

УДК 618.14-008.87

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-102-111>

РЕЗИДЕНТНАЯ МИКРОБИОТА ЭНДОМЕТРИЯ

ГОЛОВЕШКИНА Е. Н.*, СКАЧКОВА Т. С., АКИМКИН В. Г.

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека», г. Москва, Россия

Резюме

Цель обзора. Изучение современного состояния научных знаний, описывающих микробиом эндометрия.

Полость матки считалась стерильной до второй половины 20-го века. Развитие методов молекулярной биологии, таких как ПЦР и секвенирование, позволило провести множество исследований по описанию различных микробных сообществ внутри полости матки. Было показано, что среднее количество бактерий в матке ниже, чем во влагалище, на 2–4 десятичных логарифма. В научных публикациях описывается различный спектр основных микроорганизмов. В одних исследованиях доминирующими микроорганизмами в эндометрии были *Lactobacillus*, в других преобладания данных микроорганизмов показано не было. Несмотря на многочисленные исследования, консенсус относительно физиологического ядра микробиома полости матки не был достигнут из-за ряда ограниченных исследований, таких как возможная контаминация реагентов для проведения молекулярно-биологического анализа и при заборе проб, размер и характеристики выборки, различные вариации дизайна эксперимента. Предполагается, что колонизация матки может происходить восходящим путем из влагалища, со спермой, транслокацией через кровь, а также экзогенным путем, связанным с различными медицинскими процедурами. К настоящему времени проведены исследования, посвященные не только определению

состава микробиома эндометрия, но и функциональной активности его представителей. В результате подтверждено наличие живых и функционально активных микроорганизмов в полости матки.

Изменения в микробиоме женских половых органов связывают с гинекологическими и акушерскими патологиями, а также с результатами вспомогательной репродукции. Тем не менее, влияние бактериальных сообществ эндометрия на здоровье человека остается спорным, так же как и его состав. Определение состава микробного сообщества матки и его влияния на репродуктивное здоровье женщины остается важной задачей будущих исследований. Изучение взаимосвязей между микробиотой эндометрия и различными заболеваниями может способствовать улучшению диагностики, лечения и профилактики заболеваний женской репродуктивной системы. Для достижения оптимального успеха в будущих исследованиях потребуются хорошо спланированные протоколы, начиная со сбора образцов и заканчивая биоинформационным анализом.

Ключевые слова: микробиом, эндометрий, матка, резидентная микробиота матки.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Головешкина Е. Н., Скачкова Т. С., Акимкин В. Г. Резидентная микробиота эндометрия. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 102-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-102-111>

*Корреспонденцию адресовать:

Головешкина Елена Николаевна, 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а, E-mail: elenagoloveshkina@yandex.ru

© Головешкина Е. Н., Скачкова Т. С., Акимкин В. Г.

ORIGINAL RESEARCH

GENERAL OVERVIEW OF ENDOMETRIAL MICROBIOTA

ELENA N. GOLOVESHKINA*, TATIANA S. SKACHKOVA, VASILIIY G. AKIMKIN

Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

Abstract

Here, we aimed to summarize the current knowledge describing the endometrial microbiota. The uterine cavity was considered sterile until the second half of the 20th century. The development of molecular biology techniques such as polymerase chain reaction and sequencing enabled many studies to characterise microbial communities inside the uterine cavity. Although the average number of bacteria in the uterus is lower than in the vagina by 2-4 decimal logarithms, their diversity is still remarkable. The physiological core of endometrial microbiome has not been clearly delineated because of technical limitations including possible contamination during sampling, heterogeneity of sequencing techniques, and variations of experimental design. Bacteria might colonise the uterus from vagina,

with semen, by translocation through the blood, or during the respective medical procedures. Generally, major alterations of the endometrial microbiota are triggered by gynecological diseases or assisted reproduction. Hitherto, the impact of endometrial microbiota on human health remains controversial. Understanding the relationships between the endometrial microbiota and human diseases can lead to better diagnosis, treatment and prevention of gynecological diseases. To achieve the success, future studies should employ standardized protocols, from sample collection to bioinformatics analysis.

Keywords: microbiome, endometrium, uterus, resident microbiota.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Elena N. Goloveshkina, Tatiana S. Skachkova, Vasiliiy G. Akimkin, General overview of endometrial microbiota. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 102-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-102-111>

***Corresponding author:**

Dr. Elena N. Goloveshkina, 3a, Novogireevskaya Street, Moscow, 11123, Russian Federation, E-mail: elenagoloveshkina@yandex.ru
© Elena N. Goloveshkina, Tatiana S. Skachkova, Vasiliiy G. Akimkin

Введение

Целое столетие считалось, что в физиологически здоровом состоянии полость матки стерильна. Предполагалось, что клетки эндоцервикального эпителия, а также их секрет (так называемая «слизистая пробка») играют роль непроницаемого барьера для проникновения бактерий из влагалища [1]. Однако к концу 1980-х годов появились научные публикации о бактериях, выделенных из матки культуральным методом, не только при различных инфекционных заболеваниях, но и у здоровых бессимптомных женщин [2, 3, 4, 5]. Было показано, что «слизистая пробка» цервикального канала не является полностью непроницаемой для некоторых веществ и бактерий из влагалища [6, 7].

