

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



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

ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

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, IV — 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 бета 1 (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, микробиота.

Адрес для переписки:

Шалепо Кира Валентиновна
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3,
ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта.
Тел.: 8 911 247-41-51.
E-mail: 2474151@mail.ru

Contacts:

Kira V. Shalepo
199034, Russian Federation, St. Petersburg, Mendeleevskaya
line, 3, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and
Reproductiveology named after D.O. Ott.
Phone: +7 911 247-41-51.
E-mail: 2474151@mail.ru

Для цитирования:

Шалепо К.В., Сторожева К.В., Крысанова А.А., Будиловская О.В.,
Хуснутдинова Т.А., Копылова А.А., Тапильская Н.И., Савичева А.М.,
Беспалова О.Н. Взаимодействие микробиоты эндометрия
с антимикробными пептидами у женщин с разными формами
бесплодия // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 1. С. 46–56.
doi: 10.15789/2220-7619-IBE-17808

Citation:

Shalepo K.V., Storozheva K.V., Krysanova A.A., Budilovskaya O.V.,
Khusnutdinova T.A., Kopylova A.A., Tapilskaya N.I., Savicheva A.M.,
Bespalova O.N. Interplay between endometrial microbiota and antimicrobial
peptides in women with different infertility forms // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 1,
pp. 46–56. doi: 10.15789/2220-7619-IBE-17808

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

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).

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

Shalepo K.V., Storozheva K.V., Krysanova A.A., Budilovskaya O.V., Khusnutdinova T.A., Kopylova A.A., Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Bespalova O.N.

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation

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.

Key words: defensins, endometrium, cytokines, transforming growth factor, infertility, microbiota.

Введение

Проект «Микробиом человека» стал крупнейшим исследованием по описанию всех микроорганизмов, населяющих различные биотопы (дыхательные пути, полость рта, кожу, желудочно-кишечный и урогенитальный тракты) у 250 здоровых добровольцев США. Группа была разнообразной по этническому составу и другим демографическим характеристикам [18]. В исследовании была тщательно изучена микробиота влагалища, а полость матки традиционно считалась стерильной. Однако с развитием молекулярных технологий появляется все больше данных о существовании микробиоты эндометрия и ее возможном влиянии на репродуктивную функцию. Недавние исследования показали, что в полости матки сохраняется чрезвычайно низкая микробная популяция и содержится в 10 000 раз меньше бактерий, чем во влагалище. Из-за такой низкой биомассы не существует единого мнения о составе микробиоты эндометрия [7]. Предполагается, что микробиота женских репродуктивных путей играет ключевую роль в местных иммунных реакциях в полости матки, действующих во время беременности [9]. Это может означать, что последствия влияния дисбиотической микробиоты на репродуктивные исходы, возникающие в результате бактериальной инвазии из влагалища в полость матки, могут зависеть от реакции местной иммунной системы. Если иммунная система чрезмерно активна во время бактериальной инвазии, воз-

никает провоспалительное состояние, которое потенциально приводит либо к неудаче имплантации, либо к потере беременности [7]. Однако единого мнения о составе микробиоты эндометрия нет, поэтому ее роль в нормоценозе полости матки все еще остается актуальной темой.

В исследовании Mogeno и соавт. (2016) [13] было отмечено, что в составе микробиоты эндометрия в основном преобладают *Lactobacillus* spp. (> 90%). При доминировании таких бактерий как *Atopobium*, *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Sneathia* и *Streptococcus* у женщин имеют место более низкие показатели имплантации, наступления и пролонгирования беременности, рождения живого ребенка, а также высокая частота выкидышей [7].

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

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

Недавнее исследование показало, что у 141 женщины с повторными неудачами имплантации в 21 образце эндометрия были обнаружены *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, но при этом отсутствовали лактобациллы [26]. Кроме того, распространенность видов *Bacteroides* в эндометрии небеременных женщин была связана с повторными неудачами имплантации [24]. Другое исследование показало, что представители рода *Lactobacillus* при хроническом эндометрите выявляются реже, чем такие микроорганизмы как *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Anaerococcus* и *Dialister* [12]. Известно, что эти микроорганизмы нарушают целостность эндометрия, что может привести к неудачной имплантации [6]. Дисбиоз влагалища и связанные с ним провоспалительные реакции могут повредить эпителиальный барьер шейки матки, что приводит к транслокации бактерий в эндометрий, а это может привести к локальному воспалению, препятствующему развитию беременности [4]. При микробном дисбалансе в эндометрии происходят изменения иммунного ответа и восприимчивость эндометрия снижается и нарушается имплантация эмбриона [5].

