

# ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ МАТКИ ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

## FEATURES OF THE MICROBIOTA OF THE UTERINE CAVITY IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

*Yu. Bogomolova  
I. Stolnikova*

*Summary.* Until recently, the uterus of a healthy woman was considered an environment devoid of microorganisms. Research in recent years has shown that the female upper genital tract contains a diverse community of bacteria, albeit in small numbers. There is evidence of a connection between the characteristics of the endometrial microbiota and various gynecological diseases and reproductive disorders. The microbial composition of the uterine cavity may be associated with the development of endometrial hyperplasia and its malignant progression. This review examines current knowledge about the characteristics of the uterine microbiota and their relationship with endometrial hyperplasia.

*Keywords:* endometrial hyperplasia, microbiome, endometrial microbiota, atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer.

**Богомолова Юлия Алексеевна**

Ассистент, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

*Yuliya-botvineva@yandex.ru*

**Стольниковая Ирина Ивановна**

Кандидат медицинских наук,

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

*stolnikovaii@gmail.com*

*Аннотация.* До недавнего времени, матку здоровых женщин считали средой, лишенной микроорганизмов. За последние годы проведены исследования, в результате которых выявлено, что верхние отделы репродуктивного тракта женщины, содержат разнообразные сообщества бактерий, хотя и в низкой численности. Имеются данные о связи особенностей микробиоты эндометрия с различными гинекологическими заболеваниями и репродуктивными неудачами. Микробный состав полости матки может быть ассоциирован с развитием гиперплазии эндометрия и её злокачественным прогрессированием. В этом обзоре рассмотрены современные знания об особенностях микробиоты матки и их связи с гиперплазией эндометрия.

*Ключевые слова:* гиперплазия эндометрия, микробиом, микробиота эндометрия, атипичная гиперплазия эндометрия, рак эндометрия.

### Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — это патологический процесс слизистой оболочки матки, характеризующийся пролиферацией желез и увеличением железисто-стромального соотношения [1]. Частота ГЭ составляет 133 случая на 100000 женщин-лет, при этом в возрасте 50–54 лет — 386 случаев на 100000 женщин-лет [2]. В настоящее время используется классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2014 года, согласно которой выделяют ГЭ без атипии и ГЭ с атипией [1, 3]. Также существует дополнительная система классификации эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (ЭИН), в которой вместо термина «атипичная ГЭ» используется «ЭИН» [3]. Риск злокачественного прогрессирования ГЭ составляет от 1 до 43 % [3].

Основной причиной развития ГЭ является гиперэстрогения. Также к этиологическим и патогенетическим факторам относят подавление процессов апоптоза, иммуносупрессия, генетические факторы [3, 4].

Традиционно считалось, что шейка матки функционирует как идеальный барьер между влагалищем и маткой, что приводило к выводу, что верхние отделы женских половых органов стерильны. Метагеномный анализ продвинул вперед исследования естественной колонизации человеческого тела, выявив микробиоту

на участках тела, которые ранее считались стерильными. За последнее десятилетие проведены исследования микробиоты верхнего отдела репродуктивного тракта женщины, и определялось ее влияние на репродуктивное здоровье и развитие гинекологических заболеваний [5, 6, 7].

Результаты исследований свидетельствуют о значительной роли микробиоты эндометрия в физиологии и репродукции матки [8]. Измененный состав микробиоты эндометрия связан с гинекологической патологией, демонстрируя таксономическое разнообразие и численность по сравнению с микробиотой полости матки здоровых женщин [9, 10, 11, 12]. Однако, микробные пути, участвующие в патогенезе заболеваний матки в настоящее время неизвестны.

### Цель исследования

Изучить современные данные об особенностях микробиоты полости матки при ГЭ.

### Материал и методы

При подготовке данного обзора был проведен тщательный поиск литературы, опубликованной в базе данных PubMed и научной электронной библиотеке ELibrary.ru. Использовались термины «микробиота эндометрия»

или «микробиом» в сочетании с «гиперплазия эндометрия» или «атипическая гиперплазия эндометрия» или «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия». Исследования на других языках, кроме английского и русского, были исключены.