С развитием методов молекулярной биологии, таких как ПЦР и секвенирование, стало

возможным более углубленное изучение комменсальных микроорганизмов, которые населяют локусы человека, ранее считавшиеся стерильными. Полость матки не стала исключением. Тем не менее, состав микробиоты полости матки до сих пор остается спорным, и его роль широко обсуждается.

Основной спектр микроорганизмов и проблемы его изучения

В 2015 г. была опубликована статья, в которой было показано, что при исследовании эндометриальных мазков из иссеченной матки с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 95% женщин эндометрий матки был колонизирован бактериями. Обнаружение бактерий в матке не было связано с воспалительным иммунным ответом. Наиболее распространенными видами были *Lactobacillus iners*, *Prevotella spp.* и *Lactobacillus crispatus*. Среднее

часто неотличимы от тех, которые действительно присутствуют в образце. Данный вид контаминации может значительно влиять на интерпретацию данных, полученных при анализе образцов с низкой бактериальной нагрузкой, таких как образцы эндометрия. Так, Winters A. D. и соавт. при исследовании микробиоты образцов эндометрия от пациенток с гистерэктомией методами секвенирования (16S рРНК) и ПЦР установили, что только 60% образцов имели бактериальную нагрузку выше, чем в отрицательных контрольных образцах. Преобладающими были *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Cloacibacterium*, и *Comamonadaceae*, а не *Lactobacillus*. У 40% пациентов микробиом не обнаруживался из-за загрязнения ДНК. В отрицательных контрольных образцах были выявлены *Veillonella*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Acinetobacter* [23]. Данное исследование опять поставило под вопрос существование микробиоты матки.

Riganelli L. и соавт. при изучении микробиоты, содержащейся в репродуктивном тракте у женщин с бесплодием, проходящих подготовку к экстракорпоральному оплодотворению, определили, что характерными видами для эндометрия являются *Kocuria dechangensis*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Delftia tsuruhatensis* [24]. Однако большинство из этих бактерий – типичные представители микрофлоры растений, почвы и воды, а не человека. Эти результаты демонстрируют важность экспериментального контроля и надлежащего обращения с образцами и реагентами.

Во многих работах не приводится информация о выявленной ДНК в отрицательных контрольных образцах, а также результаты сравнительного анализа микробного профиля исследуемых и контрольных образцов, несмотря на то, что в случае исследования микробиоты образцов матки это является немаловажным условием.

Так, по данным базы mBodyMap, на основе анализа открытых метаданных 63148 образцов секвенирования к видам, наиболее часто ассоциированным со статусом «здоровье» в матке, являются *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Methylobacterium radiotolerans*, *Lactobacillus gasseri*, *Prevotella timonensis* [25]. Несмотря на то, что эти виды позиционируются как микроорганизмы, наиболее часто ассоциированные со статусом «здоровье» для матки, представители

лактобактерий, видимо, являются «загрязняющими» видами из влагиалища, а *Methylobacterium radiotolerans* – типичный представитель микросферы растений, почвы и воды, скорее всего, является «загрязняющим» видом из реагентов.

На сегодняшний день огромной проблемой в изучении микробиоты матки является несопоставимость существующих исследований, которая обусловлена различными причинами. Одной из проблем, как было описано выше, является возможная контаминация, связанная с трансцервикальным забором образцов эндометрия. Отбор образцов во время инвазивных хирургических процедур, таких как открытая гистерэктомия и лапароскопия, позволяет избежать заражения микробами из влагиалища и/или шейки матки. Однако эти образцы обычно берут у женщин с существующим заболеванием, а также у женщин в пери- и постменопаузе, поэтому результаты могут быть неприменимы к здоровым женщинам репродуктивного возраста. При этом ограничивается возможность включать в исследование необходимое количество человек для статистической достоверности полученных результатов. Большинство исследований микробиома эндометрия, проведенных на сегодняшний день, имеют недостаточную статистическую мощность: в среднем в них обследуется 30–60 участников [11]. В целом, из-за сложности в заборе материала у условно здоровых женщин репродуктивного возраста, достаточно трудно сформировать контрольную «здоровую» группу и провести продольные исследования.