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

Эндометрий является важным барьером, основная функция которого заключается в обеспечении защиты и симбиоза между комменсальными микроорганизмами и иммунными факторами. Иммунная система слизистой оболочки полости матки уникальна, поскольку она циклически изменяется в течение менструального цикла в ответ на гормональные стимулы [2]. Иммунная система эндометрия играет решающую роль в репродукции, поскольку она

обеспечивает местную иммунную толерантность к фетальным/отцовским антигенам, инвазии трофобласта и ремоделированию сосудов, таким образом играя фундаментальную роль в имплантации и наступлении беременности [2]. Динамическое взаимодействие между микробиомом и иммунными факторами репродуктивной системы это сложная и быстро развивающаяся область исследований, открывающая огромные возможности для развития репродуктивной медицины. Эти взаимоотношения факторов иммунитета и микробиома влияют на врожденные и адаптивные иммунные реакции, тем самым способствуя возникновению и прогрессированию репродуктивных нарушений. Однако механизмы, управляющие этими взаимодействиями, остаются неуловимыми и требуют инновационных подходов для лучшего понимания процесса имплантации. Строение и правильная функция эндометрия необходимы для имплантации эмбриона, развития беременности и родов. Это результат действия многих факторов — анатомического и гистологического строения, гормональных эффектов и сигнальных путей на молекулярно-генетическом уровне. Имплантация эмбриона, вероятно, является одним из самых сложных процессов из-за сложной регуляции комбинированных медиаторов, таких как цитокины, липиды, молекулы адгезии и факторы роста. Чтобы обеспечить имплантацию, ткань эндометрия претерпевает морфологические изменения во время среднесекреторной фазы менструального цикла, также известной как имплантационное окно. Рецептивность эндометрия является ключом к имплантации эмбриона, и в этом конкретном контексте фундаментальную роль играют иммунологическая толерантность к антигенам плода и строго регулируемая экспрессия медиаторов воспаления.

Антимикробные молекулы, вырабатываемые в слизистой оболочке женских репродуктивных путей, находятся под значительным влиянием эстрогенов, которые по-разному действуют в верхних и нижних репродуктивных путях. Высокие уровни эстрогена, характерные для предовуляторного периода, увеличивают выработку некоторых антимикробных пептидов, таких как ингибитор секреторной лейкоцитарной пептидазы (SLPI), дефензин 1–2 (HBD 1–2) и элафин из эндометрия, но подавляет секрецию провоспалительных цитокинов, включая TNF α , макрофагальный воспалительный белок 3 α (MIP3 α , CCL20), IL-1 β , IL-6 и IL-8 из эпителиальных клеток матки [2]. Дефензины представляют собой катионные антибактериальные и противовирусные пептиды. Помимо прямых антимикробных функций, дефензины обладают иммуномодулирующей активностью и участвуют во многих физиологии-

ческих процессах. Исследования показали, что дефензины широко распространены в женских репродуктивных путях, играя двойную роль: защиты хозяина и защиты фертильности [25].

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

Сигнальные молекулы факторов роста участвуют в ангиогенезе и эмбриональном развитии. Помимо прямого влияния на эндометрий факторы роста выступают в роли «эстромединов», то есть опосредуют эффекты стероидных гормонов. TGF — это мультифункциональный фактор роста, который регулирует клеточный рост, дифференцировку и апоптоз. TGF- β действует посредством усиления или подавления различных сигнальных путей, тем самым поддерживая имплантацию эмбриона; кроме того, TGF- β может усиливать адгезию трофобласта. У фертильных женщин в эндометрии продукция TGF- β выше, чем у женщин с повторными неудачами имплантации в программах ВРТ. Обсуждается роль TGF- β 1 в патогенезе невынашивания беременности. У женщин с неразвивающейся беременностью раннего срока отмечена пониженная экспрессия TGF- β 1 и его рецептора в ворсинах хориона и децидуальной ткани. Кроме того, TGF- β является одним из ключевых регуляторов иммунного ответа. В частности, TGF- β ингибирует натуральные киллеры, индуцирует периферические Т-регуляторные клетки и контролирует развитие нескольких линий Т-хелперов, что играет роль в обеспечении толерантности иммунной системы матери по отношению к полуаллогенному (в донорских программах ВРТ — аллогенному) эмбриону [1].