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Микробиом эндометрия

Микробиота эндометрия отличается от микробиоты нижнего отдела репродуктивного тракта женщины [13, 14, 15, 16]. Секвенирование нового поколения гипервариабельных областей (известных как V1–V9) гена 16S рРНК позволил охарактеризовать микробиом эндометрия на более точном уровне, чем традиционные методы бактериальной культуры, которые не могут обнаружить большинство членов верхнего репродуктивного микробного сообщества [8].

Большинство исследований показали, что микробиота эндометрия человека имеет низкую биомассу в отличие от микробиоты влагалища. Микробиом эндометрия разнообразен и обилен в типе Firmicutes, где преобладающим родом являются *Lactobacillus*, далее следуют типы Bacteroidetes, Proteobacteria и Actinobacteria [5, 17, 15, 18, 19, 20]. Другие исследования показали, что в микробиоте матки преобладают Bacteroidetes или Proteobacteria с низким содержанием или отсутствием *Lactobacillus* [6, 14, 21, 16, 22].

Обнаружены общие бактериальные таксоны и положительная корреляция между сообществами верхних и нижних половых путей у одного и того же пациента [9, 14, 23, 21, 16]. Анатомическая близость обеспечивает миграцию вагинальной микробиоты в полость матки через шейку матки, причем этот перенос может регулироваться периодическими физико-химическими изменениями в цервикальной слизи или иммунном статусе матки на протяжении менструального цикла или провоцироваться воспалительными процессами [24, 25].

Колебания половых гормонов в течение менструального цикла необходимы для правильной регуляции функции матки и эндометрия. Предполагается, что эти колебания могут действовать как регуляторы микробиоты матки [26].

Однако имеющиеся в настоящее время данные противоречивы. Например, в исследовании Moreno показано, что микробиота матки не изменяется на протяжении менструального цикла, что позволяет предположить, что гормональные колебания не влияют на бактериальный состав или численность, и это сообщество остается стабильным [13].

Другие исследования показали, что микробиота эндометрия изменяется в зависимости от фаз менструального цикла, что указывает на влияние гормонального статуса [27]. Чен и др. обнаружили, что обогащение метаболических путей связано с ростом бактерий в пролиферативной фазе в отличие от секреторной фазы цикла, что указывает на увеличение бактериальной биомассы на этой стадии. Однако некоторые бактерии, такие как *Propionibacterium Acnes* (теперь реклассифицированные как *Cutibacterium Acnes*), *Pseudomonas* sp. и *Comamonadaceae*, показали повышенную численность в секреторной фазе, тогда как *Sphingobium* sp. или *Carnobacterium* sp. оставался без изменений на протяжении всего цикла [14].

В исследовании Пелзер и др. сообщалось о значительных различиях между фазами менструального цикла в микробиоте эндометрия при меноррагии и дисменорее. В пролиферативной фазе наблюдалось преобладание *Prevotella* spp., а в секреторной фазе — *Sneathia* spp. и *L. Crispatus* [15]. Кроме того, введение прогестина этим пациенткам было связано со снижением численности облигатных анаэробов и увеличением факультативных анаэробов в пролиферативном эндометрии. Напротив, в пролиферативном эндометрии без лечения прогестином наблюдалось большое количество облигатных анаэробов и сниженное содержание факультативных анаэробов, состояние, обычно связанное с патогенным статусом. Введение прогестина было связано со специфическим увеличением количества *L. Crispatus*, но с общим снижением количества *Lactobacillus* spp., что указывает на то, что постоянная гормональная доза способствует балансу микробиоты матки, способствуя пролиферации видов, связанных с эубиотическим состоянием [15].

