиомом в эндометрии сложная и быстро развивающаяся область

317 исследований. Исследования взаимоотношений между иммуномом и
318 микробиомом открывают огромные возможности для развития
319 репродуктивной медицины. Врожденные и адаптивные иммунные реакции на
320 микробиом влияют на возникновение и прогрессирование репродуктивных
321 нарушений. Однако механизмы, управляющие этими взаимодействиями,
322 остаются неизвестными и требуют инновационных подходов. Известно, что
323 микробиота эндометрия, имеет меньшую биомассу и разнообразие, чем
324 влагалище. Дисбаланс микробиоты эндометрия может вызывать повторные
325 неудачи имплантации, невынашивание беременности, эндометриоз,
326 эндометрит, полипы эндометрия, гиперплазию и рак эндометрия [11].

327 Экспрессия дефензинов в эндометрии варьируется в зависимости от
328 стадий менструального цикла и микробной инвазии. Дефензины участвуют в
329 локальном иммунном ответе, регулируя риск спонтанных преждевременных
330 родов [25]. Клинические исследования выявили уменьшение уровня
331 дефензина у женщин с бактериальным вагинозом. Эффективное лечение БВ
332 нормализует уровни дефензина, что позволяет предположить, что низкие
333 уровни дефензина связаны с этим заболеванием. Было высказано
334 предположение, что более низкие уровни дефензинов во влагалище у женщин
335 репродуктивного возраста при наличии БВ могут быть обусловлены
336 продукцией протеаз большим количеством разнообразных микроорганизмов
337 при БВ [17]. По нашим данным, у всех пациенток с разными формами
338 бесплодия по сравнению с группой доноров ооцитов выявление *Lactobacillus*
339 достоверно сочеталось с увеличением концентрации DEFa1. Кроме того, наше
340 исследование показало, что при обнаружении *Gardnerella vaginalis* и
341 *Fannyhessea vaginae* (*Atopobium vaginae*) в полости матки у женщин с
342 бесплодием уровень дефензинов был значительно ниже, чем в группе
343 сравнения. Возможно, это связано с тем, что в полости матки чрезвычайно
344 низкая микробная популяция и содержится в 10 000 раз меньше бактерий [7],

345 чем во влагалище, поэтому количество протеаз недостаточно, чтобы
346 уменьшить уровень дефензина в эндометрии.

347 Другое проспективное исследование показало относительное
348 доминирование видов уреаплазм в ткани эндометрия как независимый фактор
349 риска последующего выкидыша после переноса эмбрионов с эуплоидным
350 кариотипом [21]. По нашим данным у пациенток с бесплодием во всех
351 подгруппах в эндометрии обнаружены *Ureaplasma* spp.

352 Предполагается, что даже незначительные нарушения в деликатных
353 отношениях между микробиотой и иммунной системой могут существенно
354 повлиять на репродуктивное здоровье, потенциально приводя к
355 дисбактериозу, воспалению и различным репродуктивным нарушениям.
356 Поэтому понимание сложных взаимосвязей микробиома и факторов
357 иммунной защиты имеет большое научное и практическое значение. Так,
358 инфекции, ассоциированные с микроорганизмами рода *Fusobacterium*,
359 вызывают врожденный иммунный ответ, активируют сигнальные пути
360 трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и способствуют трансформации
361 фибробластов эндометрия в миофибробласты, что в итоге способствует
362 развитию эндометриоза. Это исследование впервые продемонстрировало
363 связь между микробиомом, иммунной дисфункцией и развитием
364 эндометриоза [16]. По нашим данным, имелось достоверное повышение
365 концентрации TGF- β 1 в эндометрии у женщин с бесплодием при обнаружении
366 *Gardnerella vaginalis* по сравнению с группой сравнения, что может нарушить
367 иммунный ответ активировать сигнальные пути трансформирующего фактора
368 роста- β (TGF- β). В нашем предыдущем исследовании было показано, что
369 уровни TGF β 1, bFGF2 и DEFa1 достоверно коррелировали только с наличием
370 *Peptostreptococcus* spp. и ВПЧ в эндометрии. Кроме того, анализ концентрации
371 эндометриальных цитокинов и α -дефензинов выявил их достоверную
372 корреляцию с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции ВПГ [23].

