

# Сучасні світові тенденції вивчення етіології, патогенезу, діагностики та лікування хронічного ендометриту

**Н. В. Косей<sup>1</sup>, Т. Ф. Татарчук<sup>2</sup>, Г. В. Ветох<sup>1</sup>, Л. А. Васильченко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Стаття присвячена аналізу наукової інформації щодо проблеми хронічного ендометриту (ХЕ) на сучасному етапі. ХЕ є загадковим, багатфакторним захворюванням, етіологія, патогенез та оптимальне лікування якого на сьогодні остаточно не визначені. Запалення ендометрія є складною частиною його фізіології, що тонко регулюється балансом між про- та протизапальними механізмами та бере участь у всіх репродуктивних подіях.

Саме хронічне запалення стимулює гормон-незалежну клітинну проліферацію, пригнічення процесів апоптозу, активацію пухлинних факторів росту, інвазії, пухлинного ангиогенезу та неоваскулогенезу. Трансформація запального процесу відбувається завдяки хронічній лейкоцитарній інфільтрації. Хронічний запальний процес провокує розвиток дистрофічних змін епітелію, інфільтрацію стромы лейкоцитами та руйнування міжклітинних контактів, що, своєю чергою, зумовлює зменшення герметичної функції епітелію та порушення диференціації епітеліальних клітин у процесі метаблазії. Цей процес супроводжується порушенням місцевого гуморального імунітету.

Установлено також, що метаболічні розлади, такі, як цукровий діабет, дисліпідемія, гіпертонія та ожиріння, надмірно активують імунну систему, спричинюючи активацію лейкоцитів зі збільшенням кількості їхніх прозапальних фенотипів, що пояснює схильність до хронічних запальних захворювань.

Інфекційні агенти більше не повинні розглядатися як єдиний чинник, що спричинює ХЕ. Будь-який стан, що порушує баланс імунної системи, може призвести до тимчасового, повторного або стійкого ХЕ. Останній може мати різноманітні небезпечні клінічні та параклінічні наслідки.

На сьогодні немає рекомендацій, які б забезпечували належний аналіз або лікування запалення ендометрія. Тому визначення клінічних ознак для оцінювання глобального ризику розвитку ХЕ для пацієнток є доречним. Клінічне оцінювання стану пацієнтки повинно урахувувати її вік, спосіб життя, індекс маси тіла, артеріальний тиск, атопію, фактор стресу, ознаки хронічного запалення, а також історію захворювань, опосередкованих запаленням.

Подальші дослідження даного патологічного стану та розроблення ефективних шляхів його попередження є особливо актуальними, що може сприяти покращенню репродуктивного здоров'я жінок та їхньої фертильності.

**Ключові слова:** хронічний ендометрит, мікробіоценоз, мікробіота.

## Current global trends in the study of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis

**N. V. Kosei, T. F. Tatarchuk, N. V. Vetokh, L. A. Vasylychenko**

The article is devoted to the analysis of scientific information on the problem of chronic endometritis (CE) today. CE is a mysterious, multifactorial disease, the etiology, pathogenesis, and optimal treatment of which have not yet been definitively determined.

Endometrial inflammation is a complex part of its physiology that is finely regulated by the balance between pro- and anti-inflammatory mechanisms and is involved in all reproductive events.

Chronic inflammation stimulates hormone-independent cell proliferation, suppression of apoptosis processes, activation of tumor growth factors, invasion, tumor angiogenesis, and neovasculogenesis. The transformation of the inflammatory process occurs due to chronic leukocyte infiltration. The chronic inflammatory process provokes the development of dystrophic changes in the epithelium, the infiltration of the stroma by leukocytes and the destruction of intercellular contacts, which, in turn, leads to a decrease in the hermetic function of the epithelium and a violation of the differentiation of epithelial cells during the process of metaplasia. This process is accompanied by a disturbance of local humoral immunity

Metabolic disorders such as diabetes, dyslipidemia, hypertension, and obesity have also been found to overactivate the immune system, causing leukocyte activation with increased numbers of their proinflammatory phenotypes, which explains the susceptibility to chronic inflammatory diseases.

Infectious agents should no longer be considered the sole cause of CE. Any condition that disrupts the balance of the immune system can lead to temporary, recurrent, or persistent CE. The last one can have various dangerous clinical and paraclinical consequences.

