

Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

М.Р. Оразов^{✉1}, В.Е. Радзинский¹, С.В. Волкова¹, М.Б. Хамошина¹, Л.М. Михалева², М.З. Абитова¹, В.Б. Шустова³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия;

³ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic» («МедИнСервис»), Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

В статье освещены современные представления о роли эндометрия в генезе репродуктивных неудач. Отмечено принципиально важное место хронического эндометрита в структуре эндометриального фактора бесплодия при эндометриозе. Учитывая частую ассоциацию хронического эндометрита и эндометриоза, выявлены общие черты этих заболеваний. Дана характеристика микробиоты эндометрия при бесплодии, хроническом эндометрите и эндометриозе. Крайне важным направлением научного поиска является именно взаимодействие между микробиотой эндометрия и его иммунитетом, а не просто подтверждение присутствия микроорганизмов в эндометрии. Описаны современные аспекты этиологии и патогенеза хронического эндометрита и эндометриоза. Основными патогенетическими детерминантами хронического эндометрита являются срыв механизмов адаптации к постоянному воздействию микробов и, как следствие этого, снижение и неполноценность иммунного ответа и развитие аутоиммунных реакций. Современная парадигма развития и прогрессирования эндометриоза предусматривает наличие бактериальной контаминации эндометрия и брюшной полости, что, в свою очередь, становится триггером генетически-эпигенетических модификаций клеток, запуская разные каскады, лежащие в основе нарушений репродуктивной функции. Освещена патогенетически значимая взаимосвязь хронического эндометрита и эндометриоза. Выявлено, что хронический эндометрит может быть как причиной, так и следствием эндометриоза. Описаны нарушения рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите, ассоциированном с эндометриозом, их значение в реализации эндометриального бесплодия. Отмечена важная роль микробиома в формировании репродуктивных нарушений.

Ключевые слова: хронический эндометрит, эндометриоз, микробиота эндометрия, рецептивность эндометрия.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В. и др. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Гинекология. 2020; 22 (3): 15–20. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200174

Review

Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility

Mekan R. Orazov^{✉1}, Victor E. Radzinsky¹, Snezhana V. Volkova¹, Marina B. Khamoshina¹, Lyudmila M. Mikhaleva², Marianna Z. Abitova¹, Victoria B. Shustova³

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

³MedInService – Center for Reproduction and Genetics “Nova Clinic” (“MedInService”), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

The article highlights modern ideas about the role of the endometrium in the genesis of reproductive failures. A crucial place of chronic endometritis in the structure of the endometrial infertility factor in endometriosis is noted. Given the frequent association of chronic endometritis and endometriosis, common features of these diseases have been identified. The characteristic of endometrial microbiota in infertility, chronic endometritis and endometriosis is given. An extremely important area of scientific research is precisely the interaction between the microbiota of the endometrium and its immunity, and not just the confirmation of the presence of microorganisms in the endometrium. The modern aspects of the etiology and pathogenesis of chronic endometritis and endometriosis are described. The main pathogenetic determinants of chronic endometritis are the failure of adaptation mechanisms to the constant effects of microbes and, as a consequence, the decrease and inferiority of the immune response and the development of autoimmune reactions. The modern paradigm for the development and progression of endometriosis involves the presence of bacterial contamination of the endometrium and the abdominal cavity, which in turn becomes a trigger for genetically-epigenetic modifications of cells, launching different cascades that underlie reproductive function disorders. The pathogenetically significant relationship between chronic endometritis and endometriosis is highlighted. It was revealed that chronic endometritis can be both a cause and a consequence of endometriosis. Disorders of the endometrial receptivity in chronic endometritis associated with endometriosis, their importance in the implementation of endometrial infertility are described. The important role of the microbiome in the formation of reproductive disorders is noted.

Key words: chronic endometritis, endometriosis, endometrial microbiota, endometrial receptivity.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Volkova S.V. et al. Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility. Gynecology. 2020; 22 (3): 15–20. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200174

Огромное значение для реализации фертильности и успешной имплантации имеет удивительная ткань женского организма – эндометрий. Хроническое воспаление эндометрия, приводящее к изменению его закономерной циклической трансформации и рецептивности (особого морфофункционального состояния, возможного только в определенный период времени и столь необходимого для успешной имплантации), в настоящее время подпадает под дефиницию хронического эндометрита (ХЭ).

В качестве причины бесплодия и репродуктивных неудач в свете современных представлений ХЭ прочно занимает лидирующие позиции [1]. Так, по оценкам F. Kimura и соавт. (2019 г.), у женщин с бесплодием частота выявления ХЭ составляет 2,8–56,8%, у пациенток с повторными неудачами

имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий – 14–67,5%, а при привычном невынашивании беременности – 9,3–67,6% [2]. Эти данные подтверждают принципиально важное место ХЭ в структуре эндометриального фактора infertility.