Факторы роста фибробластов (FGF) участвуют в ангиогенезе путем влияния на пролиферацию, миграцию и созревание эндотелиальных клеток при эмбриональном развитии, стимуляцию роста эндотелиальных клеток и организацию их в трубчатую структуру [1]. Взаимодействие с расположенными на поверхности клеток протеогликанами необходимо для передачи сигнала факторов роста фибробластов. Факторы роста фибробластов играют ключевую роль в процессах пролиферации и дифференцировки широкого спектра клеток и тканей с большим набором эффектов; чаще всего они являются митогенами, но также оказывают регуляторное, структурное и эндокрин-

ное воздействие. Успех имплантации эмбриона зависит от скоординированного развития сосудов и последующего поддержания границы между маткой и эмбрионом, чтобы обеспечить его адекватное питание.

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

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

Материалы и методы

В исследовании приняла участие 181 женщина репродуктивного возраста, из них было 165 женщин с бесплодием различного генеза (эти женщины составили I основную группу) и 16 условно здоровых женщин, являющихся донорами ооцитов (составили II группу сравнения). На основании анамнестических данных I группа была разделена на три подгруппы: IA — женщины с внутриматочными синехиями в анамнезе ($n = 12$), IB — женщины с полипэктомией в анамнезе ($n = 17$), IB — женщины с прочими формами бесплодия ($n = 136$). Все пациентки дали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

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

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

Микробиоту эндометрия исследовали с использованием метода амплификации нуклеи-

новых кислот, сигнальные молекулы иммунного ответа определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Молекулярно-генетическое исследование микробиоты эндометрия. Для выделения ДНК использовали комплект реагентов «ДНК-сорб-АМ» (ООО «НекстБио», Москва, Россия), для постановки реакции использовали детектирующие амплификаторы «DT-96» и «DTprime» (ООО «ДНК-Технология», Россия).

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

Иммуноферментный анализ определения сигнальных молекул иммунного ответа. Сигнальные молекулы иммунного ответа — дефензин (DEFa1), фактор роста фибробластов 2 (FGF2), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1) в эндометрии определяли с использованием метода иммуноферментного анализа (ELISA, ИФА) согласно инструкции к реактивам фирмы «Cloud-Clone Corporation» (Техас, США; производство Ухань, КНР). Ткань эндометрия отмывали охлажденным фосфатно-солевым буфером от крови, далее измельчали с помощью стеклянного гомогенизатора на льду. Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком до осветления. Образцы центрифугировали в течение 15 мин при скорости 1000g, после чего их аликвотировали и хранили при температуре -80°C. Перед проведением ИФА образцы размораживали. Дополнительно для определения TGF-β1 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 стандар-

тов отмечали по оси Y, а значения оптической плотности — по оси X. Минимальная определяемая концентрация DEFa1 была 0,125 нг/мл, для FGF2 — 5,5 пг/мл, для TGF-β1 — 5,7 пг/мл (согласно инструкции к тесту).

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

Результаты

При анализе микробиоты эндометрия установлено, что чаще всего выявлялись микроорганизмы рода *Lactobacillus*, что характерно для физиологического микробиоценоза. У пациенток I группы лактобациллы встречались с частотой 64,2%, а во II группе в 19% случаев, различие статистически значимо ($p < 0,001$). Среди женщин с бесплодием частота выявления *Gardnerella vaginalis* была одинаковой с частотой их обнаружения в группе доноров ооцитов, *Atopobium vaginae* выявлялась с частотой 8% в основной группе и не выявлялась в группе сравнения. Та же картина наблюдалась относительно других микроорганизмов, таких как *Enterobacteriaceae*, *Lachnobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. В основной группе эти микроорганизмы были выявлены в единичных случаях, а в группе сравнения не были обнаружены ни в одном случае. Эти данные представлены на рисунке.