373 Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) регулирует экспрессию
374 четырех белков в эндометрии человека, а именно: IL-11, CXCL10, GM-CSF и
375 FGF2. Экспрессия FGF2 в эндометрии человека *in vivo* увеличивается во время
376 секреторной фазы менструального цикла и остается высокой в течение
377 первого триместра беременности. FGF2 обеспечивает адгезию трофобласта
378 к внутренней клеточной массе (ICM) и коллагену типа IV. Полипы эндометрия
379 представляют собой аберрантные разрастания, состоящие из желез, стромы и
380 кровеносных сосудов с сосудистым центром, распространяющиеся в полость
381 матки. Их размер варьируется от нескольких миллиметров до нескольких
382 сантиметров [8]. По данным проведенного нами исследования, у пациенток с
383 полипэктомией в анамнезе (ИБ) и у женщин группы сравнения были получены
384 достоверное снижение концентрации TGF- β 1 в сочетании с повышением
385 концентрации FGF2, DEFA1. Регуляторные Т-клетки оказывают мощные
386 противовоспалительные, иммуносупрессивные и сосудорегуляторные
387 функции, необходимые для наступления беременности. За счет
388 высвобождения цитокинов, включая трансформирующий фактор роста β
389 (TGF β) происходит корреляция воспаления и поддержания гомеостаза [20].

390 В настоящее время факторам роста в эндометрии уделяется большое
391 внимание, но данные очень противоречивы. Обсуждается роль TGF- β 1 в
392 патогенезе невынашивания беременности. В эндометрии у фертильных
393 женщин продукция TGF- β 1 выше, чем у женщин с повторными неудачами
394 имплантации в программах ВРТ [1]. В нашем исследовании также уровень
395 TGF- β 1 был статистически значимо ниже ($p < 0,001$) при сравнении пациенток
396 из подгруппы с полипэктомией в анамнезе по сравнению с фертильными
397 женщинами. У женщин с неразвивающимися беременностями раннего срока
398 после ЭКО отмечена пониженная экспрессия TGF- β 1 и его рецептора в
399 децидуальной и интерстициальной оболочках, ворсинчатой ткани [1].

400 Недавние исследования показали FGF-2 не различался в лаваже
401 маточной жидкости фертильных и бесплодных женщин [3], что

402 подтверждается и нашим исследованием, однако в подгруппе с
403 полипэктомией в анамнезе мы видим повышение FGF2, возможно это связано
404 с присутствием кровеносных сосудов в полипах. В группе женщин с
405 бесплодием мы видим небольшое повышение FGF-2 и понижение TGF β 1, но
406 это статистически не значимо. Статистически значимое повышение ($p < 0,001$)
407 у женщин с идиопатическим бесплодием по сравнению с фертильными
408 пациентками только DEFa1.

409 В предыдущем исследовании было показано достоверное снижение
410 эндометриального TGF β 1 и bFGF2 и увеличение DEFa1 у женщин с
411 идиопатическим бесплодием по сравнению с фертильными пациентками [23].

412 Уровни провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов
413 повышаются во время гормональных изменений. Выработка цитокинов
414 играет решающую роль в ответ на различную микробиоту. Однако длительная
415 выработка цитокинов может ослабить эпителиальный барьер и повысить
416 восприимчивость к инфекции [11].

417 Несмотря на многочисленные литературные данные, необходимы
418 дальнейшие исследования с целью понимания взаимодействия иммунома и
419 микробиома, что откроет перспективы для инновационных диагностических и
420 терапевтических стратегий в области репродуктивного здоровья, таких как
421 лечение бесплодия и ведение беременности.

422 5 Заключение

423 Наличие микроорганизмов в эндометрии приводит к модуляции
424 иммунной системы и патологическим процессам в полости матки с развитием
425 бесплодия. Наличие или отсутствие лактобацилл в полости матки является
426 ключом к имплантации эмбриона.

427 Взаимодействие микробиома и иммунома в полости матки представляет
428 собой сложную систему и влияет на врожденные и адаптивные иммунные
429 реакции, тем самым влияя на возникновение и прогрессирование

430 репродуктивных расстройств. Это многообещающая область исследований со
431 значительным потенциалом для репродуктивной медицины.

432 Наше исследование показало, насколько тесно взаимосвязаны
433 микробиота эндометрия, происходящие в нем иммунные изменения и
434 клинические проявления бесплодия. В связи с этим, необходим пересмотр
435 клинических рекомендаций по лечению пациенток с разными формами
436 бесплодия.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Концентрация DEFa1, TGFb1, FGF2 в эндометрии женщин сравниваемых групп.

Table 1. Concentration of DEFa1, TGFb1, FGF2 in the endometrium of women in the compared groups.

Фактор	Основная группа	Группа сравнения	U	W	Z	p
	Синехии (IA)	Доноры ооцитов				
FGF2	19,83 [14,531; 22,28]	18,6145 [15,1675; 19,625]	64.000	200.000	-0.453	p>0,05
TGF-β1	7,73 [5,556; 9,727]	7,56 [4,8725;10,28]	65.000	201.000	-0.396	p>0,05
DEFa1	1,073 [0,806;1,56]	0,615 [0,49275;0,66125]	11.500	147.500	-3.426	*p<0,001
	Полипэктомия (IB)	Доноры ооцитов				
FGF2	33,115 [24,278;36,962]	18,6145 [15,1675;19,625]	57.500	193.500	-2.040	*p<0,05
TGF-β1	2,315 [1,376;5,335]	7,56 [4,8725;10,28]	34.000	125.000	-3.070	*p<0,001
DEFa1	1,025 [0,948;1,235]	0,615 [0,49275;0,66125]	22.500	158.500	-3.575	*p<0,001

	Прочие (IB)	Доноры ооцитов				
FGF2	19,037 [14,66;25,41]	18,6145 [15,1675;19,625]	637.50 0	757.500	-0.533	p>0,05
TGF- β1	5,42 [3,079; 8,65]	7,56 [4,8725;10,28]	555.00 0	4926.00 0	-1.619	p>0,05
DEFa 1	0,888 [0,646; 1,179]	0,615 [0,49275;0,6612 5]	343.00 0	479.000	-3.434	*p<0,00 1
	Все пациентки с бесплодием (I)	Доноры ооцитов				
FGF2	19,335 [14,8005;31,741]	18,6145 [15,1675;19,625]	801.50 0	937.500	-0.833	p>0,05
TGF- β1	5,335 [2,93; 8,519]	7,56 [4,8725;10,28]	668.00 0	7338.00 0	-1.771	p>0,05
DEFa 1	0,927 [0,6565; 1,1925]	0,615 [0,49275;0,6612 5]	377.00 0	513.000	-3.817	*p<0,00 1

Таблица 2. Концентрация DEFa1, TGF- β 1, FGF2 у всех пациенток с бесплодием в зависимости от выявления микроорганизмов в полости матки (*критерий Mann-Whitney U*).

Table 2. Concentration of DEFa1, TGF- β 1, FGF2 in all patients with infertility depending on the detection of microorganisms in the uterine cavity (Mann-Whitney U criterion).

Факторы локального иммунитета	Сравниваемые микроорганизмы	Сравниваемые микроорганизмы	U	W	Z	p
	<i>A.vaginae</i> обнаружены (17,39%)	<i>A.vaginae</i> не обнаружены (82,61%)				
FGF2	18,1055 [13,7345; 22,60725]	19,492 [15,0255; 34,195]	756.500	966.500	- 1.428	p>0,05
TGF- β 1	4,561 [2,7265; 9,3495]	5,42 [2,9555; 8,519]	937.000	1147.000	- 0.096	p>0,05

DEFa1	1,0915 [0,86225; 2,07925]	0,888 [0,6515; 1,1655]	494.000	5054.000	- 3.365	p<0,001
	<i>G.vaginalis</i> обнаружены (25,22%)	<i>G.vaginalis</i> не обнаружены (74,78%)				
FGF2	19,492 [15, 516; 25,41]	19,077 [14,5635; 32,50175]	1170.500	4911.500	- 0.493	p>0,05
TGF-β1	6,01 [3,66; 9,8]	5,1495 [2,4075; 8,3785]	1053.500	4794.500	- 1.246	p>0,05
DEFa1	0,996 [0,653;1,698]	0,916 [0,665; 1,15]	1109.500	4850.500	- 0.886	p>0,05
	<i>Peptostreptococcus</i> spp	<i>Peptostreptococcus</i> spp.				