Эндометрий – уникальная гормонально-чувствительная ткань, которая при отсутствии беременности ежемесячно отторгается, а затем быстро восстанавливается без остаточных рубцов или потери функции. Установлено, что микробиота влагиалища претерпевает изменения в связи с гормональными изменениями менструального цикла [26, 27]. В связи с этим вопрос об изменении микробиоты матки в течение менструального цикла является интригующим. Однако и в этом вопросе в опубликованных исследованиях нет ясности. Некоторые исследования показали, что микробиом эндометрия очень стабилен на протяжении всего менструального цикла [28, 29, 30], в то время как другие группы обнаружили значительные различия в составе микроорганизмов матки между пролиферативной, секреторной и менструальной фазами [31, 32]. Различия в результатах, полученных в исследованиях микробиома матки, могут также объясняться эт-

ническими особенностями выборки [33]. Кроме того, на состав бактериальных сообществ внутри матки может влиять возраст женщин. Было показано, что микробное разнообразие в образцах (альфа-разнообразие) уменьшается с возрастом, в то время как межиндивидуальное сходство (бета-разнообразие) выше среди женщин в возрасте 20 лет и моложе. Это может свидетельствовать о том, что различия между пациентами накапливаются с возрастом [34].

Технические различия между экспериментальными методами могут также вносить свой вклад в несопоставимость полученных результатов. Коммерческие наборы для выделения нуклеиновых кислот демонстрируют разную эффективность при лизисе конкретных микроорганизмов. Разные методы обнаружения микробных сообществ, включая маркерные гены ПЦР и секвенирования, секвенирование метагенома и метатранскриптома также могут давать разные результаты [35, 36].

Возможные пути колонизации матки

На сегодняшний день рассматривается несколько возможных путей колонизации матки. Она располагается в непосредственной близости от густонаселенного микроорганизмами влагалища, количество которых может достигать до 10^{10-11} , поэтому самым первым начали рассматривать восходящий путь. Kunz G. и соавт. провели исследование, демонстрирующее, что макросферы с радиоактивной меткой достигают полости матки в течение нескольких минут после введения в наружный зев шейки матки, и задокументировали механизм перистальтического насоса матки, который активно перемещает вагинальное содержимое в матку [37]. Swidsinski A. и соавт. обнаружили, что у половины женщин с бактериальным вагинозом на эндометрии и во влагалище была полимикробная биопленка с преобладанием *Gardnerella vaginalis* [38]. Кроме того, микроорганизмы из спермы или влагалища могут проникать в матку вместе со сперматозоидами [39].

Также считается, что микроорганизмы могут попадать в матку экзогенным путем, посредством процедур, связанных со вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ), во время размещения внутриматочных контрацептивов и т. д. [40].

Другим возможным путем колонизации мат-

ки может быть транслокация жизнеспособных бактерий через кровь. Fardini Y. и соавт. сообщили о передаче бактерий из микробиома ротовой полости в плаценту у мышей [41]. Транслокация *Fusobacterium nucleatum* – бактерии, которая может вызывать пародонтит, в матку через сосудистую сеть также была экспериментально продемонстрирована на мышах [42]. В исследовании Swati P. и соавт. было обнаружено сходство между видовым составом микробиоты поддесневого зубного налета и бактериями плаценты у женщин, поступивших для планового кесарева сечения. Пародонтальные патогены были более распространены в поддесневых бляшках и плаценте у женщин с гингивитом [43].

Функционально активные микроорганизмы эндометрия

На сегодняшний день основная часть молекулярно-биологических исследований микробиома эндометрия направлена на обнаружение и анализ ДНК. Однако ДНК является достаточно стабильной молекулой и способна сохраняться в течение длительного времени в отличие от РНК, которая быстро деградирует. Таким образом, опираясь только на исследования, связанные с анализом ДНК, невозможно точно установить, содержит ли микробиом эндометрия действительно живые микроорганизмы. Sola-Leyva A. и соавт. провели анализ последовательностей микробной матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), выделенной из 14 парных образцов эндометрия от 7 здоровых женщин. Образцы эндометрия были собраны во время средней секреторной фазы и последующей пролиферативной фазы с использованием аспирационной кюретки. Всего в образцах эндометрия было идентифицировано 5326 транскрипционно-активных микроорганизмов, из которых 85% принадлежали к разным бактериям, 10% – к грибам, 5% – к вирусам и 0,3% – к археям. Наиболее многочисленными микроорганизмами в эндометрии были *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Clostridium botulinum*, *Pasteurella multocida* subsp. *multocida* и *Hydrogenophaga* spp., в то время как для всех остальных бактерий, включая *Lactobacillus*, процент содержания был менее 1. В этом исследовании было показано, что в пролиферативном и среднесекреторном эндометрии содержатся различные бактерии, вирусы и археи. Таким образом, авторы данного

исследования, опираясь на данные метатранскриптома, еще раз продемонстрировали, что лактобактерии не являются доминирующими в эндометрии, и поддержали гипотезу цикличности состояния микробиоты эндометрия. Однако данное исследование проведено на малой выборке – 7 женщин, поэтому для подтверждения полученных результатов, как отмечают и сами авторы, необходимо проведение исследований на большем количестве человек. Также в данном исследовании в эндометрии у всех женщин был определен строгий патоген *Neisseria gonorrhoeae*, что ставит под вопрос отнесение участвующих в данном эксперименте к здоровой когорте [44].