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

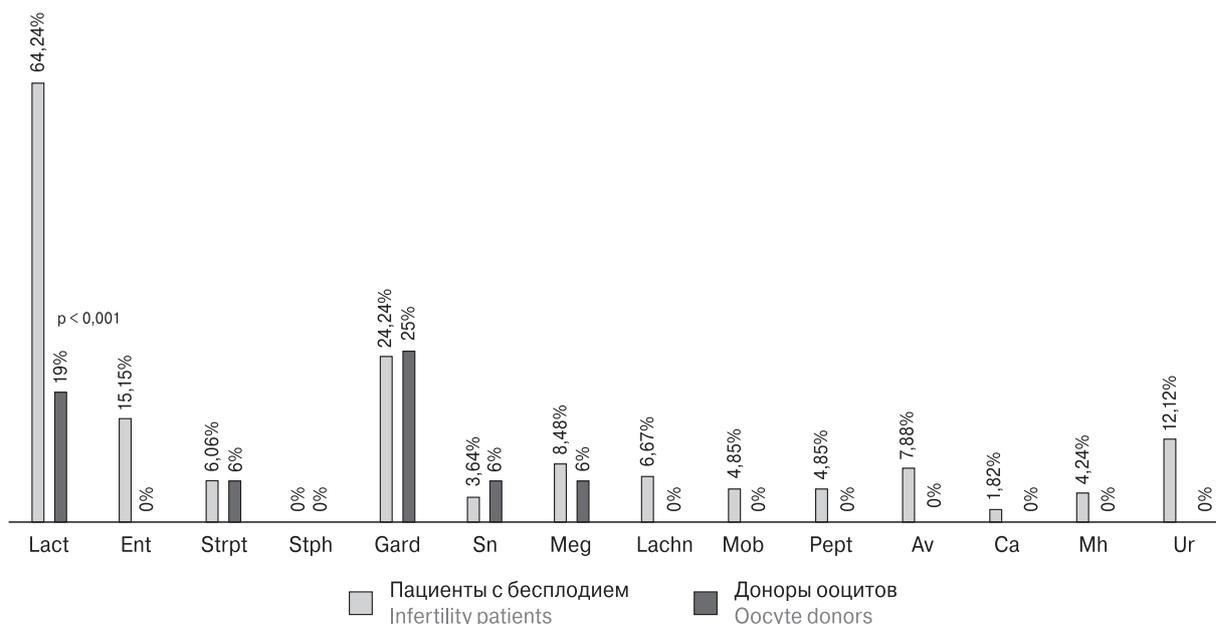


Рисунок. Частота обнаружения отдельных групп микроорганизмов в полости матки у женщин I и II групп

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

Примечание/Note. Lact — *Lactobacillus* spp.; Ent — *Enterobacteriaceae*; Strpt — *Streptococcus* spp.; Sph — *Staphylococcus* spp.; Gard — *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp.; Eub — *Eubacterium* spp.; Sn — *Snethia* 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.

Таблица 1. Концентрация DEFa1, TGF- β 1, FGF2 в эндометрии женщин сравниваемых групп

Table 1. Concentration of DEFa1, TGF- β 1, FGF2 in the endometrium of women in the compared groups

Факторы локального иммунитета Local immunity factors	Основная группа Main group	Группа сравнения Control group	U	W	Z	p
	Синехии (IA) Synechiae (IA)	Доноры ооцитов Oocyte donors				
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) Polypectomy (IB)	Доноры ооцитов Oocyte donors				
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 (IC) Others (IC)	Доноры ооцитов Oocyte donors				
FGF2	19,037 [14,66; 25,41]	18,6145 [15,1675; 19,625]	637.500	757.500	-0.533	p > 0,05
TGF-β1	5,42 [3,079; 8,65]	7,56 [4,8725; 10,28]	555.000	4926.000	-1.619	p > 0,05
DEFa1	0,888 [0,646; 1,179]	0,615 [0,49275; 0,66125]	343.000	479.000	-3.434	p < 0,001
	Все пациентки с бесплодием (I) All infertility patients (I)	Доноры ооцитов Oocyte donors				
FGF2	19,335 [14,8005; 31,741]	18,6145 [15,1675; 19,625]	801.500	937.500	-0.833	p > 0,05
TGF-β1	5,335 [2,93; 8,519]	7,56 [4,8725; 10,28]	668.000	7338.000	-1.771	p > 0,05
DEFa1	0,927 [0,6565; 1,1925]	0,615 [0,49275; 0,66125]	377.000	513.000	-3.817	p < 0,001