В последнее время в научной литературе уделяется пристальное внимание особенностям состояния эндометрия при эндометриозе и ассоциированной с ним infertility [3]. По данным ряда авторитетных работ эндометрий действительно имеет особые характеристики, которые затрагивают преимущественно его функциональный паттерн. В большей степени отмечаются нарушения регуляции гормональных, молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов, участвующих в реализации рецептивности эндометрия [4–6].

Интригующим аспектом этиологии, патогенеза и репродуктивных исходов является возможная взаимосвязь между ХЭ и эндометриозом, которая, к сожалению, мало освещена в научной литературе, но ее поиск представляет особый интерес.

Небезызвестна высокая корреляция эндометриоза с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ). Так, в масштабном ретроспективном исследовании F. Tai и соавт. (2018 г.) с участием 141 460 пациентов было подтверждено, что риск развития эндометриоза у пациентов с ВЗОМТ повышен в 3 раза [7]. По данным А. Takebayashi и соавт. (2014 г.) ХЭ был ассоциирован с эндометриозом в 53% наблюдений, но корреляций между степенью тяжести и формой эндометриоза с наличием ХЭ выявлено не было [8]. E. Cicinelli и соавт. (2017 г.) опубликовали данные о том, что ХЭ у женщин с эндометриозом наблюдается в 2,7 раза чаще, что составляет примерно 40% [9]. В многочисленных работах Г.Х. Толибовой, посвященных исследованию состояния эндометрия при различных гинекологических заболеваниях, отмечена выраженная связь между ХЭ и эндометриозом (84%) [10]. Таким образом, ХЭ в большой степени обуславливает высокую частоту репродуктивных неудач у пациенток с эндометриальным фактором эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Частая ассоциация ХЭ с эндометриозом заставляет задуматься об общности причинных факторов и механизмов развития как самих заболеваний, так и нарушений фертильности на эндометриальном уровне. При ХЭ отмечено изменение эндо-миотриальной перистальтики, что способствует более активному менструальному рефлюксу крови в брюшную полость [11]. Эндометриоз же известен наличием иммунной дисфункции. Логично предположить, что ХЭ можно рассматривать как сопутствующий фактор в развитии эндометриоза и имплантационных нарушений, а эндометриоз – как фактор, усугубляющий и поддерживающий эти изменения.

Действительно, ХЭ и эндометриоз имеют общие черты: оба являются хроническими воспалительными заболеваниями, в патогенезе которых отчетливо прослеживается изменение иммунного статуса, оба часто сочетаются с ВЗОМТ, оба имеют сходные клинические проявления (нарушения менструальной и репродуктивной функции, хроническая тазовая боль). И тот, и другой отличаются особым микробиологическим составом эндометрия и негативно влияют на рецептивность эндометрия, являясь активными участниками в реализации эндометриального фактора бесплодия.

Микробиота эндометрия при бесплодии

Учитывая не так давно разрушенную догму о стерильности полости матки, роль микробиоты в генезе репродуктивных нарушений, обусловленных болезнями эндометрия, приобрела колоссальное значение [12]. С. Mitchell и соавт. (2014 г.), проведя исследование методом качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) эндометрия у женщин без какой-либо клинической симптоматики, перенесших гистерэктомию, выявили бактерии в 95% образцов, а также продемонстрировали, что эндометриальная и вагинальная микробиота не идентичны [13].

Во многих исследованиях отмечено, что патологическая микробиологическая картина эндометрия широко распространена при бесплодии, повторных неудачных попытках имплантации при вспомогательных репродуктивных технологиях, невынашивании беременности, а также ассоциирована с акушерскими осложнениями [14].

I. Moreno и соавт. (2018 г.) убедительно показали, что существование бактерий рода *Lactobacillus* в эндометрии коррелирует с негативным влиянием на репродуктивную функцию. У женщин, имеющих неудачные попытки имплантации после переноса эмбрионов, наблюдалось доминирование *Enterobacteriaceae* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* и грамотрицательных бактерий на фоне снижения лактобацилл. С целью прогнозирования успешности имплантации авторы предложили использо-

вать следующие понятия: доминирующая лактобациллярная флора эндометрия (соответствует содержанию *Lactobacillus* spp. более 90% в исследуемом образце), которая не противодействует успешной имплантации, и не доминирующая лактобациллярная флора (*Lactobacillus* spp. составляют менее 90% всей микробной массы), которая предрасполагает к неудачам преодоления бесплодия [15]. К. Куono и соавт. (2018 г.), исследуя микробиологический состав эндометрия бесплодной когорты японских женщин, подтвердили вышеописанные данные, выявив значительное смещение микрофлоры в сторону нелактобациллярной [16].

Таким образом, изменение микробиоты эндометрия влияет на репродуктивные исходы и должно рассматриваться как важная причина нарушений его рецептивности, а значит, и имплантации.