Для идентификации возможных живых бактерий, которые могут быть резидентными для матки, Vanstokstraeten R. и соавт. применили культуромику. Культуромика – это высокопроизводительная методология культивирования, сочетающая использование полностью автоматизированной системы микробиологического посева с последующей идентификацией культур с помощью масс-спектрометрии, лазерной десорбцией/ионизацией и времяпролетной масс-спектрометрией (MALDI-TOF MS) или секвенирования 16S рПНК [45]. Исследование проводилось параллельно для образцов влагалища и эндометрия, при этом 28% видов были обнаружены как в биопсии эндометрия, так и в вагинальном мазке данной пациентки. Из 56 видов, обнаруженных в биоптатах эндометрия, 13 не были обнаружены в вагинальных мазках. Из 90 видов, обнаруженных в вагинальных мазках, 47 не были обнаружены в эндометрии. Роды *Campylobacter*, *Mobiluncus*, *Nannizzia*, *Ralstonia*, *Stenotrophomonas* и *Varibaculum* были обнаружены только в эндометрии. Авторы подчеркивают, что результаты их исследования предполагают существование уникального функционального микробиома матки, однако они не могут полностью исключить загрязнения образцов эндометрия при отборе проб. Данное исследование имеет ряд ограничений, таких как невозможность проанализировать некультивируемые бактерии и вирусы, малочисленная выборка (10 человек). В эндометрии были обнаружены микроорганизмы, для которых отношение к резидентной микробиоте человека достаточно спорно. Например, большинство видов рода *Nannizzia* ранее относились к роду *Microsporium* и являются дерматофитами. *Ralstonia* относится к наиболее часто встречающимся загрязнителям

реагентов для молекулярно-биологического анализа, как и *Stenotrophomonas*, и при определенных условиях является патогенной для человека.

Заключение

На сегодняшний день опубликовано большое количество статей, в которых рассматривается возможная связь микробиоты эндометрия с такими заболеваниями, как эндометриоз, хронический эндометрит, дисфункциональное маточное кровотечение, рак или гиперплазия эндометрия, а также с неудачами вспомогательных репродуктивных технологий [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52]. Однако в связи с описанными проблемами, которые существуют при исследовании микробиоты эндометрия, нельзя делать полноценные выводы о возможном влиянии микробиоты эндометрия на различные патологические состояния.

Molina N. M. и соавт. подробно рассмотрели современную методологию изучения микробиома эндометрия и предложили стратегию по стандартизации проведения экспериментов и последующего анализа полученных результатов. Рекомендации касались дизайна исследования, исследуемой популяции, забора и хранения образцов эндометрия, методов обнаружения микробиома, анализа, валидации и представления полученных данных. Особое значение, по мнению авторов, имеет доступность всех необработанных данных, метаданных и экспериментальных процедур для всех исследователей, а также включение и анализ контрольных образцов на всех этапах исследования [11].

Влияние комменсальных микроорганизмов, колонизирующих различные органы человека, на функции организма широко изучается, в то время как для эндометрия этот аспект пока не изучен. Изучение количественного и качественного видового состава микробиоты матки, а также биохимических и метаболических путей, которые обеспечивают иммунное равновесие, необходимое для сохранения репродуктивного здоровья человека, остается важной задачей будущих исследований. Понимание взаимосвязей между микробиотой эндометрия и различными заболеваниями может способствовать улучшению диагностики, лечения и профилактики заболеваний женской репродуктивной системы. Для достижения оптимального успеха в будущих исследованиях потребуются хорошо спланированные протоколы, начиная со сбора образцов и заканчивая биоинформационным анализом.

Литература:

- Boyson W.A., Morris J.A. Sterility of the uterine cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1967;99(3):394-396. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)34549-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)34549-5)
- Heinonen P.K., Teisala K., Punnonen R., Miettinen A., Lehtinen M., Paavonen J. Anatomic sites of upper genital tract infection. *Obstet. Gynecol.* 1985;66(3):384-390.
- Eschenbach D.A., Rosene K., Tompkins L.S., Watkins H., Gravett M.G. Endometrial cultures obtained by a triple-lumen method from afebrile and febrile postpartum women. *J. Infect. Dis.* 1986;153(6):1038-1045. <https://doi.org/10.1093/infdis/153.6.10385>
- Hemsell D.L., Obregon V.L., Heard M.C., Nobles B.J. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *J. Reprod. Med.* 1989;34(11):872-874.
- Moller B.R., Kristiansen F.V., Thorsen P., Frost L., Mogensen S.C. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1995;74(3):216-219. <https://doi.org/10.3109/00016349509008942>
- Hansen L.K., Becher N., Bastholm S., Glavind J., Ramsing M., Kim C.J., Romero R., Jensen J.S., Uldbjerg N. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014;93(1):102-108. <https://doi.org/10.1111/aogs.12296>
- Kunz G., Beil D., Deiniger H., Einspanier A., Mall G., Leyendecker G. The uterine peristaltic pump – normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997;424:267-277. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5913-949>
- Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E., Garcia R., Rendi M., Agnew K., Fredricks D.N., Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;212:611.e1-611.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043>
- Franasiak J.M., Werner M.D., Juneau C.R., Tao X., Landis J., Zhan Y., Treff N.R., Scott R.T. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016;33(1):129-136. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>
- Verstraeten H., Vilchez-Vargas R., Desimpel F., Jauregui R., Vankeirsbilck N., Weyers S., Verhelst R., De Sutter P., Pieper D.H., Van De Wiele T. 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>
- Molina N.M., Sola-Leyva A., Haahr T., Aghajanova L., Laudanski P., Castilla J.A., Altmäe S. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice. *Hum. Reprod.* 2021;36(4):859-879. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab009>
- Moreno I., Codoner F.M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J.F., Jimenez-Almazán J., Alonso R., Alama P., Remohí J., 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
- Kyono K., Hashimoto T., Kikuchi S., Nagai Y., Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod. Med. Biol.* 2019;18:72-82. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12250>
- Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., Li F., Yu X., Feng Q., Wang Z., Xie H., Chen X., Zeng C., Wen B., Zeng L., Du H., Tang H., Xu C., Xia Y., Xia H., Yang H., Wang J., Wang J., Madsen L., Brix S., Kristiansen K., Xu X., Li J., Wu R., Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun.* 2017;8:875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
- Liu Y., Wong K.K., Ko E.Y., Chen X., Huang J., Tsui S.K., Li T.C., Chim S.S. Systematic Comparison of Bacterial Colonization of Endometrial Tissue and Fluid Samples in Recurrent Miscarriage Patients: Implications for Future Endometrial Microbiome Studies. *Clin. Chem.* 2018;64(12):1743-1752. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.289306>
- Leoni C., Ceci O., Manzari C., Fosso B., Volpicella M., Ferrari A., Fiorella P., Pesole G., Cicinelli E., Ceci L.R. Human Endometrial Microbiota at Term of Normal Pregnancies. *Genes.* 2019;10(12):971. <https://doi.org/10.3390/genes10120971>
- Winters A.D., Romero R., Gervasi M.T., Gomez-Lopez N., Tran M.R., Garcia-Flores V., Pacora P., Jung E., Hassan S.S., Hsu C.D., Theis K.R. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci. Rep.* 2019;9:9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>
- Parratt J.R., Taggart M.J., Wray S. Functional effects of intracellular pH alteration in the human uterus: simultaneous measurements of pH and force in Reproduction. *J. Reprod. Fertil.* 1995;105(1):71-75. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1050071>
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 472 с.
- Duff P., Gibbs R.S., Blanco J.D., St Clair P.J. Endometrial culture techniques in puerperal patients. *Obstet. Gynecol.* 1983;61(2):217-222.
- Eisenhofer R., Minich J.J., Marotz C., Cooper A., Knight R., Weyrich L.S. Contamination in low microbial biomass microbiome studies: Issues and Recommendations. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):105-117. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.11.003>
- Glassing A., Dowd S.E., Galandiuk S., Davis B., Chiodini R.J. Inherent bacterial DNA contamination of extraction and sequencing reagents may affect interpretation of microbiota in low bacterial biomass samples. *Gut. Pathog.* 2016;26(8):24. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0103-7>
- Winters A.D., Romero R., Gervasi M.T., Gomez-Lopez N., Tran M.R., Garcia-Flores V., Pacora P., Jung E., Hassan S.S., Hsu C.D., Theis K.R. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci. Rep.* 2019;9(1):9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>
- Riganelli L., Iebba V., Piccioni M., Illuminati I., Bonfiglio G., Neroni B., Calvo L., Gagliardi A., Levvero M., Merlino L., Mariani M., Capri O., Pietrangeli D., Schippa S., Guerrieri F. Structural Variations of Vaginal and Endometrial Microbiota: Hints on Female Infertility. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:350. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00350>
- Jin H., Hu G., Sun C., Duan Y., Zhang Z., Liu Z., Zhao X.M., Chen W.H. mBodyMap: a curated database for microbes across human body and their associations with health and diseases. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D808-D816. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab973>
- Fredricks D.N. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. *Anaerobe.* 2011;17(4):191-195. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.01.001>
- Heng L., Gao Y., Xia Q., Wang H., Xie X., Liu Y., Shang H., Diao Y. Reproductive tract microbiota of women in childbearing age shifts upon gynecological infections and menstrual cycle. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):252. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02300-4>
- Khan K.N., Fujishita A., Masumoto H., Muto H., Kitajima M., Masuzaki H., Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;199:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>
- Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J.F., Jimenez-Almazán J., Alonso R., Alama 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(6):684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
- 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. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12105>
- Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., Li F., Yu X., Feng Q., Wang Z., Xie H., Chen X., Zeng C., Wen B., Zeng L., Du H., Tang H., Xu C., Xia Y., Xia H., Yang H., Wang J., Wang J., Madsen L., Brix S., Kristiansen K., Xu X., Li J., Wu R., Jia H. 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>
- Sola-Leyva A., Andrés-León E., Molina N.M., Terron-Camero L.C., Plaza-Díaz J., Sáez-Lara M.J., Gonzalvo M.C., Sánchez R., Ruiz S., Martínez L., Altmäe S. Mapping the entire functionally active endometrial microbiota. *Hum. Reprod.* 2021;36(4):1021-1031. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa372>
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L., Karlebach S., Gorle R., Russell J., Tacket C.O., Brotman R.M., Davis C.C., Ault K., Peralta L., Forney L.J. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108(Suppl 1):4680-4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- Wang J., Li Z., Ma X., Du L., Jia Z., Cui X., Yu L., Yang J., Xiao L.,

- Zhang B., Fan H., Zhao F. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nat. Commun.* 2021;12(1):4191. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24516-8>
35. Knight R., Vrbancac A., Taylor B.C., Aksenov A., Callewaert C., Debelius J., Gonzalez A., Kosciorek T., McCall L.L., McDonald D., Melnik A.V., Morton J.T., Navas J., Quinn R.A., Sanders J.G., Swafford A.D., Thompson L.R., Tripathi A., Xu Z.Z., Zaneveld J.R., Zhu Q., Caporaso J.G., Dorrestein P.C. Best practices for analysing microbiomes. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018;16(7):410-422. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9>
 36. Pollock J., Glendinning L., Wisedchanwet T., Watson M. The Madness of Microbiome: Attempting To Find Consensus “Best Practice” for 16S Microbiome Studies. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018;84(7):e02627-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02627-17>
 37. Kunz G., Beil D., Deiniger H., Einspanier A., Mall G., Leyendecker G. The uterine peristaltic pump – normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997;424:267-77. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5913-9_49
 38. Swidsinski A., Verstraeten H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>
 39. Svenstrup H.F., Fedder J., Abraham-Peskir J., Birkelund S., Christiansen G. *Mycoplasma genitalium* attaches to human spermatozoa. *Hum. Reprod.* 2003;18(10):2103-2109. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg392>
 40. Sparks R.A., Purrier B.G., Watt P.J., Elstein M. Bacteriological colonisation of uterine cavity: role of tailed intrauterine contraceptive device. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1981;282(6271):1189-1191. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6271.1189>
 41. Fardini Y., Chung P., Dumm R., Joshi N., Han Y.P.W. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infect. Immun.* 2010;78(4):1789-1796. <https://doi.org/10.1128/IAI.01395-09>
 42. Han Y.W., Redline R.W., Li M., Yin L., Hill G.B., McCormick T.S. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect. Immun.* 2004;72(4):2272-2279. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.4.2272-2279.2004>
 43. Swati P., Thomas B., Vahab S.A., Kapaettu S., Kushtagi P. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;285(3):613-619. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2012-9>
 44. Sola-Leyva A., Andrés-León E., Molina N.M., Terron-Camero L.C., Plaza-Díaz J., Sáez-Lara M.J., Gonzalvo M.C., Sánchez R., Ruiz S., Martínez L., Altmäe S. Mapping the entire functionally active endometrial microbiota. *Hum. Reprod.* 2021;36(4):1021-1031. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa372>
 45. Vanstokstraeten R., Callewaert E., Blotwijk S., Rombauts E., Crombé F., Emmerechts K., Soetens O., Vandoorslaer K., De Geyter D., Allonsius C., Vander Donck L., Blockeel C., Wybo I., Piérard D., Demuyser T., Mackens S. Comparing Vaginal and Endometrial Microbiota Using Culturomics: Proof of Concept. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(6):5947. <https://doi.org/10.3390/ijms24065947>
 46. Khan K.N., Fujishita A., Masumoto H., Muto H., Kitajima M., Masuzaki H., Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;199:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>
 47. Wessels J.M., Domínguez M.A., Leyland N.A., Agarwal S.K., Foster W.G. Endometrial Microbiota is more diverse in people with endometriosis than symptomatic controls. *Sci. Rep.* 2021;11:18877. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98380-3>
 48. Liu Y., Ko E.Y.-L., Wong K.K.-W., Chen X., Cheung W.-C., Law T.S.-M., Chung J.P.-W., Tsui S.K.-W., Li T.-C., Chim S.S.-C. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-Based method. *Fertil. Steril.* 2019;112:707-717. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015>
 49. 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;12:748447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748447>
 50. Moreno I., Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil. Steril.* 2018;110(3):337-343. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.041>
 51. 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>
 52. Lu W., He F., Lin Z., Liu S., Tang L., Huang Y., Hu Z. Dysbiosis of the endometrial microbiota and its association with inflammatory cytokines in endometrial cancer. *Int. J. Cancer.* 2021;148(7):1708-1716. <https://doi.org/10.1002/ijc.33428>

References:

1. Boyson WA, Morris JA. Sterility of the uterine cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;99(3):394-396. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)34549-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)34549-5)
2. Heinonen PK, Teisala K, Punnonen R, Miettinen A, Lehtinen M, Paavonen J. Anatomic sites of upper genital tract infection. *Obstet Gynecol.* 1985;66(3):384-390.
3. Eschenbach DA, Rosene K, Tompkins LS, Watkins H, Gravett MG. Endometrial cultures obtained by a triple-lumen method from afebrile and febrile postpartum women. *J Infect Dis.* 1986;153(6):10381045. <https://doi.org/10.1093/infdis/153.6.10385>
4. Hemsell DL, Obregon VL, Heard MC, Nobles BJ. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *J Reprod Med.* 1989;34(11):872-874.
5. Moller BR, Kristiansen FV, Thorsen P, Frost L, Mogensen SC. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74(3):216-219. <https://doi.org/10.3109/00016349509008942>
6. Hansen LK, Becher N, Bastholm S, Glavind J, Ramsing M, Kim CJ, Romero R, Jensen JS, Uldbjerg N. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):102-108. <https://doi.org/10.1111/aogs.12296>
7. Kunz G., Beil D., Deiniger H., Einspanier A., Mall G., Leyendecker G. The uterine peristaltic pump – normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exp Med Biol.* 1997;424:267-277. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5913-9_49
8. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, Fredricks DN, Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:611.e1-611.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043>
9. Franasia JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, Treff NR, Scott RT. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(1):129-136. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>
10. Verstraeten H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, Verhelst R, De Sutter P, Pieper DH, Van De Wiele T. 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>
11. Molina NM, Sola-Leyva A., Haahr T, Aghajanova L, Laudanski P, Castilla JA, Altmäe S. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice. *Hum Reprod.* 2021;36(4):859-879. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab009>
12. Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almaza'n J, Alonso R, Alama' P, Remoh' J, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantationsuccess or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
13. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y, Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol.* 2019;18:72-82. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12250>
14. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum

- along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8:875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
15. Liu Y, Wong KK, Ko EY, Chen X, Huang J, Tsui SK, Li TC, Chim SS. Systematic Comparison of Bacterial Colonization of Endometrial Tissue and Fluid Samples in Recurrent Miscarriage Patients: Implications for Future Endometrial Microbiome Studies. *Clin Chem.* 2018;64(12):1743-1752. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.289306>
16. Leoni C, Ceci O, Manzari C, Fosso B, Volpicella M, Ferrari A, Fiorella P, Pesole G, Cicinelli E, Ceci LR. Human Endometrial Microbiota at Term of Normal Pregnancies. *Genes.* 2019;10(12):971. <https://doi.org/10.3390/genes10120971>
17. Winters AD, Romero R, Gervasi MT, Gomez-Lopez N, Tran MR, Garcia-Flores V, Pacora P, Jung E, Hassan SS, Hsu CD, Theis KR. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci Rep.* 2019;9:9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>
18. Parratt JR, Taggart MJ, Wray S. Functional effects of intracellular pH alteration in the human uterus: simultaneous measurements of pH and force in Reproduction. *J. Reprod. Fertil.* 1995;105(1):71-75. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1050071>
19. Kira EF. Bakterial'nyy vaginoz. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. (In Russ).
20. Duff P, Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ. Endometrial culture techniques in puerperal patients. *Obstet Gynecol.* 1983;61(2):217-22.
21. Eisenhofer R, Minich JJ, Marotz C, Cooper A, Knight R, Weyrich LS. Contamination in low microbial biomass microbiome studies: Issues and Recommendations. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):105-117. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.11.003>
22. Glassing A, Dowd SE, Galandiuk S, Davis B, Chiodini RJ. Inherent bacterial DNA contamination of extraction and sequencing reagents may affect interpretation of microbiota in low bacterial biomass samples. *Gut Pathog.* 2016;26(8):24. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0103-7>
23. Winters AD, Romero R, Gervasi MT, Gomez-Lopez N, Tran MR, Garcia-Flores V, Pacora P, Jung E, Hassan SS, Hsu CD, Theis KR. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci Rep.* 2019;9(1):9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>
24. Riganelli L, Iebba V, Piccioni M, Illuminati I, Bonfiglio G, Neroni B, Calvo L, Gagliardi A, Levrero M, Merlino L, Mariani M, Capri O, Pietrangeli D, Schippa S, Guerrieri F. Structural Variations of Vaginal and Endometrial Microbiota: Hints on Female Infertility. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:350. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00350>
25. Jin H, Hu G, Sun C, Duan Y, Zhang Z, Liu Z, Zhao XM, Chen WH. mBodyMap: a curated database for microbes across human body and their associations with health and diseases. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D808-D816. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab973>
26. Fredricks DN. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. *Anaerobe.* 2011;17(4):191-5. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.01.001>
27. Heng L, Gao Y, Xia Q, Wang H, Xie X, Liu Y, Shang H, Diao Y. Reproductive tract microbiota of women in childbearing age shifts upon gynecological infections and menstrual cycle. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):252. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02300-4>
28. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>
29. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, 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(6):684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
30. 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. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12105>
31. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. 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>
32. Sola-Leyva A, Andrés-León E, Molina NM, Terron-Camero LC, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gonzalvo MC, Sánchez R, Ruiz S, Martínez L, Altmäe S. Mapping the entire functionally active endometrial microbiota. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1021-1031. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa372>
33. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(Suppl 1):4680-4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
34. Wang J, Li Z, Ma X, Du L, Jia Z, Cui X, Yu L, Yang J, Xiao L, Zhang B, Fan H, Zhao F. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nat Commun.* 2021;12(1):4191. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24516-8>
35. Knight R, Vrbanc A, Taylor BC, Aksenov A, Callewaert C, Debelius J, Gonzalez A, Kosciulek T, McCall LI, McDonald D, Melnik AV, Morton JT, Navas J, Quinn RA, Sanders JG, Swafford AD, Thompson LR, Tripathi A, Xu ZZ, Zaneveld JR, Zhu Q, Caporaso JG, Dorrestein PC. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(7):410-422. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9>
36. Pollock J, Glendinning L, Wisedchanwet T, Watson M. The Madness of Microbiome: Attempting To Find Consensus "Best Practice" for 16S Microbiome Studies. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(7):e02627-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02627-17>
37. Kunz G, Beil D, Deiniger H, Einspanier A, Mall G, Leyendecker G. The uterine peristaltic pump – normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exp Med Biol.* 1997;424:267-277. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5913-9_49
38. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>
39. Svenstrup HF, Fedder J, Abraham-Peskir J, Birkelund S, Christiansen G. Mycoplasma genitalium attaches to human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2003;18(10):2103-2109. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg392>
40. Sparks RA, Purrier BG, Watt PJ, Elstein M. Bacteriological colonisation of uterine cavity: role of tailed intrauterine contraceptive device. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6271):1189-1191. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6271.1189>
41. Fardini Y, Chung P, Dumm R, Joshi N, Han YPW. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infect Immun.* 2010;78(4):1789-1796. <https://doi.org/10.1128/IAI.01395-09>
42. Han YW, Redline RW, Li M, Yin L, Hill GB, McCormick TS. Fusobacterium nucleatum induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun.* 2004;72(4):2272-2279. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.4.2272-2279.2004>
43. Swati P, Thomas B, Vahab SA, Kapaettu S, Kushtagi P. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):613-619. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2012-9>
44. Sola-Leyva A, Andrés-León E, Molina NM, Terron-Camero LC, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gonzalvo MC, Sánchez R, Ruiz S, Martínez L, Altmäe S. Mapping the entire functionally active endometrial microbiota. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1021-31. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa372>
45. Vanstokstraeten R, Callewaert E, Blotwijk S, Rombauts E, Crombé F, Emmerechts K, Soetens O, Vandoorslaer K, De Geyter D, Allonsius C, Vander Donck L, Blockeel C, Wybo I, Piérard D, Demuyser T, Mackens S. Comparing Vaginal and Endometrial Microbiota Using Culturomics: Proof of Concept. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5947. <https://doi.org/10.3390/ijms24065947>
46. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.* 2016;199:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>
47. Wessels JM, Domínguez MA, Leyland NA, Agarwal SK, Foster WG.

- Endometrial Microbiota is more diverse in people with endometriosis than symptomatic controls. *Sci Rep.* 2021;11:18877. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98380-3>
48. Liu Y, Ko EY-L, Wong KK-W, Chen X, Cheung W-C, Law TS-M, Chung JP-W, Tsui SK-W, Li T-C, Chim SS-C. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-Based method. *Fertil Steril.* 2019;112:707-717. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015>
49. 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;12:748447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748447>
50. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril.* 2018;110(3):337-343. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.041>
51. Pelzer ES, 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>
52. Lu W, He F, Lin Z, Liu S, Tang L, Huang Y, Hu Z. Dysbiosis of the endometrial microbiota and its association with inflammatory cytokines in endometrial cancer. *Int J Cancer.* 2021;148(7):1708-1716. <https://doi.org/10.1002/ijc.33428>

Сведения об авторах

Головешкина Елена Николаевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

Вклад в статью: общая концепция и написание обзора.
ORCID: 0000-0002-0536-2874

Скачкова Татьяна Сергеевна, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

Вклад в статью: подготовка и редактирование статьи.
ORCID: 0000-0003-1924-6521

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательной версии публикации.
ORCID: 0000-0003-4228-9044

Статья поступила: 20.08.2023 г.

Принята в печать: 29.02.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Elena N. Goloveshkina, PhD, Head of the Laboratory for Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Street, Moscow, 111123, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0536-2874

Dr. Tatiana S. Skachkova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Street, Moscow, 111123, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-1924-6521

Prof. Vasilij G. Akimkin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Street, Moscow, 111123, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-4228-9044

Received: 20.08.2023

Accepted: 29.02.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.