	обнаружены (9,57%)	не обнаружены (90,43%)				
FGF2	22,28 [19,4135; 41,45]	19,0455 [14,62775; 26,22875]	403.500	5863.500	- 1.602	p>0,05
TGF-β1	5,86 [5,28; 7,925]	5,1495 [2,785; 8,6125]	449.000	5909.500	- 1.165	p>0,05
DEFa1	1,464 [0,6315; 2,1636]	0,916 [0,675; 1,1685]	487.500	5947.500	- 0.804	p>0,05
	<i>Ureaplasma</i> spp обнаружены (11,30%)	<i>Ureaplasma</i> spp не обнаружены (88,70%)				
FGF2	18,5 [16,25; 20,3]	19,3675	555.500	646.500	- 0.950	p>0,05

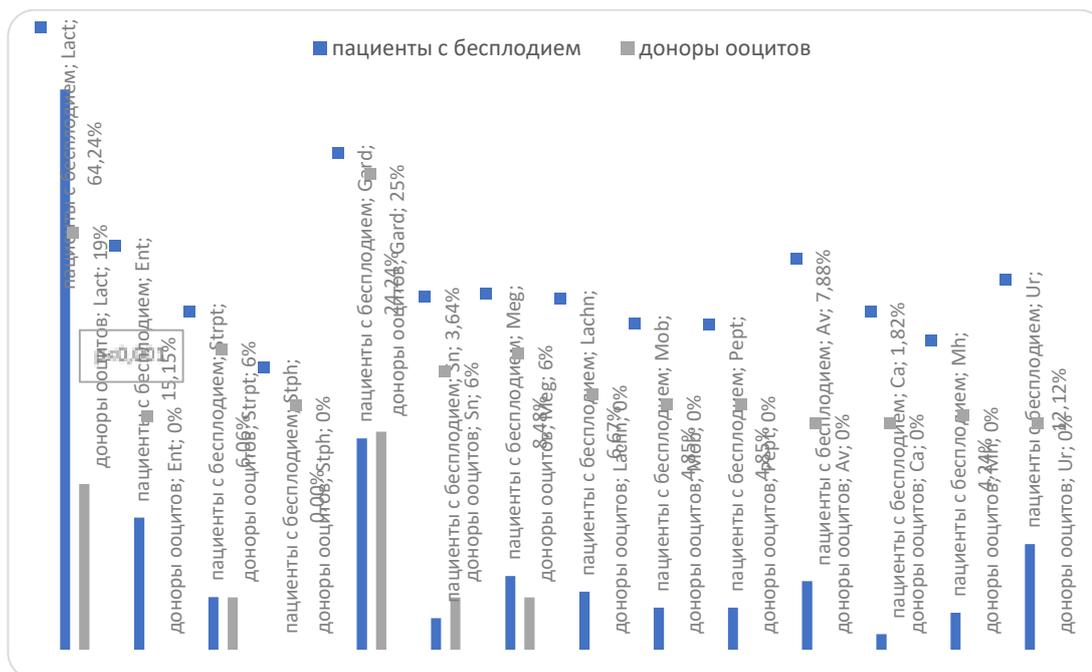
		[14,78025; 33,1315]				
TGF-β1	6,76 [4,204; 8,79]	5,28 [2,825; 8,3785]	560.500	5813.500	- 0.905	p>0,05
DEFa1	1,023 [0,497;1,188]	0,903 [0,665; 1,19375]	639.500	5892.500	- 0.208	p>0,05
	<i>Lactobacillus</i> spp. обнаружены (60,00%)	<i>Lactobacillus</i> spp. не обнаружены (40,00%)				
FGF2	18,846 [14,166; 32,297]	19,335 [14,8005; 31,741]	1412.000	3827.000	- 0.999	p>0,05
TGF-β1	5,42 [2,77; 8,79]	5,335 [2,93; 8,519]	1449.500	2530.500	- 0.785	p>0,05

DEFa1	1,001 [0,807;1,336]	0,888 [0,6565; 1,1925]	1051.000	2132.000	- 3.060	p<0,005
	<i>A.vaginae</i> обнаружены, <i>Lactobacillus</i> spp. обнаружены (75,00%)	<i>A.vaginae</i> обнаружены, <i>Lactobacillus</i> spp. не обнаружены (25,00%)				
FGF2	17,278 [13,303; 23,2415]	19,054 [17,482; 19,931]	34.500	154.500	- 0.262	p>0,05
TGF-β1	4,872 [2,683; 14,3425]	4,25 [3,66; 6,01]	31.000	46.000	- 0.567	p>0,05
DEFa1	1,235 [1,0095; 2,478]	0,646 [0,497; 0,746]	3.000	18.000	- 3.011	p<0,001

РИСУНКИ

Рисунок 1. Частота обнаружения отдельных групп микроорганизмов в полости матки у женщин I и II групп.

Figure 1. Frequency of detection of individual groups of microorganisms in the uterine cavity in women of groups I and II.



(Lact - *Lactobacillus* spp.; Ent - сем. *Enterobacteriaceae*; Strpt - *Streptococcus* spp.; Stph - *Staphylococcus* spp.; Gard – *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp.; Eub - *Eubacterium* spp.; Sn - *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp.; Meg - *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp.; Lachn - *Lachnobacterium* spp./*Clostridium* spp.; Mob - *Mobilincus* spp./*Corynebacterium* spp.; Pept - *Peptostreptococcus* spp.; Av - *Atopobium vaginae*; Ca - *Candida* spp.; Mh - *Mycoplasma hominis*; Ur – *Ureaplasma* spp.).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Шалепо Кира Валентиновна, к.б.н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3;

телефон: 8(911)247-41-51;

ORCID: 0000-0002-3002-3874;

e-mail: 2474151@mail.ru

Shalepo Kira Valentinovna, PhD, Senior Researcher of the Experimental Microbiology Group "D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology", 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3;

address: Mendeleevskaya Line, 3, 199034, St. Petersburg, Russia;

telephone: 8(911)247-41-51;

ORCID: 0000-0002-3002-3874;

e-mail: 2474151@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Сторожева Ксения Васильевна - Аспирант «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;

ORCID: 0009-0005-8954-0234;

e-mail: kvstorozheva@mail.ru

Storozheva Kseniia Vasilivna - PhD Student of The D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3;

ORCID: 0009-0005-8954-0234;

e-mail: kvstorozheva@mail.ru

Крысанова Анна Александровна - к.м.н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;

ORCID: 0000-0003-4798-1881;

e-mail: krusanova.anna@mail.ru

Krysanova Anna Aleksandrovna, PhD, MD, Senior Researcher of the Experimental Microbiology Group D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3;

ORCID: 0000-0003-4798-1881;

e-mail: krusanova.anna@mail.ru

Будиловская Ольга Викторовна - к.м.н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;

ORCID: 0000-0001-7673-6274;

e-mail: o.budilovskaya@gmail.com

Budilovskaya Ol'ga Viktorovna, PhD, MD, Senior Researcher of the Experimental Microbiology Group D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3;

ORCID: 0000-0001-7673-6274;

e-mail: o.budilovskaya@gmail.com

Хуснутдинова Татьяна Алексеевна - к.м.н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;

ORCID: 0000-0002-2742-2655;

e-mail: husnutdinovat@yandex.ru

Khusnutdinova Tatiana Alekseevna, PhD, MD, Senior Researcher of the Experimental Microbiology Group D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3; ORCID: 0000-0002-2742-2655;

e-mail: husnutdinovat@yandex.ru

Копылова Анастасия Александровна - Аспирант «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;

ORCID: 0000-0002-6387-4878;

e-mail: khripushina_a_a@mail.ru

Kopylova Anastasia Alexandrovna, PhD Student of The D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3;

ORCID: 0000-0002-6387-4878;

e-mail: khripushina_a_a@mail.ru

Тапильская Наталья Игоревна - д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела репродукции «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;

ORCID: 0000-0001-5309-0087;

tapnatalia@mail.ru

Tapilskaya Natalya Igorevna, MD, professor, Leading Researcher of the Reproduction Department The D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3
ORCID: 0000-0001-5309-0087;
tapnatalia@mail.ru

Савичева Алевтина Михайловна, д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, зав. отделом медицинской микробиологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3

ORCID: 0000-0003-3870-5930;

e-mail: savitcheva@mail.ru

Savicheva Alevtina Mihajlovna, MD, Professor, Head of the Department of Medical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3;

ORCID: 0000-0003-3870-5930;

e-mail: savitcheva@mail.ru

Беспалова Олеся Николаевна - д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;

ORCID: 0000-0002-6542-5953;

e-mail: shiggerra@mail.ru

Bespalova Olesya Nikolaevna, MD, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research at the "D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology", 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3;

ORCID: 0000-0002-6542-5953;

e-mail: shiggerra@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОБИОТЫ ЭНДОМЕТРИЯ С
АНТИМИКРОБНЫМИ ПЕПТИДАМИ У ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ
ФОРМАМИ БЕСПЛОДИЯ

INTERACTION OF ENDOMETRIAL MICROBIOTA WITH ANTIMICROBIAL
PEPTIDES IN WOMEN WITH DIFFERENT FORMS OF INFERTILITY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

МИКРОБИОТА ЭНДОМЕТРИЯ И АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ У
ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

ENDOMETRIAL MICROBIOTA AND ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN
WOMEN WITH INFERTILITY

Ключевые слова: дефензины, эндометрий, цитокины, трансформирующий
фактор роста, бесплодие, микробиота.

Keywords: defensins, endometrium, cytokines, transforming growth factor,
infertility, microbiota.

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 16,

количество таблиц – 0,

количество рисунков – 0.

05.11.2024.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Савина В.А., Исакова Э.В., Корсак В.С. Роль факторов роста в терапевтическом эффекте, вызываемом в эндометрии действием плазмы, обогащенной тромбоцитами (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2020;26(5):91–98.	Savina VA, Isakova EV, Korsak VS. The role of growth factors in the therapeutic effect of platelet-rich plasma on the endometrium (review). Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(5):91-98. (In Russ.)	doi.org/10.17116/repro20202605191
2	Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. Front Immunol. 2019;10:2387. Published 2019 Oct 17.		doi:10.3389/fimmu.2019.02387

3	Alves AR, Dias MF, Silvestre M. Endometrial fluid biomarkers and their potential as predictors of successful embryo implantation. Biomedicine (Taipei). 2023;13(3):1-8. Published 2023 Sep 1.		doi:10.37796/2211-8039.1413
4	Borgdorff H., Gautam R., Armstrong S.D., Xia D., Ndayisaba G.F., van Teijlingen N.H., Geijtenbeek T.B., Wastling J.M., van de Wijgert J.H. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier. Mucosal Immunol. 2016;9:621–633.		doi: 10.1038/mi.2015.86

5	Chen P., Chen P., Guo Y., Fang C., Li T. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. <i>Front. Immunol.</i> 2021;12:748447.		doi: 10.3389/fimmu.2021.748447
6	Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U., Marrocchella S., Greco P., Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. <i>Hum. Reprod.</i> 2015;30:323–330		doi: 10.1093/humrep/deu292.

7	Gao X, Louwers YV, Laven JSE, Schoenmakers S. Clinical Relevance of Vaginal and Endometrial Microbiome Investigation in Women with Repeated Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss. <i>Int J Mol Sci.</i> 2024;25(1):622. Published 2024 Jan 3.		doi:10.3390/ijms25010622
8	Hur C, Rehmer J, Flyckt R, Falcone T. Uterine Factor Infertility: A Clinical Review. <i>Clin Obstet Gynecol.</i> 2019;62(2):257-270.		doi:10.1097/GRF.0000000000000448
9	Koedooder R., Mackens S., Budding A., Fares D., Blockeel C., Laven J., Schoenmakers S. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. <i>Hum. Reprod. Update.</i> 2019;25:298–325		doi: 10.1093/humupd/dmy048

10	Lebedeva O.P., Popov V.N., Syromyatnikov M.Y., Starkova N.N., Maslov A.Y., Kozarenko O.N., Gryaznova M.V. Female reproductive tract microbiome and early miscarriages. <i>Apmis</i> . 2023;131:61–76		doi: 10.1111/apm.13288.
11	Lingasamy P, Modhukur V, Mändar R, Salumets A. Exploring Immunome and Microbiome Interplay in Reproductive Health: Current Knowledge, Challenges, and Novel Diagnostic Tools. <i>Semin Reprod Med</i> . 2023;41(5):172-189		doi:10.1055/s-0043-1778017
12	Liu Y., Ko E.Y., Wong K.K., Chen X., Cheung W.C., Law T.S., Chung J.P., Tsui S.K., Li T.C., Chim S.S. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. <i>Fertil. Steril</i> . 2019;112:707–717.e1		doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.015.

13	Moreno, I.; Codoñer, F.M.; Vilella, F.; Valbuena, D.; Martinez-Blanch, J.F.; Jimenez-Almazán, J.; Alonso, R.; Alamá, P.; Remohí, J.; Pellicer, A.; et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 2016, 215, 684–703		doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
14	Moreno I., Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. <i>Fertil. Steril.</i> 2018;110:337–343		doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
15	Mrozikiewicz AE, Ożarowski M, Jędrzejczak P. Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure-A Review. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021;22(18):10082. Published 2021 Sep 18		doi:10.3390/ijms221810082

16	Muraoka A, Suzuki M, Hamaguchi T et al. Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts . Sci Transl Med. 2023;15(700):eadd1531.		doi: 10.1126/scitranslmed.add1531.
17	Noda-Nicolau NM, Silva MC, Bento GFC, et al. Cervicovaginal levels of human beta defensins during bacterial vaginosis. PLoS One. 2021;16(12):e0260753. Published 2021 Dec 2		doi:10.1371/journal.pone.0260753
18	Peterson J, Garges S, et al. NIH HMP Working Group, The NIH Human Microbiome Project. Genome Res. 2009;19(12):2317-2323		doi:10.1101/gr.096651.109
19	Punzón-Jiménez P., Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: A review. J. Assist. Reprod. Genet. 2021;38:1–23		doi: 10.1007/s10815-021-02247-5

20	Robertson SA, Moldenhauer LM, Green ES, Care AS, Hull ML. Immune determinants of endometrial receptivity: a biological perspective. <i>Fertil Steril.</i> 2022;117(6):1107-1120		doi:10.1016/j.fertnstert.2022.04.023
21	Shi Y, Yamada H, Sasagawa Y, Tanimura K, Deguchi M. Uterine endometrium microbiota and pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss. <i>J Reprod Immunol.</i> 2022;152:103653		doi:10.1016/j.jri.2022.103653
22	Schoenmakers S, Laven J. The vaginal microbiome as a tool to predict IVF success. <i>Curr Opin Obstet Gynecol.</i> 2020;32(3):169-178		doi:10.1097/GCO.0000000000000626

23	Tapilskaya NI, Savicheva AM, Shalepo KV, Budilovskaya OV, Gzgzyan AM, Bepalova ON, Khusnutdinova TA, Krysanova AA, Obedkova KV, Safarian GK. Local Immune Biomarker Expression Depending on the Uterine Microbiota in Patients with Idiopathic Infertility. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(8):7572		doi: 10.3390/ijms24087572.
24	Vitale S.G., Ferrari F., Ciebiera M., Zgliczyńska M., Rapisarda A.M.C., Vecchio G.M., Pino A., Angelico G., Knafel A., Riemma G., et al. The Role of Genital Tract Microbiome in Fertility: A Systematic Review. Int. J. Mol. Sci. 2021;23:180.		doi: 10.3390/ijms23010180
25	Zhai YJ, Feng Y, Ma X, Ma F. Defensins: defenders of human reproductive health. Hum Reprod Update. 2023;29(1):126-154		doi:10.1093/humupd/dmac032

26	Zou Y., Liu X., Chen P., Wang Y., Li W., Huang R. The endometrial microbiota profile influenced pregnancy outcomes in patients with repeated implantation failure: A retrospective study. J. Reprod. Immunol. 2023;155:103782		doi: 10.1016/j.jri.2022.103782.
----	---	--	---------------------------------