Таблица 2. Концентрация DEFa1, TGF-β1, FGF2 у всех пациенток с бесплодием в зависимости от выявления микроорганизмов в полости матки (критерий Mann–Whitney U)

Table 2. Concentration of DEFa1, TGF-β1, FGF2 in all patients with infertility depending on the detection of microorganisms in the uterine cavity (Mann–Whitney U criterion)

Факторы локального иммунитета Local immunity factors	Сравниваемые микроорганизмы Compared microorganisms	Сравниваемые микроорганизмы Compared microorganisms	U	W	Z	p
	A. vaginae обнаружены <i>A. vaginae</i> were detected (17,39%)	A. vaginae не обнаружены <i>A. vaginae</i> were not detected (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-β1	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
	G. vaginalis обнаружены <i>G. vaginalis</i> were detected (25,22%)	G. vaginalis не обнаружены <i>G. vaginalis</i> were not detected (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
	Peptostreptococcus spp. обнаружены <i>Peptostreptococcus</i> spp. were detected (9,57%)	Peptostreptococcus spp. не обнаружены <i>Peptostreptococcus</i> spp. were not detected (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
	Ureaplasma spp. обнаружены <i>Ureaplasma</i> spp. were detected (11,30%)	Ureaplasma spp. не обнаружены <i>Ureaplasma</i> spp. were not detected (88,70%)				
FGF2	18,5 [16,25; 20,3]	19,3675 [14,78025; 33,1315]	555.500	646.500	-0.950	p > 0,05
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
	Lactobacillus spp. обнаружены <i>Lactobacillus</i> spp. were detected (60,00%)	Lactobacillus spp. не обнаружены <i>Lactobacillus</i> spp. were not detected (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
	A. vaginae обнаружены, Lactobacillus spp. обнаружены <i>A. vaginae</i> were detected, <i>Lactobacillus</i> spp. were detected (75,00%)	A. vaginae обнаружены, Lactobacillus spp. не обнаружены <i>A. vaginae</i> were detected, <i>Lactobacillus</i> spp. were not detected (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

Мы провели сравнительный анализ определения концентрации DEFa1, TGF- β 1, FGF2 в эндометрии в основной группе с учетом возможной причины бесплодия и в группе сравнения. Эти данные представлены в табл. 1.

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

В отличие от других групп пациенток, в подгруппе IB (с полипэктомией в анамнезе) в эндометрии было отмечено достоверное снижение концентрации TGF- β 1 в основной группе в сочетании с повышением концентрации FGF2, DEFa1.

Кроме всего прочего, мы сравнили экспрессию сигнальных молекул иммунного ответа в эндометрии в зависимости от выявленных доминирующих микроорганизмов. Так, при выявлении *Atopobium vaginae* в полости матки у женщин с бесплодием отмечено достоверное повышение концентрации DEFa1. При исследовании отделяемого полости матки на экспрессию FGF2, TGF- β 1, DEFa1, у пациенток с бесплодием были получены следующие результаты: достоверное повышение концентрации DEFa1 при выявлении *Atopobium vaginae* в полости матки ($p < 0,001$); достоверные различия концентрации DEFa1 в зависимости от наличия *Lactobacillus* spp. в полости матки ($p < 0,005$).

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

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

Таким образом, нами показано, что микроорганизмы в полости матки коррелируют с уровнем цитокинов и противомикробных пептидов. Состав микробиоты эндометрия с разнообразием микроорганизмов и отсутствием *Lactobacillus* может спровоцировать воспаление, затруднить восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона и привести к развитию различной патологии в эндометрии. Наличие лактобацилл является положительным предиктором наступления беременности. Факторы роста пока-

зали статистически значимые различия только в подгруппе у пациенток с полипэктомией в анамнезе.

Обсуждение

Механизмы взаимодействия между иммунными факторами и микробиомом в эндометрии — сложная и быстро развивающаяся область исследований. Исследования взаимоотношений между иммунитетом и микробиомом открывают огромные возможности для развития репродуктивной медицины. Врожденные и адаптивные иммунные реакции на микробиом влияют на возникновение и прогрессирование репродуктивных нарушений. Однако механизмы, управляющие этими взаимодействиями, остаются неизвестными и требуют инновационных подходов. Известно, что микробиота эндометрия имеет меньшую биомассу и разнообразие, чем влагалище. Дисбаланс микробиоты эндометрия может вызывать повторные неудачи имплантации, невынашивание беременности, эндометриоз, эндометрит, полипы эндометрия, гиперплазию и рак эндометрия [11].