Уровни женских половых гормонов меняются не только в зависимости от фаз менструального цикла, но и на протяжении жизни женщины. Таким образом, возраст может являться еще одним фактором, связанным с микробным составом матки. Микробиота эндометрия у женщин старше 40 лет характеризуется меньшим разнообразием, в отличие от более молодых женщин. Также, у женщин до 40 лет отмечено повышенное содержание Bacteroides и Proteobacteria, тогда как количество Firmicutes и Actinobacteria было низким; напротив, в эндометрии женщин старше 50 лет численность протеобактерий снизилась, тогда как численность фирмикутов увеличилась. На уровне рода наблюдалось снижение количества *Lactobacillus* и увеличение количества *Prevotella*, что указывает на корреляцию состава микробиоты с возрастом и гормональным или менопаузальным статусом [16]. Японское исследование показало снижение численности *Lactobacillus* у женщин старше 36 лет, особенно у повторнородящих пациенток [27].

Таким образом, результаты исследований показывают, что гормональный профиль женщины может влиять на бактериальный состав микробиоты эндометрия. Однако до сих пор нет единого мнения о составе микробиоты здорового эндометрия или о существовании основной микробиоты [25].

#### *Микробиота и гиперплазия эндометрия*

Первоначально в основе развития гиперплазии эндометрия лежит системная и локальная гиперэстрогения, однако при атипичной ГЭ возрастает роль воспалительных процессов. Воспалительные изменения при ГЭ могут быть связаны с развитием самой патологии, а также могут рассматриваться как фактор риска злокачественного прогрессирования ГЭ [28].

По своим воспалительным характеристикам ГЭ может быть связана с изменениями микробиоты. В настоящее время имеется незначительное количество публикаций, освещающих особенности микробиоты матки при ГЭ.

В исследовании Вальтер-Антонио и др. проведено секвенирование микробиома (область 16S рДНК V3-V5) органов репродуктивного тракта женщин (влагалище, шейка матки, маточные трубы и яичники) больных раком эндометрия (РЭ), ГЭ и доброкачественными заболеваниями матки (группа контроля). Микробиом у пациенток с РЭ и ГЭ был схож, однако значительно отличался от микробиома пациенток с доброкачественными заболеваниями. Показано, что образцы ГЭ обогащены родами *Parabacteroides* и *Carnocytophaga*. Поскольку их структура отличается от таковых в контрольных образцах и напоминает таковые у онкологических больных, авторы предполагают, что это бактериальное сообщество представляет собой переход к микробиоте, связанной с РЭ, и, следовательно, участвует в ранних стадиях канцерогенеза. Также в данном исследовании был сделан вывод, что одновременное присутствие *Atopobium vaginae* и некультивируемого представителя *Porphyromonas* sp. были связаны с РЭ, особенно в сочетании с высоким рН влагалища (>4,5) [9].

В российском исследовании, которое оценивало состав микроорганизмов полости матки у пациенток репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия (ГЭ без атипии, полип эндометрия) при молекулярно-биологическом исследовании биоптатов эндометрия нарушение микробиоценоза полости матки установлено у 131 (66,8 %) пациентки. Наиболее часто выявлялись лактобациллы (62,8 %). Среди факультативных анаэробных бактерий преобладали *Staphylococcus* spp. (48,5 %), микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (24,5 %), *Streptococcus* spp. (18,4 %). Среди облигатных анаэробных бактерий наиболее часто встречались *Gardnerella vaginalis* (12,2 %), *Atopobium*

*vaginae* (11,2 %) и *Peptostreptococcus* spp. (8,7 %). У каждой четвертой пациентки диагностировали *Mycoplasma genitalium* (24,5 %) и *Chlamydia trachomatis* (23,5 %). Также в составе микробиоты эндометрия пациенток выявлены *Ureaplasma* spp. (19,4 %), *Mycoplasma hominis* (10,2 %), *Candida* spp. (8,7 %), вирус простого герпеса 1 и 2 типов (5,6 %) [29].

Атипичная ГЭ является предраковым заболеванием. Изучены конкретные молекулярные механизмы, участвующие в развитии РЭ, такие как генетическая предрасположенность, эпигенетические изменения или усиление воспалительной реакции [30], но связь РЭ с особенностями микробиоты полости матки не известна.

Исследование Лу и др, основанное на секвенировании гена 16S рНК V3-V4, показало, что *Micrococcus* (тип *Actinobacteria*) является наиболее распространенным родом у пациенток с РЭ по сравнению с пациентками, страдающими доброкачественными заболеваниями матки. Такие роды, как *Pseudoramibacter*, *Megamonas*, *Eubacterium* (*Firmicutes*), *Rhodobacter*, *Vogesella*, *Bilophila* и *Rheinheimera* (*Proteobacteria*), также показали высокую распространенность у больных раком. Также наблюдалась положительная корреляция между численностью микрококков и уровнями интерлейка-6 (IL-6) и интерлейкина-7 (IL-7), которые являются маркерами воспаления, связанными с патогенезом РЭ. Эти результаты подтверждают гипотезу о связи между дисбактериозом эндометрия и воспалением при РЭ. Однако в данном исследовании не была продемонстрирована причинно-следственная связь между измененными микробными таксонами и хроническим воспалением, следовательно, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения связи между воспалительными цитокинами и микробиотой эндометрия при РЭ [10].

В другом китайском исследовании образцы ткани эндометрия, собранные у пациенток с РЭ (n = 30) и здоровых женщин (n = 10), были подвергнуты секвенированию 16S рНК микробиома. Было показано снижение бактериального разнообразия и высокая распространенность *Pelomonas* и *Prevotella* у больных РЭ. Примечательно, что была выявлена положительная корреляция между *Prevotella* и повышенным уровнем D-димера в сыворотке крови и продуктов деградации фибрина (ПДФ). Дальнейший анализ транскриптома выявил 8 надежных ассоциаций между *Prevotella* и генами, связанными с деградацией фибрина, экспрессируемыми при РЭ. Следовательно, *Prevotella* может способствовать деградации фибрина, индуцируя экспрессию специфических генов. Таким образом, в этом исследовании выявлено, что увеличение численности *Prevotella* в ткани эндометрия в сочетании с высоким содержанием D-димера и ПДФ в сыворотке может быть важным фактором, связанным с развитием РЭ, что может быть использовано для прогнозирования или диагностики РЭ [11].

Таким образом, полученные результаты связали изменения микробиоты эндометрия с канцерогенезом эндометрия, вероятно, с провоспалительным статусом.

### Заключение

Микробиота полости матки при ГЭ имеет значимые различия в сравнении с микробиотой эндометрия здоровых женщин и пациенток с доброкачественными заболе-

ваниями матки. При этом отмечена схожесть микробиоты эндометрия при ГЭ и РЭ. Бактериальные механизмы, участвующие в нарушении физиологии клеток-хозяев с возникновением гиперпластических изменений и канцерогенеза, мало изучены. Поэтому важно продолжить исследование влияния микробиоты на развитие ГЭ, так как это в будущем может быть использовано в клинической практике для диагностики, лечения и профилактики гиперпластических процессов эндометрия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Cree I.A., White V.A., Indave B.I., Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours // *Histopathology*. 2020; 76(1): 151–156. <https://doi.org/10.1111/his.13977>.
2. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L. et al. Incidence of endometrial hyperplasia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009; 200(6): 678. e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.032>.
3. Ring K.L., Mills A.M., Modesitt S.C. Endometrial Hyperplasia // *Obstet Gynecol*. 2022; 140(6): 1061–1075. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>.
4. Russo M., Newell J.M., Budurlean L. et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma // *Cancer*. 2020; 126(12): 2775–2783. <https://doi.org/10.1002/cncr.32822>.
5. Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E. et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 212(5): 611.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043>
6. 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 // *PeerJ*. 2016; 4: e1602. <https://doi.org/10.7717/peerj.1602>.
7. Li F., Chen C., Wei W. et al. The metagenome of the female upper reproductive tract // *GigaScience*. 2018; 7(10): gjy 107. <https://doi.org/10.1093/gigascience/gjy107>.
8. Moreno I., Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility // *Fertility and Sterility*. 2018; 110(3): 337–343. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.041>.
9. Walter-Antonio M.R., Chen J., Multuni F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer // *Genome Medicine*. 2016; 8(1): 122. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0368-y>.
10. Lu W., He F., Lin Z et al. Dysbiosis of the endometrial microbiota and its association with inflammatory cytokines in endometrial cancer // *International Journal of Cancer*. 2021; 148(7): 1708–1716. <https://doi.org/10.1002/ijc.33428>.
11. Li C., Gu Y., He Q. et al. Integrated analysis of microbiome and transcriptome data reveals the interplay between commensal bacteria and fibrin degradation in endometrial cancer // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11: 748558. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.748558>.
12. Fang R.L., Chen L.X., Shu W.S. et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps // *American Journal of Translational Research*. 2016; 8(3): 1581–92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27186283>.
13. Moreno I., Codoner F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; 215(6): 684–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>.
14. Chen C., Song X., Wei W. et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases // *Nat Commun*. 2017; 8(1): 875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901—0>.
15. Pelzer E.S., Willner D., Buttini M., Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding // *Antonie van Leeuwenhoek*. 2018; 111(6): 933–943. <https://doi.org/10.1007/s10482-017—0992-6>.
16. Wang J., Li Z., Ma X. et al. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health // *Nature Communications*. 2021; 12(1): 4191. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24516-8>.
17. Baker J.M., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? // *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: 208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>.
18. Altmae S., Rienzi L. Endometrial microbiome: new hope, or hype? // *Reproductive Biomedicine Online*. 2021; 42(6): 1051–1052. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.05.001>.
19. Oberle A., Urban L., Falch-Leis S. et al. 16S rRNA long—read nanopore sequencing is feasible and reliable for endometrial microbiome analysis // *Reproductive Biomedicine Online*. 2021; 42(6): 1097–1107. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.03.016>.
20. Sun N., Ding H., Yu H. et al. Comprehensive characterization of microbial community in the female genital tract of reproductive-aged women in china // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11: 649067. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.649067>.
21. Winters A.D., Romero R., Gervasi M.T. et al. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Scientific Reports*. 2019; 9(1): 9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>.
22. Sola-Leyva A., Andres-Leon E., Molina N.M. et al. Mapping the entire functionally active endometrial microbiota // *Human Reproduction*. 2021; 36(4): 1021–1031. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa372>.
23. Miles S.M., Hardy B.L., Merrell D.S. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy // *Fertility and Sterility*. 2017; 107(3): 813–820. e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.028>.

24. Agostinis C., Mangogna A., Bossi F. et al. Uterine immunity and microbiota: a shifting paradigm // *Frontiers in Immunology*. 2019; 10: 2387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02387>.
25. Peric A., Weiss J., Vulliamoz N., Baud D., Stojanov M. Bacterial colonization of the female upper genital tract // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(14): 3405. <https://doi.org/10.3390/ijms20143405>.
26. Critchley H.O.D., Babayev E., Bulun S.E. et al. Menstruation: science and society // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 223(5): 624–664. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.004>.
27. Odawara K., Akino R., Sekizawa A. et al. Examination of clinical factors affecting intrauterine microbiota // *Reproduction and Fertility*. 2021; 2(1): 1–6. <https://doi.org/10.1530/RAF-20-0030>.
28. Kubyshkin A.V., Aliev L.L., Fomochkina I.I. et al. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia // *Inflammation Research*. 2016; 65(10): 785–94. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>.
29. Свиридова Н.И., Максимов С.Н., Пуряева К.А. Особенности эндометриального микробиома пациенток репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии», Сочи, 07–10 сентября 2022 года. — Москва: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2022. — С. 67–68.
30. Banno K., Yanokura M., Iida M. et al. Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: involvement of genetics and epigenetics // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014; 40(8): 1957–67. <https://doi.org/10.1111/jog.12442>.
31. Доброхотова, Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы) // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2018; — Т. 2, № 10. — С. 14–16.
32. Medina-Bastidas D, Camacho-Arroyo I, García-Gómez E. Current findings in endometrial microbiome: impact on uterine diseases // *Reproduction*. 2022; 163 (5): P.81–96. <https://doi.org/10.1530/rep-21-0120>.

---

© Богомолова Юлия Алексеевна (Yuliya-botvineva@yandex.ru); Стольниковая Ирина Ивановна (stolnikovaii@gmail.com)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»