Микробиота эндометрия при ХЭ

Наиболее ярким примером заболевания, вызванного измененной микробиотой эндометрия, является ХЭ. Микробная этиология ХЭ признается не всеми учеными, но, на наш взгляд, это не совсем обосновано в связи с широкими возможностями современных технологий. Разработка уникальных методов молекулярно-генетической диагностики подарила исследователям инструмент, способный идентифицировать даже низкую биомассу в исследуемом материале на основании анализа метагенома (набора генов всех микроорганизмов, находящихся в образце), что послужило основой для выявления большего количества микробов.

Считается, что возникающие при ХЭ признаки длительного воспаления – отек, повышение плотности стромальных клеток, диссоциированное созревание эпителиального и стромального компонентов, наличие инфильтратов плазматических клеток в строме ассоциированы с колонизацией разнообразных бактерий, наиболее часто из которых при микробиологическом исследовании выявляются *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Mycoplasma* и *Ureaplasma* spp., *Candida* spp., *Staphylococcus* spp. [17, 18]. Важно отметить, что стандартные методы микробиологической диагностики в полной мере не позволяют отчетливо судить о действительной колонизации эндометрия ввиду их несовершенства.

Для выявления этиологически значимого фактора ХЭ с целью получения более ценного и высокоинформативного результата Y. Liu и соавт. (2019 г.) провели хорошо спланированное исследование и получили результаты с высокой степенью доказательности. Так, у 130 женщин с бесплодием в период предполагаемого «окна имплантации» (на 7-й день после пика лютеинизирующего гормона) была произведена биопсия эндометрия с последующим определением иммуногистохимического маркера ХЭ (CD138) и плотности плазматических клеток (ППК). Если ППК превышала 5,15 клеток на 10 мм², выставляли диагноз ХЭ. Учитывая такой строгий подход к диагностике, он был обнаружен лишь у 12 женщин из 130, что составило 9% от исследуемой группы; остальные составили группу контроля. Далее проводили секвенирование 16S рибосомальной РНК (16S рРНК – это тип рРНК, образующих основу рибосом прокариот) с целью количественного и качественного определения видового состава микроорганизмов в исследуемых образцах. Было выявлено, что при ХЭ микробиологическую картину эндометрия определяют 18 бактериальных таксонов. После квантификации (сведения качественных характеристик к количественным) более распространенными оказались бактерии рода *Dialister*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Gardnerella* и *Anaerococcus*. Кроме этого, была выявлена отрицательная корреляция наличия этих бактерий с количеством лактобацилл, что подтверждает срыв защитных механизмов, которые в норме обеспечивают последние [19]. Но есть и контраверсионные исследования, заявляющие об обратном. Так R. Wang (2016 г.) и соавт. обнаружили большее количество лактобацилл у

пациентов с полипами эндометрия (38,6%) и ХЭ (33,2%) по сравнению со здоровой когортой (6,2%) [20].

Таким образом, сегодня крайне важным направлением научного поиска становится уже патогенетически значимое взаимодействие между микробиотой эндометрия и его иммунитетом, а не просто подтверждение присутствия микроорганизмов в эндометрии.

Современные аспекты этиологии и патогенеза ХЭ

Многие исследователи считают, что триггером нарушений, вызванных ХЭ, выступает инфекционный агент, который представлен бактериями (как условно-патогенными, так и абсолютными патогенами) и вирусами, а более часто – их ассоциациями. В большинстве наблюдений имеет место первичный характер инфицирования, когда микроб, попадая в полость матки, внедряется в эндометрий, и затем развивается реакция воспаления. Вторичный ХЭ возникает лишь не более чем у 5% пациенток, когда инфекция попадает с током крови и лимфы из отдаленных очагов в организме [21]. Например, гингивит, ослабляющий барьерные механизмы слизистой полости рта, способен запустить гематогенное распространение бактерий по организму [22]. Поэтому санация хронических очагов инфекции – превентивная мера поддержания как общесоматического, так и репродуктивного здоровья.

В нормальном эндометрии В-лимфоциты составляют менее 1% популяции лейкоцитов, располагаясь в базальном слое. При ХЭ популяция В-лимфоцитов распространена как в функциональном, так и в базальном слоях эндометрия [23]. Кроме того, во время секреторной фазы менструального цикла при ХЭ отмечается аномальный состав лейкоцитов, заключающийся в увеличении доли Т-лимфоцитов [24].