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

Другое проспективное исследование показало относительное доминирование видов уреа-

плазм в ткани эндометрия как независимый фактор риска последующего выкидыша после переноса эмбрионов с эуплоидным кариотипом [21]. По нашим данным у пациенток с бесплодием во всех подгруппах в эндометрии обнаружены *Ureaplasma spp.*

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

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) регулирует экспрессию четырех белков в эндометрии человека, а именно: IL-11, CXCL10, GM-CSF и FGF2. Экспрессия FGF2 в эндометрии человека *in vivo* увеличивается во время секреторной фазы менструального цикла и остается высокой в течение первого триместра беременности. FGF2 обеспечивает адгезию трофэктодермы к внутренней клеточной массе (ICM) и коллагену типа IV. Полипы эндометрия представляют собой aberrантные разрастания, состоящие из желез, стромы и кровеносных сосудов с сосудистым центром, распространяющиеся в полость матки. Их размер варьируется от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров [8]. По данным проведенного нами исследования, у пациенток с полипэктомией в анамнезе (ИБ) и у женщин группы сравнения были получены достоверное снижение концентрации TGF- β 1 в сочетании с повышением концентрации FGF2, DEFa1. Регуляторные Т-клетки оказывают мощные

противовоспалительные, иммуносупрессивные и сосудорегуляторные функции, необходимые для наступления беременности. За счет высвобождения цитокинов, включая TGF- β происходит корреляция воспаления и поддержания гомеостаза [20].

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

Недавние исследования показали, что уровень FGF2 в лаваже маточной жидкости фертильных и бесплодных женщин не различался [3]. Это подтверждается и нашим исследованием, однако в подгруппе с полипэктомией в анамнезе мы видим повышение содержания FGF2, что, возможно, связано с присутствием кровеносных сосудов в полипах. В группе женщин с бесплодием нами выявлено небольшое повышение FGF2 и понижение TGF- β 1, но это статистически не значимо. Статистически значимое повышение ($p < 0,001$) у женщин с идиопатическим бесплодием по сравнению с фертильными пациентками отмечено только для DEFa1.

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

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

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

Заключение

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

Взаимодействие микробиома и иммуннома в полости матки представляет собой сложную систему и влияет на врожденные и адаптивные иммунные реакции, тем самым способствуя возникновению и прогрессированию репродуктивных расстройств. Это многообещающая область исследований со значительным потенциалом для репродуктивной медицины.

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

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

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

Список литературы/References

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. Т. 26, № 5. С. 91–98. [Savina V.A., Isakova E.V., Korsak V.S. The role of growth factors in the therapeutic effect of platelet-rich plasma on the endometrium (review) *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*, 2020, vol. 26, no. 5, pp. 91–98. (In Russ.)] doi: 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, no. 10: 2387. doi: 10.3389/fimmu.2019.02387
3. Alves A.R., Dias M.F., Silvestre M. Endometrial fluid biomarkers and their potential as predictors of successful embryo implantation. *Biomedicine (Taipei)*. 2023, vol. 13, no. 3, pp. 1–8. 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, vol. 9, pp. 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. *Front. Immunol.*, 2021, no. 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. *Hum. Reprod.*, 2015, vol. 30, pp. 323–330. doi: 10.1093/humrep/deu292
7. Gao X., Louwers Y.V., Laven J.S.E., Schoenmakers S. Clinical relevance of vaginal and endometrial microbiome investigation in women with repeated implantation failure and recurrent pregnancy loss. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25, no. 1: 622. doi: 10.3390/ijms25010622
8. Hur C., Rehmer J., Flyckt R., Falcone T. Uterine factor infertility: a clinical review. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2019, vol. 62, no. 2, pp. 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. *Hum. Reprod. Update*. 2019, vol. 25, pp. 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. *Apmis*. 2023, vol. 131, pp. 61–76. doi: 10.1111/apm.13288
11. Lingasamy P., Modhukur V., Māndar R., Salumets A. Exploring immunome and microbiome interplay in reproductive health: current knowledge, challenges, and novel diagnostic tools. *Semin. Reprod. Med.*, 2023, vol. 41, no. 5, pp. 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. *Fertil. Steril.*, 2019, vol. 112, pp. 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., Ramon D., Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 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. *Fertil. Steril.*, 2018, vol. 110, pp. 337–343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
15. Mrozikiewicz A.E., Ożarowski M., Jędrzejczak P. Biomolecular markers of recurrent implantation failure—a review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 18: 10082. doi: 10.3390/ijms221810082
16. Muraoka A., Suzuki M., Hamaguchi T., Watanabe S., Iijima K., Murofushi Y., Shinjo K., Osuka S., Hariyama Y., Ito M., Ohno K., Kiyono T., Kyo S., Iwase A., Kikkawa F., Kajiyama H., Kondo Y. Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts. *Sci. Transl. Med.*, 2023, vol. 15, no. 700: eadd1531. doi: 10.1126/scitranslmed.add1531