To date, there are no recommendations that would provide proper analysis or treatment of endometrial inflammation. Therefore, the definition of clinical signs for the assessment of the global risk of development of CE for female patients is relevant. The clinical assessment of the patient's condition should take into account her age, lifestyle, body mass index, blood pressure, atopy, stress factor, signs of chronic inflammation, as well as history of diseases mediated by inflammation.

Further research into this pathological condition and the development of effective ways to prevent it are particularly relevant, which can contribute to the improvement of women's reproductive health and their fertility.

**Keywords:** chronic endometritis, microbiocenosis, microbiota

У сучасному світі хронічний ендометрит (ХЕ) є проблемою, яка не втрачає своєї актуальності та продовжує цікавити як свідоче наукове товариство, так і практикуючих лікарів.

Поширеність ХЕ znano варіює та становить, за даними різних дослідників, від 0,8 до 70%. Так, Cicinelli та співавтори стверджують, що у 56,8% жінок з безпліддям неясного генезу діагностують ХЕ [7].

Останнім часом змінилась група ризику розвитку даного захворювання. Крім загальновідомих факторів, а саме – внутрішньоматкових протизапальних засобів, абортів, непрохідності маткових труб, велика увага приділяється багатопліддю в анамнезі, тривалим менструаціям та іншим аномальним матковим кровотечам, бактеріальному вагінозу, ендометріозу, гіперплазії ендометрія, підслизовій міомі тіла матки.

Отже, частота ХЕ, ймовірно, набагато вища, ніж можна припускати. Ураховуючи високу соціальну значущість захворювання, ефективна терапія ХЕ є задачею відновлення здоров'я жінки.

Запалення – це біологічна реакція на порушення тканинного гомеостазу, зумовлена будь-яким фактором [1, 16, 25, 34, 44]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вважає хронічні запальні захворювання найбільшим тягарем для здоров'я людини, що уражує будь-який орган тіла і є однією з основних причин смерті в усьому світі [16]. Проте його роль у патогенезі розладів репродуктивної системи досі дискутується [2, 16, 42, 43]. Ураховуючи тривожну епідеміологію хронічного запалення та наявність даних, немікробне запалення заслуговує на подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи відіграє воно ключову роль (принаймні частково) в акушерських та гінекологічних захворюваннях.

У сучасних міжнародних літературних джерелах виявлена велика кількість робіт, у яких запалення визнається ключовим механізмом у фізіологічних репродуктивних подіях, таких, як менструація, овуляція, імплантація та вагітність [16, 17, 22, 29]. Фізіологія ендометрія лежить в основі циклічного процесу загоєння травми, що демонструє всі ознаки самообмежувального запалення [17]. Лейкоцитами нормального ендометрія є CD56<sup>+</sup>, маткові природні кілери (НК-клітини), на які припадає 2% стромальних клітин у проліферативному ендометрії, 17% – під час пізньої секреторної фази та понад 70% – наприкінці I триместра вагітності.

Дослідження виявили притаманні запальному процесу судинні зміни, які в основному складаються з вазоконстрикції, вазодилатації, підвищення проникності капілярів і ангіогенезу. Велика увага приділяється біохімічним процесам у тканині під час запалення. Установлено, що інтерлейкін(IL)-1, IL-6, IL-8 і пептидні фактори росту відіграють ключову роль у репродуктивній фізіології та патології, головним чином через шлях біосинтезу простагландинів [17–19].

Крім того, дослідження продемонстрували ключову роль активних шляхів, спрямованих на контроль запалення, що дозволяє відновити нормальні репродуктивні функції [17, 39]. Посилена активація прозапальних шляхів і/або збій шляхів відновлення вже описані як причина репродуктивних розладів [17, 20, 37, 38, 40, 45].

Делікатний баланс прозапальних механізмів і механізмів відновлення у нормальному ендометрії добре висвітлений у літературі, з якої зрозуміло, наскільки надмірна активація запалення є такою ж проблематичною, як і його пригнічення [17, 40]. Об'єктивне оцінювання «нормального запального стану ендометрія» вимагає урахування кількісних і якісних запальних моделей ендометрія, що змінюються у часі. Діагноз повинен спиратися на об'єктивні оцінки, ураховуючи набряк строми, судинні картини, а також розподіл і кількість маркерів запалення ендометрія для кожної репродуктивної фази. Наприклад, виявлення змін ендометрія, характерних для пізньої секреторної фази, під час проліферативної фази може свідчити про запальний стан ендометрія [36].

На сьогодні більшість науковців як причинні фактори порушення запалення ендометрія розглядають лише мікроорганізми або сторонні тіла. «Гострий ендометрит», наприклад, визначається як гостра відповідь на патогени і характеризується надмірною ексудацією та лейкоцитарною інфільтрацією, переважно гранулоцитами [22]. Імунологічні зміни в ендометрії також описані у категорії Е аномальних маткових кровотеч Міжнародної асоціації акушерства та гінекології (FIGO AUB-E), які раніше називали «дисфункціональними матковими кровотечами». Серед цих змін: порушення активності простагландинів на додаток до збільшення кількості CD56<sup>+</sup>-клітин під час проліферативної та ранньої секреторної фаз (5% стромальних клітин замість 2%) [4, 18].

Патоморфологічне дослідження ендометрія виявляє характерні ознаки хронічного запалення – наявність великої кількості плазматичних клітин у строми ендометрія, лімфоїдних інфільтратів поблизу кровоносних судин та устя залоз, нерівномірно виражений фіброз строми, склеротичні зміни стінок спіральних артерій (рисунок) [26].

Імуногістохімічна діагностика ХЕ в основному ґрунтується на наявності плазматичних клітин, які зазвичай відсутні або містяться у дуже малій кількості в ендометрії. Плазматичні клітини виявляють за допомогою маркера CD-138, специфічність якого, за даними Т. А. Лоскутова та інших, становить 78,4% [7, 22]. Отже, ця методика не враховує інші порушення параметрів ендометрія, що притаманні запаленню.

У той самий час на сьогодні існують й інші чутливі маркери ХЕ. Так, Ettore Cicinelli та співавтори у своєму дослідженні порівняли точність імуногістохімічних маркерів CD-138 та MUM-1. MUM-1 і CD-138 засвідчили подібну точність виявлення стромальних плазматичних клітин ендометрії. Примітно, що MUM-1 продемонстрував вищу надійність у парному порівнянні окремих зразків, ніж CD-138. Отже, MUM-1 може бути новою, багатообіцяючою додатковою технікою для діагностики ХЕ [5].

Zapozin та співавтори повідомили, що за наявності ХЕ відбувається блокування ремоделювання тканин фіброзу, яке призводить до посилення стромального склерозу ендометрія, поганої сприйнятливості рецепторів до гормонів, а згодом – і безпліддя. Склеротичні вогнища з накопиченням колагену III типу були виявлені у строми ендометрія [35].



### Причини та механізми хронічного запалення [22]

Описані також гістероскопічні ознаки ХЕ. Гістероскопічна діагностика ХЕ консенсуально ґрунтується на наявності полуничного малюнка, вогнищевої гіперемії, геморагічних плям, мікрополіпів і набряку стромы [7]. Проте добре відомо, що гіперемія та набряк є типовими кардинальними ознаками гострого запалення, а не хронічного, яке досить «мовчазне».

Однак незважаючи на відсутність гострих проявів, ХЕ є небезпекою для репродуктивного здоров'я, адже хронічне запалення – ідеальне підґрунтя для повторних гострих епізодів. ХЕ вже був гістологічно продемонстрований у пацієток без гістероскопічних ознак, оскільки негативні прогностичні значення коливаються від 83 до 89%, тобто приблизно у 10–20% пацієток із нормальною гістероскопією виявляли гістологічні докази ХЕ [32].

Тим не менше, у літературі останніх років зроблено висновок, що відсутність гістероскопічних ознак не виключає наявності ХЕ [32]. І навпаки, позитивні прогностичні значення коливаються від 42 до 94%, що є низьким показником у більшості досліджень [32].

На сьогодні мікроорганізми та/або змінені мікробіота є єдиною визнаною причиною хронічного запалення в ендометрії людини, яка лікується виключно антибіотиками [7].

При цьому природними резервуарами мікробіоти є мікробіоценози інших порожнин організму – кишечника, ротової порожнини, сечостатевої системи. Такі бактеріальні спільноти можна класифікувати як мутуалісти (симбіотично ефективні мікроби), комменсали (мікроби, які не є ані шкідливими, ані корисними для організму) і патогени (колонізуючі мікроби, які можуть спричинити потенційну шкоду організму) [11, 13, 28].

Мікробіота кишечника і статевих шляхів жінок є дуже складними біологічними екосистемами. Мікробіота кишечника складається приблизно з  $10^{13}$ – $10^{14}$  бактеріальних клітин. Однакові види бактерій були ідентифіковані у прямій кишці та піхві у 36% зі 132 вагітних, причому 68% видів мають ідентичні

генотипи. Близько 44% видів бактерій виявляли як у вагінальній, так і в ректальній мікробіоті цих вагітних [8, 25, 27].

Кишкова та цервіковагінальна мікробіота також можуть взаємодіяти з іншими органами та впливати на здоров'я і баланс хвороб людини. Обидві мікробні спільноти можуть змінювати гомеостаз інших органів і систем організму. Обидва мікробіоценози взаємодіють з імунною системою та модулюють імунні відповіді організму [8, 11].

Механізми, за допомогою яких мікробіота впливає на здоров'я людини, чітко не визначені, але за певних обставин відносна чисельність певних бактеріальних угруповань може бути змінена, тим самим порушуючи нормальний гомеостаз і спричиняючи захворювання [16]. Мікробна нерівновага може призвести до ендотеліальної дисфункції, змін імунної системи, бактеріальної транслокації, хронічного запалення та глобальної геномної нестабільності, що притаманно процесам малігнізації [12, 34]. Дійсно, автори численних досліджень пов'язують зміну нормального мікробіому з розвитком раку [11, 12, 21, 30, 33].

Незважаючи на відсутність доказів наявності збудників у 25% жінок з діагнозом ХЕ [5] і на гістероскопічне збереження ХЕ після антибіотикотерапії на підставі результатів антибіотикограми у 28% пацієток [7], за умов такої терапії цільовими є лише мікроорганізми, а не запалення як самостійний процес. При цьому не враховуються можливі причини запалення.

Проте на сьогодні відомо, що саме хронічне запалення стимулює гормон-незалежну клітинну проліферацію, пригнічення процесів апоптозу, активацію пухлинних факторів росту, інвазії, пухлинного ангіогенезу та неоваскулогенезу [21, 24, 46]. Трансформація запального процесу відбувається завдяки хронічній лейкоцитарній інфільтрації. Хронічний запальний процес провокує розвиток дистрофічних змін епітелію, інфільтрацію стромы лейкоцитами та руйнування міжклітинних контактів, що своєю чергою спричинює

розлади герметичної функції епітелію та порушення диференціації епітеліальних клітин у процесі метаплазії. Цей процес супроводжується порушенням місцевого гуморального імунітету [21, 30, 34].

Ключову роль у канцерогенезі відіграє оксидантне пошкодження ДНК у клітинах, що характерно для запалення. Дослідження мікробного спектра у жінок з гіперплазією ендометрія свідчать, що у 62,3 % пацієнок репродуктивного віку виявляють патогенну неспецифічну мікрофлору у порожнині матки за відсутності лабораторних, ультразвукових та патоморфологічних маркерів запального процесу в ендометрії [22, 24].

З іншого боку, існує зворотний зв'язок. Установлено, що міграція циркулюючих В-лімфоцитів до стромального шару ендометрія індукується грамнегативними бактеріями [10]. Проте актуальна на сьогодні концепція мікробіоти продемонструвала потенційне співіснування між мікроорганізмами та здоровим ендометрієм, не спричиняючи захворювання [8, 24]. Основні фактори, які зумовлюють розвиток запалення ендометрія, можуть змінювати мікросередовище, що призводить до порушення співвідношення сапрофітної та патогенної мікробіоти, створюючи таким чином «хибне коло».

Крім того, сьогодні існують докази впливу неінфекційних станів на тонко регульований баланс про- та протизапальних факторів в ендометрії. Численні порушення захисних механізмів ендометрія у бік переважання прозапальних чинників були продемонстровані на тлі сильних менструальних кровотеч, аномальних імплантації/плацентажі у жінок з безпліддям, повторними викиднями, вродженими аномаліями, мертвонародженням, передчасними пологами, обмеженням росту плода. Вони складаються зі збільшення кількості НК-клітин під час проліферативної та ранньої секреторної фаз і надмірної активації простагландинів [3, 4, 19, 20].

Установлено також, що метаболічні розлади, такі, як цукровий діабет, дисліпідемія, гіпертензія та ожиріння, надмірно активують імунну систему, зумовлюючи активацію лейкоцитів зі збільшенням кількості їхніх прозапальних фенотипів, що пояснює схильність до хронічних запальних захворювань [9].

Окиснювальний стрес, опосередкований токсичними звичками (такими, як паління), надмірним забрудненням навколишнього середовища, алергією, порушеннями сну та віком, також продемонстрував свою роль у розвитку схильності до хронічного запального стану [27].

Запалення, спричинене спермою, є ще однією можливою причиною ХЕ, яка ніколи не була належним чином оцінена у репродуктивній медицині. Однак у кількох видів тварин транзиторне запалення матки після спарювання, спричинене компонентами сперми, вважається фізіологічним [10]. Воно стає патологічним у разі запального дисбалансу на користь прозапалення, яке, як було продемонстровано, спричинює стійкий ендометрит, корелює зі зниженням фертильності. Це вимагає лікування, наприклад, із застосуванням імуностимуляторів і кортикостероїдів [23].

У людей єдиною визнаною формою запалення, спричиненого спермою, є алергія на сперму – рідкісний і, швидше за все, недооцінений стан, мало відомий лікарям і, отже, мало досліджений [31].

Лікування ХЕ проводять в основному за допомогою пероральних антибіотиків залежно від результатів посіву та фарбування за Грамом матеріалу після аспірації / біопсії ендометрія [15, 41]. Не існує визначеної схеми антибіотикотерапії ХЕ. У різних дослідженнях призначали різні антибіотики і дози. Установлено тенденцію до поліпшення рецептивності ендометрія після антибіотикотерапії.

Центр контролю з профілактики та захворювань США у STI Treatment Guidelines, 2021, рекомендує застосовувати такі парентеральні схеми для лікування ХЕ [14]:

- Цефтріаксон 500 мг внутрішньом'язово одноразово + доксициклін по 100 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів + метронідазол 500 мг усередину 2 рази на добу протягом 14 днів
- Цефокситин 2 г внутрішньом'язово одноразово + доксициклін по 100 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів + метронідазол 500 мг усередину 2 рази на добу протягом 14 днів
- Інші парентеральні цефалоспорины III покоління (наприклад цефтизоксим або цефотаксим) + доксициклін по 100 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів + метронідазол 500 мг усередину 2 рази на добу протягом 14 днів.

Cicinelli та співавтори описали призначення специфічних схем вживання антибіотиків хворим на ХЕ із безпліддям відповідно до їхніх мікробіологічних профілів. Пацієнок з грамнегативними та грампозитивними бактеріями лікували ципрофлоксацином 500 мг двічі на день протягом 10 днів та комбінацією амоксицилін-клавуланової кислоти 2 г один раз на добу протягом 8 днів. Пацієнткам з мікоплазмозом або уреоплазмозом інфекціями вводили джозаміцин 2 г на добу протягом 12 днів, тоді як міноциклін 200 мг на добу протягом 12 днів давали у випадках резистентності до такої терапії. Маркери запалення ендометрія були виявлені у 25% пацієнок навіть після трьох курсів пероральної антибіотикотерапії, що може свідчити про стійкість та резистентність ХЕ до пероральної антибіотикотерапії.

У цьому дослідженні також повідомлялося, що клінічна частота вагітності та, у кінцевому підсумку, живонароджуваності у пацієнок з екстракорпоральним заплідненням була значно вищою у пацієнок, які демонстрували відповідь на пероральне лікування антибіотиками (65% та 60,8% відповідно), ніж у пацієнок зі стійким ХЕ (33% та 13,3% відповідно) [6].

K. Sfakianoudis та співавтори у 2018 р. опублікували новий підхід до лікування ХЕ, який значно покращив стан ендометрія пацієнок. Вони проводили 10 внутрішньоматкових інфузій раз на 2–3 дні. За допомогою двадцятичотирьохсантиметрового м'якого змінного ембріонального катетера у порожнині матки вводили 3–4 мл розчину для внутрішньовенного введення ципрофлоксацину у концентрації 200 мг/100 мл. Такий об'єм розчину відповідає максимальній місткості порожнини матки.

Але невелика кількість випадків (лише 3 пацієнки) у даному дослідженні не дає зробити глобальні висновки щодо ефективності зазначеного методу лікування. У той самий час автори повідомляють, що усі



З пацієнтки завагітніли незабаром після проведення курсу лікування [29].

Узагальнюючи наведене вище, можна зазначити, що запалення ендометрія є складною ключовою частиною його фізіології, що регулюється балансом між про- та протизапальними механізмами та бере участь у всіх репродуктивних подіях.

Інфекційні агенти більше не повинні розглядатися як єдиний чинник, що спричинює ХЕ. Будь-який стан, що порушує баланс імунної системи, може призвести до тимчасового, повторного або стійкого ХЕ. Останній може мати різноманітні небезпечні клінічні та параклінічні наслідки.

На сьогодні немає рекомендацій, які б забезпечували належне оцінювання або лікування запалення

ендометрія. Тому визначення клінічних ознак для оцінювання глобального ризику розвитку ХЕ для пацієнтки є доречним. Клінічне оцінювання стану пацієнтки повинно урахувати її вік, спосіб життя, індекс маси тіла, артеріальний тиск, атопію, фактор стресу, ознаки хронічного запалення, а також історію захворювань, опосередкованих запаленням.

Отже, ХЕ є загадковим багатофакторним захворюванням, етіологія, патогенез та оптимальне лікування якого на сьогодні остаточно не визначені. Саме тому подальші дослідження даного патологічного стану та розроблення ефективних шляхів його попередження сьогодні є особливо актуальними, що може сприяти покращанню репродуктивного здоров'я жінок та їхньої фертильності.

### Відомості про авторів

**Косей Наталія Василівна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка, відділ репродуктивного здоров'я, Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ; тел.: (050) 624-62-08. *E-mail: nataly.kosey@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3085-3285

**Татарчук Тетяна Феофанівна** – д-р мед. наук, чл.-кор. Національної академії медичних наук України, проф., завідувачка, відділення ендокринної гінекології, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 624-62-08. *E-mail: prof.tatarchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5498-4143

**Ветох Галина Василівна** – канд. мед. наук, наук. співроб., відділ репродуктивного здоров'я, Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ; тел.: (050) 624-62-08. *E-mail: alinavetokh@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-2044-5108

**Васильченко Лілія Анатоліївна** – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділ репродуктивного здоров'я, Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ; тел.: (050) 624-62-08. *E-mail: liliya.vas@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7871-1027

### Information about the authors

**Kosei Nataliya V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Reproductive Health, State Scientific Institution «Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 624-62-08. *E-mail: nataly.kosey@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3085-3285

**Tatarchuk Tetyana F.** – MD, PhD, DSc, Member-Correspondent of the National Ministry of Ukraine, Professor, Head of the Department of Endocrine Gynecology, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 624-62-08. *E-mail: prof.tatarchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5498-4143

**Vetokh Halyna V.** – MD, PhD, Researcher, Department of Reproductive Health, State Scientific Institution «Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 624-62-08. *E-mail: alinavetokh@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-2044-5108

**Vasylchenko Liliya A.** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Reproductive Health, State Scientific Institution «Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 624-62-08. *E-mail: liliya.vas@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7871-1027

### ПОСИЛАННЯ

1. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, Watson M, Katancik J, Garcia N, et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *FASEB J.* 2013;27(3):1012-22. doi: 10.1096/fj.12-220806.
2. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
3. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol.* 2018;9:208. doi: 10.3389/fimmu.2018.00208.
4. Biswas Shivhare S, Bulmer JN, Innes BA, Hapangama DK, Lash GE. Menstrual cycle distribution of uterine natural killer cells is altered in heavy menstrual bleeding. *J Reprod Immunol.* 2015;112:88-94. doi: 10.1016/j.jri.2015.09.001.
5. Cicinelli E, Haimovich S, De Ziegler D, Raz N, Ben-Tzur D, Andrisani A, et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(1):219-26. doi: 10.1007/s10815-021-02356-1.
6. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323-30. doi: 10.1093/humrep/deu292.
7. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S; et al. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019;112(1):162-73.e2. doi: 10.1016/j.ertstert.2019.03.004.

8. Chase D, Goulder A, Zenhausem F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*. 2015;138(1):190-200. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.036.
9. Chen X, Devaraj S. Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):129. doi: 10.1007/s11892-018-1104-3.
10. Christoffersen M, Troedsson M. Inflammation and fertility in the mare. *Reprod Domest Anim*. 2017;52(3):14-20. doi: 10.1111/rda.13013.
11. Drizi A, Djokovic D, Lagan AS, van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(2):90-100. doi: 10.5114/pm.2020.97863.
12. Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer J*. 2014;20(3):181-9. doi: 10.1097/PPO.000000000000048.
13. Gall A, Fero J, McCoy C, Claywell BC, Sanchez CA, Blount PL, et al. Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett's Esophagus Cohort. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129055. doi: 10.1371/journal.pone.0129055.
14. Gressel GM, Usyk M, Frimer M, Kuo DYS, Burk RD. Characterization of the endometrial, cervicovaginal and anorectal microbiota in post-menopausal women with endometrioid and serous endometrial cancers. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259188. doi: 10.1371/journal.pone.0259188.
15. Aniruddha H, Collison MW, Davis AM. CDC sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *JAMA*. 2022;327(9):870-1. doi: 10.1001/jama.2022.1246.
16. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med*. 2014;34(4):747-61. doi: 10.1016/j.cll.2014.08.006.
17. Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction*. 2009;138(6):903-19. doi: 10.1530/REP-09-0247.
18. Jabbour HN, Sales KJ, Smith OP, Battersby S, Boddy SC. Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;252(1-2):191-200. doi: 10.1016/j.mce.2006.03.025.
19. Kitaya K, Yasuda J, Yagi I, Tada Y, Fushiki S, Honjo H. IL-15 expression at human endometrium and decidua. *Biol Reprod*. 2000;63(3):683-7. doi: 10.1095/biolreprod63.3.683.
20. Kodama T, Hara T, Okamoto E, Kusunoki Y, Ohama K. Characteristic changes of large granular lymphocytes that strongly express CD56 in endometrium during the menstrual cycle and early pregnancy. *Hum Reprod*. 1998;13(4):1036-43. doi: 10.1093/humrep/13.4.1036.
21. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012;22(2):292-8. doi: 10.1101/gr.126573.111.
22. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Pathologic basis of disease* (8th ed.). Saunders, Philadelphia; 2010, p. 516-22.
23. Maischberger E, Irwin J, Carrington S, Duggan V. Equine post-breeding endometritis: A review. *Ir Vet J*. 2008;61(3):163-8. doi: 10.1186/2046-0481-61-3-163.
24. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):748-61. doi: 10.1093/humupd/dmv038.
25. Mert I, Walther-Antonio M, Mariani A. Case for a role of the microbiome in gynecologic cancers: Clinician's perspective. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(9):1693-704. doi: 10.1111/jog.13701.
26. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. *Chronic Inflammation* [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173>.
27. Rogers CJ, Prabhu KS, Vijay-Kumar M. The microbiome and obesity-an established risk for certain types of cancer. *Cancer J*. 2014;20(3):176-80. doi: 10.1097/PPO.000000000000049.
28. Schmidt BL, Kuczynski J, Bhattacharya A, Huey B, Corby PM, Queiroz EL, et al. Changes in abundance of oral microbiota associated with oral cancer. *PLoS One*. 2014;9(6):e98741. doi: 10.1371/journal.pone.0098741.
29. Stakianoudis K, Simopoulou M, Nikas Y, Rapani A, Nitsos N, Pierouli K, et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):197. doi: 10.1186/s12905-018-0688-8.
30. Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2019;111(4):772-79. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.
31. Song WJ, Kim DI, Kim MH, Yang MS, Kim YJ, Kim SH, et al. Human seminal plasma allergy: successful pregnancy after prophylactic anti-histamine treatment. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(3):168-71. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.3.168.
32. Tissier H. *Dissertation: Recherches sur la Flore Intestinale des Nourrissons (at Normal et Pathologique)* [Internet]. Paris: M d.-Paris; 1900. Available from: [https://books.google.de/books/about/Recherches\\_sur\\_la\\_flore\\_intestinale\\_des.html?id=jrdkcgAACAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.de/books/about/Recherches_sur_la_flore_intestinale_des.html?id=jrdkcgAACAAJ&redir_esc=y).
33. Gressel GM, Usyk M, Frimer M, Kuo DYS, Burk RD. Characterization of the endometrial, cervicovaginal and anorectal microbiota in post-menopausal women with endometrioid and serous endometrial cancers. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259188. doi: 10.1371/journal.pone.0259188.
34. Wang Y, Zhang Y, Zhang Q, Chen H, Feng Y. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. *J Med Microbiol*. 2018;67(10):1519-26. doi: 10.1099/jmm.0.000821.
35. Zanozin AS, Demura TA, Kolosovsky DY, Faizullina NM, Kogan EA. Impaired endometrial receptivity in primary infertility in women with undifferentiated connective tissue dysplasia and hereditary thrombophilia. *Arkh Patol*. 2016;78(6):23-9.
36. Antipkin YuG, Vdovichenko YuP, Graziottin A, Kaminsky WV, Tatarchuk TF, Bulavenko OV, et al. Uterine bleedings and quality of woman's life. *Reprod Endocrinol*. 2019;47(8):8-12. doi: 10.18370/2309-4117.2019.47.8-12.
37. Antypkin Y, Lytvak O, Kuryk O, Pasichnyk G, Bondarenko Y. Morphological features of endometrial pinopodia formation during the luteal phase in women with previous unsuccessful implantation. *Reprod Endocrinol*. 2021;58(28-33). doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.28-33.
38. Zaporozhan VM, Tatarchuk TF, Dubinina VG, Kosei NV. Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes. *Reprod Endocrinol*. 2012;3(5):5-12.
39. Kalugina LV, Yusko TI, Chaikivska EF, Plaksieva KD, Silina NK. Complicated chronic salpingo-oophoritis in young women. Mobility of conservative therapy. *Reprod Endocrinol*. 2020;54(79-84). doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.79-84.
40. Kosei NV, Regeđa S, Zapadenko AI. Hyperproliferative pathology of the female reproductive system: the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. Honey aspects of women's health. 2018;3(24-31).
41. Kalugina LV, Tatarchuk TF, Kosei NV, Vasilchenko LA. Nutrition for the prevention of inflammatory conditions in the postembolization period in women with uterine leiomyoma. *Reprod Endocrinol*. 2018;17(3):98-104. doi: 10.18370/2309-4117.2014.17.98-104.
42. Sadoval' yak ID, Tatarchuk TF, Idoiyatova YJ, Bulavenko OV, Volodko NA, Gorban NE, et al. Hyperplasia of the endometrium is clinical, based on evidence. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, member; 2021. 74 p.
43. Tatarchuk TF, Kosei NV, Zanko OV, Yusko TI. Endometrial polyposis: optimization of antiseptic therapy. *Reprod endocrinol*. 2018;44(8-14). doi: 10.18370/2309-4117.2018.44.8-14.
44. Tatarchuk TF, Kosei NV, Tutchenko TM, Vasilchenko LA, Glamazda MI, wine drinkers. DU Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Luk'yanovoi NAMS of Ukraine, Vlasnik. A method for predicting the early development of hyperproliferative pathology of the uterus in women of reproductive age with components of the metabolic syndrome. 2020 Sich 27. Patent of Ukraine 139787.
45. Tatarchuk T, Dubosarska Y, Dubosarska Z, Regeđa S, Zanko O. Endometrial hyperplasia: modern approaches to diagnosis and treatment. Review of literature and vlasny dosvid. *Reprod endocrinol*. 2021;58(18-27). doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.18-27.
46. Tatarchuk TF, Herman DG. Polyps and micropolyps of the endometrium. Microbial landscape of the empty uterus and its role in their molding. *Reprod Endocrinol*. 2016;32(14-21). doi: 10.18370/2309-4117.2016.32.14-21.

Стаття надійшла до редакції 08.06.2023. – Дата першого рішення 16.06.2023. – Стаття подана до друку 17.07.2023