Последние данные свидетельствуют о том, что липополисахарид, полученный из *E. coli*, способен индуцировать *in vitro* экспрессию Е-селектина в качестве адгезина, который способствует прохождению В-клеток к эндотелию микрососудистой системы эндометрия [25]. В свою очередь Е-селектин способствует экспрессии хемоаттрактанта CXCL13, активируя молекулы адгезии В-клеток и экспрессию CXCL1 на уровне желез эндометрия [26]. Хемокины, к которым относятся CXCL13 и CXCL1, стимулируют передвижение лейкоцитов и регулируют их миграцию из крови в ткани. В такой микросреде эндометрия грамотрицательные бактерии вызывают аномальный иммунный ответ с миграцией циркулирующих В-лимфоцитов в строму. Плазмозиты стромы начинают экспрессировать множество иммуноглобулинов – Ig (IgM, IgA1, IgA1, IgG1 и IgG2), избыток которых отрицательно влияет на имплантацию эмбриона [27].

C. Di Pietro и соавт. (2013 г.) обнаружили aberrантную экспрессию некоторых генов в эндометрии женщин с ХЭ. Было отмечено повышение экспрессии генов инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок-1 (IGFBP1), В-клеточной CLL/лимфомы-2 (BCL2) и BCL2-ассоциированного белка X (BAX). Подавление экспрессии было показано для генов IL11, хемокина (CC MOTIF), лиганда 4 (CCL4), инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1) и каспазы-8 (CASP8) [28]. Увеличение экспрессии IGFBP1 и снижение IGF1 при ХЭ способствует нарушению процесса децидуализации, являясь неблагоприятным условием для имплантации и последующего развития эмбриона [29].

Наряду со снижением продукции IL-11 эпителиальными и стромальными клетками эндометрия более низкая активность CCL4 приводит к уменьшению процессов рекрутирования NK-клеток и макрофагов, что в совокупности нарушает инвазию трофобласта, вызывая имплантационную несостоятельность [30]. Кроме того, подавление BCL2 и CASP8, связанное с повышением регуляции BAX, вызывает резистентность клеток эндометрия к апоптозу и нарушает правильный процесс имплантации [31].

Из этого следует, что именно микробная агрессия вызывает стимуляцию aberrантной экспрессии генов, ответ-

ственных за процесс имплантации, провоспалительных факторов, а также дифференциацию лимфоцитов в плазматические клетки, являющиеся иммунокомпетентными и продуцирующими антитела, что, в свою очередь, влечет за собой торможение экспрессии рецепторного аппарата эндометрия, полноценность которого необходима для успешной имплантации.

Однако, по мнению большинства исследователей, инфекционный агент все же является лишь пусковым фактором в развитии ХЭ [32, 33]. Считается, что в связи с длительной персистенцией микроорганизмов в эндометрии запускается аутоиммунный процесс, субстратом которого являются аутоагрессивные антитела. Антигены организма хозяина имеют схожую структуру с антигенами условно-патогенных микроорганизмов, что способствует развитию аутоиммунной реакции, которая приводит к вторичному иммунодефициту, а также к иммуносупрессии [34]. Повреждаются не только измененные вследствие патологического процесса клетки, но и здоровая ткань эндометрия. Таким образом, основными патогенетическими детерминантами ХЭ являются срыв механизмов адаптации к постоянному воздействию микробов и, как следствие этого, – снижение и неполноценность иммунного ответа и развитие аутоиммунных реакций, что в совокупности поддерживает хроническое воспаление.

Микробиота эндометрия при эндометриозе

В последнее время в научной литературе широко обсуждается роль бактериальной контаминации в качестве потенциально нового этиологического фактора в генезе эндометриоза. Данные прения спровоцировало исследование K. Khan и соавт. (2010 г.), обнаруживших в менструальной крови пациенток с эндометриозом бактериальный эндотоксин *E. coli*, концентрация которого была в 4–6 раз выше по сравнению с женщинами без эндометриоза. Еще одной важной находкой стали липополисахариды в перитонеальной жидкости, максимальная концентрация которых отмечалась во время фазы десквамации [35]. Накопление эндотоксина в полости органов малого таза объясняется двумя механизмами: транслокацией *E. coli* или ее эндотоксина из кишечника через энтероциты и их попаданием в брюшную полость и/или заражением менструальной крови кишечной палочкой каналикулярным восходящим путем [36]. Те же авторы (2014 г.) выявили превалирование следующих бактерий в эндометрии при эндометриозе: *Gardnerella*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Prevotella* и *Propionibacterium* на фоне снижения *Lactobacillus* spp. [37]. В целом эти результаты подтверждают микробиологическую связь эндометриоза и ХЭ [38], но возникает вопрос: является ли измененный микробиом эндометрия причиной или все-таки следствием эндометриоза? Ответ не известен, так как это может быть как изначально существующая инфекция, провоцирующая развитие эндометриоза, так и сам эндометриоз, вызывающий иммунные нарушения в эндометрии, способен потенцировать формирование ХЭ.

Согласно нашим клиническим наблюдениям, сочетанию ХЭ с эндометриоз-ассоциированным бесплодием присущи такие особенности, как выраженный аутоиммунный характер воспаления, преимущественно асептического, и высокая склонность к фиброзированию. Первое обусловлено тем, что при ХЭ возбудитель со временем утрачивает свое патогенетическое значение, а поддерживает хроническое воспаление аутоиммунная агрессия, которая усугубляется активацией дополнительных провоспалительных и иммунных каскадов на фоне наличия эндометриоза. Высокую склонность к фиброзированию можно попытаться объяснить большим количеством цитокинов, отмечающихся как при ХЭ, так и при эндометриозе, которые активно поддерживают воспалительную реакцию, способствуют нарушению микроциркуляции и регуляции ангиогенеза, приводят к формированию спаек и отложению в эндометрии фибрина [34].

Современные этиопатогенетические аспекты эндометриоза

В 2018 г. К. Khan и соавт. была опубликована новая концепция возникновения и прогрессирования эндометриоза, представленная как «гипотеза бактериальной контаминации» [39]. Согласно предложенной теории, важная патогенетическая роль отводится врожденной иммунной системе.

В течение последнего десятилетия исследования врожденной иммунной системы показали, что микробные патогены распознаются Toll-подобными рецепторами (TLR). Они экспрессируются на макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, натуральных киллерах и, что немаловажно, на эпителиальных клетках женского репродуктивного тракта. Лигандами к наиболее изученному типу рецепторов – TLR4 – преимущественно являются эндотоксины и липополисахариды грамотрицательных бактерий. Активация же TLR4 провоцирует каскад выработки определенных внутриклеточных молекул и инициирует экспрессию гена, отвечающего за синтез ряда молекул-мишеней (цитокины/хемокины/факторы роста). Появление в иммунокомпетентных клетках молекул-мишеней индуцирует транскрипционный фактор NF-κB, который активирует транскрипцию контролируемых генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [40]. Согласно данной теории, развитие и прогрессирование эндометриоза запускается и поддерживается путем повышения концентрации липополисахаридов в менструальной крови, которая ретроградно попадает в брюшную полость и становится источником ежемесячно повторяющейся активации врожденного иммунитета [39].

Множество генетических и эпигенетических изменений, как наследуемых при рождении, так и приобретенных в результате воздействия различных факторов, могут объяснить предрасположенность к таким нарушениям, наблюдаемым при эндометриозе в эутопическом эндометрии, как иммунный и гормональный дисбаланс, снижение активности механизмов защиты от окислительного стресса, нарушение синтеза факторов роста, выработки цитокинов и др. Достигшие определенного порога изменений на генетически-эпигенетическом уровне клетки эндометрия, попадая во время менструального рефлюкса в брюшную полость, начинают развиваться как очаги эндометриоза [41]. Современная теория (P. Koninckx и соавт., 2019) постулирует, что эндометриоз запускается совокупностью генетически-эпигенетических инцидентов, кофактором которых выступает инфекция, усиливающая окислительный стресс и изменяющая иммунные реакции как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии [41, 42].

Таким образом, современная парадигма развития и прогрессирования эндометриоза предусматривает наличие бактериальной контаминации эндометрия и брюшной полости, что в свою очередь становится триггером генетически-эпигенетических модификаций клеток, запуская разные каскады, лежащие в основе нарушений репродуктивной функции.

Нарушения рецептивности эндометрия при ХЭ, ассоциированном с эндометриозом

ХЭ является ключевым фактором эндометриального генеза бесплодия. В случае ХЭ, ассоциированного с эндометриозом, нарушение рецептивности эндометрия преимущественно вызывает именно ХЭ, но вклад эндометриоза, обуславливающего в большей степени функциональные нарушения, также играет немаловажную роль, усугубляя без того дисрегулируемый иммунный статус эндометрия.

ХЭ негативно влияет на рецептивность эндометрия за счет изменения функций иммунных, эпителиальных и стромальных клеток, обусловленного длительным воспалением, между тем именно эти клетки являются главными участниками «диалога» между эндометрием и эмбрионом. В основе же эндометриальной дисфункции при ХЭ лежит аномальная экспрессия стероидных рецепторов, цитокинов, хемокинов и других регуляторных молекул. Вместе с

тем отмечается нарушение межклеточных взаимодействий, повреждение экстрацеллюлярного матрикса, изменение ангиоархитектоники ткани, наличие микроорганизмов, что создает невозможные условия для имплантации [43].

Залогом успешной имплантации служит полноценная пролиферативная и секреторная трансформация эндометрия в течение менструального цикла, которая представляет собой генетически детерминированный процесс, основанный на балансе взаимодействия стероидогенеза, ангиогенеза и иммуногенеза [44]. Ключевыми маркерами рецептивности эндометрия считаются рецепторы эстрогена и прогестерона, так как именно они участвуют в регуляции огромного количества каскадов сигнальных путей, эффективная активация или подавление которых способствует определенным модификациям, направленным на реализацию имплантации [44]. Учитывая хроническое воспаление эндометрия, обусловленное сочетанием ХЭ и эндометриоза, протекающее на фоне персистенции бактериальных и/или вирусных агентов и отличающееся выраженным аутоиммунным компонентом, полноценной трансформации эндометрия не происходит, что в совокупности и реализуется в имплантационной несостоятельности.

Согласно работам Г.Х. Толибовой и соавт. (2016, 2017 г.) в период предполагаемого «окна имплантации» как при изолированном ХЭ, так и при его сочетании с эндометриозом, экспрессия стероидных рецепторов снижается [10, 45]. D. Wu и соавт. (2017 г.), напротив, продемонстрировали увеличение уровней экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в секреторную фазу при ХЭ [29]. Кроме того, аберрантная экспрессия стероидных рецепторов была показана в исследованиях, посвященных изучению состояния эутопического эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии [46–48], однако четких закономерностей выявлено не было.

Таким образом, основным критерием эндометриальной дисфункции при ХЭ, ассоциированном с эндометриозом, является дисбаланс стероидных рецепторов, а также снижение секреторной трансформации эндометрия.

При ХЭ во время «окна имплантации» отмечаются пролиферативные фенотипические изменения эндометрия, связанные с повышением ядерного маркера пролиферации Ki-67 на фоне усиленной экспрессии антиапоптотических генов BCL2 и BAX [29, 49].

Л.Ф. Зайнетдинова и соавт. (2020 г.) исследовали состояние эндометрия при эндометриозе и ХЭ. При ПЦР в реальном времени более часто обнаруживались *Ureaplasma spp.* и *Human papillomavirus* высокого канцерогенного риска, а усиленная экспрессия NF-κB коррелировала с наличием генитальной инфекции [50], что подтверждает теорию бактериальной контаминации и возможного TLR4/NF-κB-опосредованного развития и прогрессирования эндометриоза, описанных выше.

Важно отметить, что состояние эутопического эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии характеризуется эстрогениндуцированным воспалением. Высокие уровни эстрогена способствуют хронической сверхэкспрессии ароматазы и циклооксигенезы-2 (COX2), поддерживающих синтез эстрадиола и простагландина E2 (PGE2), который, в свою очередь, стимулирует экспрессию всех стероидогенных генов, что приводит к поддержанию высокого уровня эстрогенов [3, 51]. Учитывая наличие ХЭ, воспаление опосредуется изменением иммунореактивности в связи с воздействием микроорганизмов, диссоциацией инфламаторных молекул, срывом адаптационных механизмов, приобретая характер аутоиммунного процесса и тем самым замыкая порочный круг.

Изменение метаболизма эстрогенов лежит в основе пролиферативных процессов, индуцируемых эндометриозом, и по своей природе противодействует реализации прогестерон-позитивных событий, направленных на подготовку эндометрия к имплантации. Все это лежит в основе формирования резистентности к прогестерону, являющейся одной из ключевых характеристик эутопического эндомет-

рия при эндометриозе, под которой понимают отсутствие закономерной реакции эндометрия на его воздействие, возникающей из-за неудачной индукции прогестероновых рецепторов и/или нарушений транскрипции аналогичного гена в присутствии биодоступного прогестерона [3].

Таким образом, эндометриальную дисфункцию, обусловленную ХЭ, ассоциированным с эндометриозом, дополняют резистентность к прогестерону и локальный гиперэстрогенизм.

Нарушение имплантации в реализации бесплодия при эндометриозе, ассоциированном с ХЭ, складывается из генетически-эпигенетических изменений, возникающих вследствие пусковой микробной и аутоиммунной агрессии на фоне пролиферативно-воспалительного хаоса, что в совокупности нарушает синтез белков, необходимых для выполнения различных функций от ангиогенеза до децидуализации, и создает условия для невозможности имплантации в связи с неполноценным структурно-функциональным состоянием эндометрия в период «окна имплантации». Описанные патологические процессы взаимодополняют друг друга, а их выраженность различна.

Из этого следует, что ХЭ может быть как причиной (теория бактериальной контаминации), так и следствием эндометриоза (эстрогениндуцированное воспаление еще больше дисрегулирует иммунитет эндометрия, что может привести к активации условно-патогенной флоры), а их частое сочетание у женщин с репродуктивными нарушениями служит тому подтверждением.

Заключение

В структуре эндометриального бесплодия ХЭ является ведущим фактором имплантационных нарушений, а его частая ассоциация с эндометриозом еще больше ухудшает репродуктивный прогноз и снижает репродуктивный потенциал.

Изменение микробиоты эндометрия, которое наблюдается как при ХЭ, так и при эндометриозе, влияет на репродуктивные исходы, поэтому она должна рассматриваться как важная причина нарушений его рецептивности.

На современном уровне развития науки в связи с возможностью применения высокоэффективных методов микробиологической диагностики, основанных на исследовании метагенома, роль инфекционного фактора в этиопатогенезе ХЭ и эндометриоза приобретает особое значение. Однако приоритетным в патогенезе ХЭ, по-видимому, следует считать взаимодействие между микробиотой эндометрия и его иммунитетом, а не просто присутствие микроорганизмов в эндометрии. Современную парадигму развития и прогрессирования эндометриоза существенно дополняет подтверждение наличия и особенностей бактериальной контаминации эндометрия и брюшной полости, которая, в свою очередь, становится триггером генетически-эпигенетических модификаций клеток, запуская разные каскады, лежащие в основе нарушений репродуктивной функции.

Таким образом, детальное понимание роли микробиома в репродукции позволит расширить арсенал возможностей как в диагностике, так и в лечении пациентов с нарушениями репродуктивной функции, ассоциированными с эндометриозом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References:

1. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 13–22.
2. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45 (5): 951–60.
3. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Михалева Л.М. и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент.* 2020; 1 (18): 23–32.

- [Orazov M.R., Hamoshina M.B., Mihaleva L.M. et al. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioz-assotsirovannom besplodii. *Trudnyj pacient.* 2020; 1 (18): 23–32 (in Russian).]
4. Lessey BA, Kim JJ. Endometrial Receptivity in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis It is affected, let me show you why. *Fertil Steril* 2017; 108 (1): 19–27.
 5. Evans-Hoeker E, Lessey BA, Jeong JW et al. Endometrial BCL6 Overexpression in Eutopic Endometrium of Women With Endometriosis. *Reprod Sci* 2016; 23: 1234–41.
 6. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril* 2019; 111 (4): 611–17.
 7. Tai FW, Chang CY, Chiang JH et al. Association of Pelvic Inflammatory Disease with Risk of Endometriosis: A Nationwide Cohort Study Involving 141,460 Individuals. *J Clin Med* 2018; 7 (11).
 8. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y et al. The association between endometritis and chronic endometritis. *PLoS One* 2014; 9 (2): e88354.
 9. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril* 2017; 108 (2): 289–295.e1.
 10. Толбова Г.Х., Траль Т.Г., Ярмолинская М.И., Цыпурдеева А.А. Эндометриальная дисфункция у пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2017; 66: 84–5. [Tolbova G.Kh., Tral' T.G., Iarmolinskaia M.I., Tsyipurdeeva A.A. Endometrial'naiia disfunktsiia u patientsok s besplodiem, assotsirovannym s naruzhnym genital'nym endometriozom. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2017; 66: 84–5 (in Russian).]
 11. Pinto V, Matteo M, Tinelli R et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril* 2015; 103 (4): 1049–52.
 12. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *Peer J* 2016; 4: e1602.
 13. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 611.e1–9.
 14. Mlodzik N, Lukaszuk K, Sieg W et al. Endometrial microbiota – do they mean more than we have expected? *Ginekol Pol* 2020; 91 (1): 45–8.
 15. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 (6): 684–703.
 16. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod Med Biol* 2018; 17 (3): 297–306.
 17. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68: 108–15.
 18. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci* 2014; 21: 640–7.
 19. Liu Y, Ko EY, Wong KK et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril* 2019; 112 (4): 707–717.e1.
 20. Wang RL, Chen LX, Shu WS et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res* 2016; 8: 1581–92.
 21. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016; 3 (158): 113–8. [Petrov Yu.A. Rol' mikrobnogo faktora v geneze khronicheskogo endometrita. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik.* 2016; 3 (158): 113–8 (in Russian).]
 22. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immunol* 2018; 9: 208.
 23. Resta L, Palumbo M, Piscitelli D et al. Histology of micro polyps in chronic endometritis. *Histopathology* 2012; 60 (4): 670–4.
 24. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril* 2018; 110 (3): 344–50.
 25. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol* 2010; 23 (8): 1136–46.
 26. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75 (1): 13–22.
 27. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T et al. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implanta-

- tion failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72 (4): 386–91.
28. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 69 (5): 509–17.
 29. Wu D, Kimura F, Zheng L et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15 (1): 16.
 30. Kitaya K, Yasuo T, Tada Y et al. Unusual inflammation in gynecologic pathology associated with defective endometrial receptivity. *Histol Histopathol* 2014; 29 (9): 1113–27.
 31. Vatansever HS, Lacin S, Ozbilgin MK. Changed Bcl: Bax ratio in endometrium of patients with unexplained infertility. *Acta Histochem* 2005; 107 (5): 345–55.
 32. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский мед. журн.* 2017; 98 (1): 27–34. [Radzinskii V.E., Petrov Yu.A., Kalinina E.A. et al. Patogeneticheskie osobennosti makrotipov khronicheskogo endometrita. *Kazanskii med. zhurn.* 2017; 98 (1): 27–34 (in Russian)].
 33. Бессуднова И.Ю., Кожевникова Е.С. Варианты лечения хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2016; 65: 60–2. [Bessudnova I.Yu., Kozhevnikova E.S. Varianty lecheniia khronicheskogo endometrita u patientok s besplodiem i nevyshivaniem beremennosti. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2016; 65: 60–2 (in Russian)].
 34. Амриева Д.Х., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: патогенетические аспекты. *Вестн. ДГМА.* 2019; 4 (33): 59–63. [Amrieva D.Kh., Petrov Yu.A. Khronicheskii endometrit: patogeneticheskie aspekty. *Vestn. DGMA.* 2019; 4 (33): 59–63 (in Russian)].
 35. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K et al. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 94: 2860–3.
 36. Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Бактериальная контаминация: новое слово в патогенезе эндометриоза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018; 6 (3): 29–37. [Orazov M.R., Toktar L.R. Bakterial'naia kontaminatsiia: novoe slovo v patogeneze endometriioza. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie.* 2018; 6 (3): 29–37 (in Russian)].
 37. Khan KN, Fujishita A, Kitajima M et al. Intrauterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 2446–56.
 38. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril* 2017; 108 (1): 32–9.
 39. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol* 2018; 17 (2): 125–133.
 40. Khan KN, Kitajima M, Imamura T et al. Toll-like receptor 4 (TLR4)- mediated growth of endometriosis by human heat shock protein 70(Hsp70). *Hum Reprod* 2008; 23: 2210–9.
 41. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril* 2019; 111 (2): 327–40.
 42. Koninckx PR, Ussia A, Tahlak M et al. Infection as a potential cofactor in the genetic-epigenetic pathophysiology of endometriosis: a systematic review. *Facts Views Vis Obgyn* 2019; 11 (3): 209–16.
 43. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Khronicheskii endometrit: rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
 44. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Айламазян Э.К., Коган И.Ю. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2019; 68 (1): 5–12. [Tolibova G.Kh., Tral' T.G., Ailamazian E.K., Kogan I.Yu. Molekuliarnye mekhanizmy tsiklicheskoj transformatsii endometriia. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2019; 68 (1): 5–12 (in Russian)].
 45. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клецев М.А. и др. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2015; 64 (4): 69–77. [Tolibova G.Kh., Tral' T.G., Kleshchev M.A. et al. Endometrial'naia disfunktsiia: algoritim gistologicheskogo i immunogistokhimicheskogo issledovaniia. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2015; 64 (4): 69–77 (in Russian)].
 46. Osiński M, Wirstlein P, Wender-Ożegowska E et al. HSD3B2, HSD17B1, HSD17B2, ESR1, ESR2 and AR expression in infertile women with endometriosis. *Ginekol Pol* 2018; 89 (3): 125–34.
 47. Ryan M, Marquardt, Tae Hoon Kim, Jung-Ho Shin, Jae-Wook Jeong. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci* 2019; 20 (15): 3822.
 48. Wöfler MM, Küppers M, Rath W et al. Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human eutopic endometrium in endometriosis patients. *Ann Anat* 2016; 206: 1–6.
 49. Puente E, Alonso L, Laganà AS et al. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril* 2020; 13 (4): 250–6.
 50. Зайнетдинова Л.Ф., Коряушкина А.В., Телешева Л.Ф., Сычугов Г.В. Особенности процессов клеточного обновления в эутопическом эндометрии у женщин с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом. *Уральский мед. журн.* 2020; 3 (186): 71–7. [Zainetdinova L.F., Korjashkina A.V., Telesheva L.F., Sychugov G.V. Osobennosti protsessov kletchnogo obnovleniia v eutopicheskom endometrii u zhenshchin s naruzhnym genital'nym endometriozom i khronicheskim endometritom. *Ural'skii med. zhurn.* 2020; 3 (186): 71–7 (in Russian)].
 51. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019; 40 (4): 1048–79.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Волкова Снежана Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: dr.slupus@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2198-7927

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., д-р. ФГБНУ «НИИ морфологии человека». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Абитова Марианна Заурбиевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: abitovamarianna@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2684-5322

Шустова Виктория Борисовна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic», Москва. E-mail: shustova.vik@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4397-0042

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5342-8129

Victor E. Radzinsky – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Snezhana V. Volkova – Graduate Student People's Friendship University of Russia. E-mail: dr.slupus@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2198-7927

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Iyudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Marianna Z. Abitova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: abitovamarianna@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2684-5322

Victoria B. Shustova – obstetrician-gynecologist, reproductologist of MedInServis – Center of reproductive medicine and genetics “Nova Clinic”. E-mail: shustova.vik@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4397-0042

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.06.2020