17. Noda-Nicolau N.M., Silva M.C., Bento G.F.C., Ferreira J.S.B., Novak J., Morales J.A.P., Tronco J.A., Bolpetti A.N., Pinto G.V.S., Poletini J., Marconi C., Silva M.G.D. Cervicovaginal levels of human beta defensins during bacterial vaginosis. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 12: e0260753. doi: 10.1371/journal.pone.0260753
18. Peterson J., Garges S., Giovanni M., McInnes P., Wang L., Schloss J.A., Bonazzi V., McEwen J.E., Wetterstrand K.A., Deal C., Baker C.C., Di Francesco V., Howcroft T.K., Karp R.W., Lunsford R.D., Wellington C.R., Belachew T., Wright M., Giblin C., David H., Mills M., Salomon R., Mullins C., Akolkar B., Begg L., Davis C., Grandison L., Humble M., Khalsa J., Little A.R., Peavy H., Pontzer C., Portnoy M., Sayre M.H., Starke-Reed P., Zakhari S., Read J., Watson B., Guyer M., NIH HMP Working Group. The NIH human microbiome project. *Genome Res.*, 2009, vol. 19, no. 12, pp. 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, vol. 38, pp. 1–23. doi: 10.1007/s10815-021-02247-5
20. Robertson S.A., Moldenhauer L.M., Green E.S., Care A.S., Hull M.L. Immune determinants of endometrial receptivity: a biological perspective. *Fertil. Steril.*, 2022, vol. 117, no. 6, pp. 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. *J. Reprod. Immunol.*, 2022, no. 152: 103653. doi: 10.1016/j.jri.2022.103653
22. Schoenmakers S., Laven J. The vaginal microbiome as a tool to predict IVF success. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2020, vol. 32, no. 3, pp. 169–178. doi: 10.1097/GCO.0000000000000626
23. Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Shalepo K.V., Budilovskaya O.V., Gzgzyan A.M., Bepalova O.N., Khusnutdinova T.A., Krysanova A.A., Obedkova K.V., Safarian G.K. Local immune biomarker expression depending on the uterine microbiota in patients with idiopathic infertility. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, no. 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., De Franciscis P., Cianci S. The role of genital tract microbiome in fertility: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 23, no. 1: 180. doi: 10.3390/ijms23010180
25. Zhai Y.J., Feng Y., Ma X., Ma F. Defensins: defenders of human reproductive health. *Hum. Reprod. Update*, 2023, vol. 29, no. 1, pp. 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, no. 155: 103782. doi: 10.1016/j.jri.2022.103782

Авторы:

Шалепо К.В., к.б.н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

Сторожева К.В., аспирант ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

Крысанова А.А., к.м.н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

Будилловская О.В., к.м.н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

Хуснутдинова Т.А., к.м.н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

Копылова А.А., аспирант ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

Тапильская Н.И., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела репродукции ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

Савичева А.М., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. отделом медицинской микробиологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

Беспалова О.Н., д.м.н., зам. директора по научной работе ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Shalepo K.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Experimental Microbiology Group, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation;

Storozheva K.V., PhD Student, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation;

Krysanova A.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Experimental Microbiology Group, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation;

Budilovskaya O.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Experimental Microbiology Group, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation;

Khusnutdinova T.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Experimental Microbiology Group, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation;

Kopylova A.A., PhD Student, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation;

Tapilskaya N.I., DSc (Medicine), Professor, Leading Researcher, Reproduction Department, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation;

Savicheva A.M., DSc (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Medical Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation;

Bepalova O.N., DSc (Medicine), Deputy Director for Scientific Work, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation.