

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ТА ІМУННІ ФАКТОРИ У ПАЦІЄНТОК З АДЕНОМІОЗОМ

Щербина М.О., Чехунова А.О.

Кафедра акушерства та гінекології № 1
Харківського національного медичного
університету

E-mail: hnm_u_akusherstvo1@ukr.net

Вступ

Ендометріоз є одним з найзагадковіших гінекологічних захворювань [1,2]. Поширеність ендометріозу надзвичайно висока – ним страждає 30-50% жінок репродуктивного віку [3,4]. Загальновідомо, що ендометріоз – гормонально залежне, генетично обумовлене захворювання, що розвивається на тлі порушення імунного гомеостазу та характеризується наявністю ектопічних ділянок ендометрія за межами матки. Ендометріоз характеризується наявністю таких важких симптомів, як хронічний тазовий біль, дисменорея, диспареунія, дисхезія. Крім того, ендометріоз в 30% випадків призводить до безпліддя [5,6]. Серед усіх нозологічних форм ендометріозу частота виявлення аденоміозу, за даними різних авторів, варіюється від 30 до 53% [7,8].

Протягом всієї історії вивчення ендометріозу висувалися багаточисленні теорії поширення, однак патомеханізми розвитку ендометріюїдних гетеротопій до кінця не встановлені. Протягом останніх десятиріч опубліковані дослідження, які характеризують розвиток ендометріозу з позицій імунологічних порушень [9]. Виявлено збільшення кількості активованих перитоніальних макрофагів з підвищеним виробленням фібронектину та зниженням цитотоксичності NK-клітин відносно до клітин ендометрію [9]. Згідно концепції Crain D.A. та співав. (2009) зміна нормальних ендометріюїдних клітин відбувається під впливом зовнішніх факторів (ендокринні фактори, зміни загального та місцевого імунітету, хімічні речовини тощо) [10].

Проаналізувавши сучасні концепції етіології та механізмів розвитку ендометріозу, опубліковані в базах даних PubMed, UpToDate, eLibrary за останні 10 років, ми звернули увагу на теорію бактеріальної контамінації, як одного з факторів розвитку ендометріозу [11,12,13]. В 2008 р. Kodati V.L. та співавторами було зроблено припущення про роль бактерій і подібних мікроорганізмів в розвитку захворювання [14].

У 2018 р Khan K.N. та співавторами була запропонована нова концепція про зростання ролі бактеріальної контамінації у пацієнток з ендометріозом на тлі зниження експресії антимікробних пептидів (АМП) в епітелії під час менструації [15]. Вчені вважають, що зниження концентрації АМП в тканинах жіночого статевого тракту в поєднанні зі збільшенням контамінації Е.

colі може запускати весь каскад механізмів, кінцевим підсумком якого є «хронічне запалення» зі зміною проникності гістіоцитарних бар'єрів, що і полегшує інвазію ектопічних клітин ендометрію [16]. Ураховуючи, що місцева імуннозапальна реакція і зміни в загальній імунореактивності організму можуть виникати під впливом вірусної та мікробної інфекції, а також бути причиною порушень імунорегуляції та зниження наглядової функції імунної системи, в свою чергу сприяти виникненню і поширенню ендометріюїдних гетеротопій. Інфекцію та зміни в імунній системі слизових оболонок статевих шляхів можна розглядати як тригер в розвитку аденоміозу. Недостатня освітленість місця та ролі мікробних факторів в інвазії ендометріюїдних гетеротопій і стала темою нашого дослідження.

Все вище перераховане обумовлює актуальність вивчення проблеми і вимагає пошуку нових підходів до діагностики, тактики лікування захворювання.

Мета роботи: вивчити стан мікробіоцинозу жіночих статевих органів та імунних факторів у пацієнток з аденоміозом.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 65 жінок репродуктивного віку. На підставі клінічного перебігу захворювання, даних генітального статусу сформовані 2 групи: I групу склали 35 (53,8%) пацієнток з аденоміозом I ступеня поширення. II групу (контрольну) склали 30 (46,2%) гінекологічно здорових жінок.

Критерії включення в дослідження: фертильний вік (18–45 років), пацієнтки з аденоміозом I ступеня поширення.

Критерії виключення: вік пацієнток менше 18 років і більше 50 років, зовнішні форми генітального ендометріозу, лейоміома матки, наявність екстрагенітальної патології, зловиякісні новоутворення, гострі запальні процеси геніталій.

Перед початком обстеження кожна досліджувана підписала інформовану згоду пацієнта на проведення діагностики й обробки персональних даних. Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідно положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009. Протокол дослідження узгоджений Локальним етичним комітетом.

Клінічні методи дослідження включали: загальний огляд, аналіз гінекологічного статусу. Проведено комплекс інструментальних і лабораторних досліджень.

Для оцінки вмісту мікроорганізмів в секретах статевих органів жінок досліджуваний матеріал забирали із цервікального каналу та заднього склепіння піхви і піддавали бактеріологічному дослідженню. Мікрофлору оцінювали за методиками J. Vandepitelle та K. Eudbaek

(1994), згідно з якою враховували: 1) частоту виявлення мікроорганізмів у даному біотопі; 2) загальне обсіменіння; 3) кількість й видовий склад: а) лактобактерій; б) стрептококів; в) стафілококів; г) ентеробактерій; д) грибів роду *Candida*; 4) мікробні асоціації. Для мікробіологічного дослідження матеріал забирали згідно з вимогами взяття й доставки матеріалу для мікробіологічних лабораторій, середовища готували відповідно до вимог виробника (HiMedia, Індія зі строком придатності до 12.2021 р.).

Для вивчення мікробіоценозу піхви застосовували такі поживні середовища: 5% кров'яний агар дефебрированої крові для підрахунку загального мікробного обсіменіння, жовточно-сольовий агар - для стафілококів, цукровий бульйон й сироватковий агар- для стрептококів, середовище для лактобактерій (MPC), середовище Вільсона - Блера та тіогліколеве середовище для анаеробів, середовище Сабуро з поліміксином - для грибів роду *Candida*, середовище Ендо - для ентеробактерій. Посіви інкубували в термостаті при температурі +37°C 24 години, в середовищі Сабуро майже 5 діб. Кількісний підрахунок щільності популяцій різних екологічних груп проводився шляхом підрахунку КУО в одному грамі секрету піхви, зішкребку з цервікального каналу.

Вилучення ізолятів із вагінального секрету, зішкребку з цервікального каналу проводили за загальноприйнятими в мікробіології методами. Оптичну щільність вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера «MultiskanEX», тип 355 (Фінляндія), що представляє собою фотометр зі змінними фільтрами й здатний проводити стандартні фотометричні вимірювання. Інтерпретацію, аналіз й оцінку результатів проводили за допомогою «ВАСТ – програми» АТ «Аналітика» (Росія) та «Ідентифікаційної таблиці» для візуального контролю. Культивування анаеробів проводили в мікроанаеростаті. Ідентифікація вилучених мікроорганізмів проводилася на основі морфологічних, культуральних, біохімічних й антигенних властивостей згідно з класифікацією Д.Х. Берджі (2009) [17].

У виявленні інфекцій урогенітальної сфери використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) і ІФА за допомогою наборів реагентів Amplisens HSV I, II, Lot 2020-09-20, Chlamydia trachomatis, Lot 2020-06-24, HPV 16/18, Lot 2020-12-09, U.parvum/U.urealyticum, Lot 2020-12-12, Gardnerella, Lot 2020-07-22, Mycoplasma hominis, Lot 2020-08-01 (Росія). Вірусологічне обстеження проводилося з метою виявлення специфічного герпетичного антигену в мазках і зішкрябах цервікального каналу. У пробах крові визначали наявність специфічних антитіл до вірусів групи герпесу (I і II типів), цитомегаловірусу. Бактеріальний вагіноз діагностували за допомогою комплексу методів: бактеріоскопія, оцінка рН слизу і амінового тесту (10% КОН). Виявлення інфекційних агентів в кількості 10^4, поодинокі колонії мікроорганізмів нами не враховувалися.

Діагноз аденоміоз I ступеня був виставлений із застосуванням ранньої неінвазивної діагностики аденоміозу, що включає ультразвукову візуалізацію «перехідної зони» (товщина більше 5 мм), визначення індексу резистентності маткових артерій (Irgma). Аналіз рівня антимікробного пептиду – кателіцину (LL-37) в периферичній крові і цервікальному секреті досліджували імуноферментним методом за допомогою набору Human LL-37 ELISA (Hycult Biotech, Нідерланди) та визначали вміст в пг/мл.

Статистична обробка даних виконана з використанням пакетів прикладних програм Statsoft Statistica v6.0 і Microsoft Excel 97. Достовірність відмінностей середніх величин незалежних вибірок оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення. Середній вік пацієнток склав 34,3±3,1. 26 (74,3%) жінок I групи вказували на несприятливий сімейний анамнез (лейоміома матки, гіперплазія ендометрію). При аналізі характеристик менструального циклу відзначено раннє настання менархе (раніше 11 років), рясні і тривалі менструації зафіксовані у 23 (65,7%) обстежених, тривале (понад рік) становлення циклу у 6 (17,1%) жінок. Отримані дані можуть свідчити про існуючу дисфункцію в системі регуляції репродуктивної системи, що вимагає відповідного обстеження цього контингенту хворих ще в пубертатному віці.

З засобів контрацепції 9 (25,7%) жінок використовували внутрішньоматкову систему (ВМК), перевагу гормональної контрацепції віддавали 8 (22,8%) жінок. При аналізі репродуктивної функції виявлено, що у 19 (54,3%) пацієнток було проведено штучне переривання першої вагітності. У 11 (31,4%) жінок були одні пологи. Багаторазове переривання вагітності (2-3 абортів і більше) проводилося 5 (14,3%) пацієнткам.

У 15 (42,8%) жінок реєструвалися постабортні ускладнення (кровотечі, гнійно-септичні захворювання). 24 (68,6%) хворих вказували на перенесені запальні захворювання геніталій (вагініти, цервіцити, аднексити і ендометрити). Частота доброякісних захворювань шийки матки склала 60,0%. З екстрагенітальних захворювань найбільш часто реєструвалися захворювання травної системи – 27 (77,1%) пацієнток. Друге місце по частоті належало хворобам органів дихання (хронічний тонзиліт, бронхіт, бронхіальна астма) – у 19 (54,3%) жінок.

У пацієнток II клінічної групи менархе наступило вчасно (13-14 років), порушень менструальної функції не зареєстровано. Аналіз репродуктивної функції показав помірну кількість вагітностей (1-2 в анамнезі). З екстрагенітальної патології – дитячі інфекції, часті ГРВІ.

Серед скарг і клінічної симптоматики найбільш частими виявилися рясні, болючі і тривалі менструації у 27 (77,1%) жінок I групи. Хронічний тазовий біль реєструвалася у 21 (60,0%) жінки.

Результати бактеріоскопічного дослідження виділень піхви представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати бактеріоскопічного дослідження виділень піхви у обстежених жінок

Ступень чистоти піхви	I група (n=35)		II (контрольна) група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
I	29	82,9	3	10,0
II-III	6	17,1	25	83,3
IV	–	–	2	6,7

За результатами бактеріоскопічного дослідження піхвого вмісту у обстежених жінок I ступень чистоти було виявлено у 29 (82,8%) жінок контрольної групи та у 3 (10,8%) пацієнок I групи ($p < 0,05$). У 6 (17,1%) пацієнок контрольної групи та у 25 (83,3%) I групи переважала II-III ступень чистоти піхви. IV ступень відповідно склала 6,7% випадків у пацієнок I групи ($p < 0,05$). У піхвовому вмісті переважала лейкоцитарна реакція (більше 15 лейкоцитів в полі зору), різноманітна флора.

Вивчаючи мікроскопічну характеристику біоценозу піхви (Кіра Є.Ф., 1995) «нормоценоз» діагностовано у 29 (82,8%) пацієнок II групи, у I групі – у 3 (10%). «Проміжний» тип виявлено у 5 (14,3%) пацієнок II групи, у 13 (43,3%) пацієнок I групи. «Дисбіоз» піхви діагностовано у 15 (50,0%) пацієнок I групи, в контрольній групі «дисбіоз» був відсутній. «Вагініт» (запальний тип мазка) виявлено у 2 (6,7%) жінок I групи, у пацієнок II (контрольної) групи «вагініт» був відсутній.

Таким чином, у жінок з аденоміозом переважає II-III ступень чистоти піхви з «проміжним» типом біоценозу (43,3%), який характеризується зниженим вмістом лактобактерій, наявністю різних видів морфотипів грампозитивних і грам негативних паличок і коків, та «дисбіозом» (50,0%), коли переважає змішана бактеріальна мікрофлора.

Мікробіологічні дослідження виділень піхви показали наявність у всіх обстежених жінок дисбіозу, який проявлявся значним зниженням кількості лактобактерій або їх відсутністю та підвищенням вмісту умовно-патогенних мікробів. У 17 (48,6%) хворих було виділено *Staphylococcus aureus* в концентрації $10^2 - 10^3$ КУО/мл, у 12 (34,3%) вилучали ентерококи: *Enterococcus faecalis* у 7 (20,0%) в кількості 10^2 КУО/мл; *Enterococcus faecium* спостерігали у 2 (5,7%) пацієнтів в кількості 10^3 КУО/мл; *Enterococcus sp* у 3 (8,5%) обстежених в кількості 10^3 КУО/мл; у 9 (25,7%) жінок вилучено *Escherichia coli* 10^3 КУО/мл, у 2 (5,7%) пацієнок – *Klebsiella spp* 10^2 КУО/мл, у 4 (11,4%) *Proteus spp* в кількості 10^2 КУО/мл; у 16 (45,7%) – *Mobiluncus* в

кількості $10^3 - 10^4$ КУО/мл; у 5 (14,3%) *Peptococcus sp* в кількості 10^3 КУО/мл; У 13 (37,1%) хворих були виділені *Candida albicans* в кількості $10^4 - 10^5$ КУО/мл, у 15 (42,8%) – *Gardnerella vaginalis* (КУО не визначали, фіксували наявність «ключових клітин» та зміну рН виділень). У 9 (25,7%) хворих були виділені аспорогенні анаеробні бактерії: *Bacteroides spp.* – 6 (17,1%).

Аналіз виявленої мікрофлори показав, що лактобактерії виявлені у 21 (70,0%) пацієнок групи контролю в концентрації $10^4 - 10^6$ КУО/мл проти 6 (17,1%) у $10^2 - 10^3$ КУО/мл в I групі.

У матеріалі контрольної групи виявлено серед аеробів: *Enterococcus faec.* (10,0 %) у кількості $10^3 - 10^4$ КУО/мл, *Enterococcus sp.* (6,7%), у $10^2 - 10^3$ КУО/мл; *Staphylococcus aureus* (3,3 %) у кількості $10^1 - 10^2$ КУО/мл, *Candida albicans* (13,3 %) у кількості $10^2 - 10^3$ КУО/мл.

На момент обстеження за допомогою мікробіологічних методів, ІФА і ПЛР у 5 (14,3%) були виявлені інфекції, що передаються статевим шляхом. У 3 (8,6%) пацієнок діагностовано *Chlamydia trachomatis*, у 3 (8,6%) *Ureaplasma urealyticum*, у 1 (2,8%) – *Mycoplasma hominis*.

Проведена ПЛР-діагностика матеріалу цервікального каналу виявила: *Cytomegalovirus* у 4 (11,4%) пацієнок I групи, *Herpes Simplex Virus* у 5 (14,3%), *Virus papilloma hominis* – 5 (14,3%). У жінок контрольної групи позитивне визначення *Cytomegalovirus* та *Herpes Simplex Virus* склали 3,3% спостережень.

Проведені дослідження показали, що у всіх пацієнок I групи була мікст-інфекція. Отримані дані свідчать про те, що аденоміоз протікає на тлі порушеного мікробіоценозу геніталій. Виявлені мікробні асоціації здатні призводити до змін фізико-хімічних властивостей і рН секретів урогенітальної сфери з подальшим можливим проникненням в порожнину матки.

Мікробний та вірусний спектр піхви та цервікального каналу надано в таблиці 2.

Таблиця 2. Мікробний і вірусний спектр піхви та цервікального каналу у обстежених жінок

Спектр мікрофлори піхвального вмісту і цервікального каналу	Контрольна група (n=30)		I група (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Аеробна:				
<i>Lactobacillus spp</i>	21	70,0	6	17,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	10,0	7	20,0

<i>Streptococcus agalactica</i>	-	-	6	17,1
<i>Enterococcus faecium</i>	1	3,3	2	5,7
<i>Enterococcus sp</i>	2	6,7	3	8,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3,3	17	48,6
<i>Escherichia coli</i>	-	-	9	25,7
<i>Klebsiella spp</i>	-	-	2	5,7
<i>Proteus spp</i>	-	-	4	11,4
<i>Candida albicans</i>	4	13,3	13	37,1
Анаеробна:				
<i>Bacteroides spp.</i>	-	-	6	17,1
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-	-	15	42,8
<i>Mobiluncus</i>	-	-	16	45,7
<i>Mycoplasma hominis</i>	-	-	1	2,8
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	-	-	3	8,6
<i>Peptococcus sp</i>	-	-	5	14,3
<i>Chlamydia trachomatis</i>			3	8,6
Віруси				
<i>Cytomegalovirus</i>	1	3,3	4	11,4
<i>Virus herpes simplex</i>	1	3,3	5	14,3
<i>Virus papilloma hominis (онкогенні типи)</i>	-	-	5	14,3

У периферичній крові пацієнток з аденоміозом виявлявся знижений рівень LL-37 – 21,4±1,3 пг/мл (в контрольній групі вміст LL-37 – 23,4±2,5 пг/мл відповідно).

У цервікальному секреті рівень LL-37 був статистично значуще нижче у пацієнток I групи в порівнянні з II групою: 41,5±4,3 пг/мл, 62,2±6,1 пг/мл відповідно (p < 0,05), що ймовірно є несприятливим фактором у розвитку аденоміозу (табл. 3).

Таблиця 3. Рівень вмісту LL-37 (пг/мл) у периферичній крові та цервікальному секреті у пацієнток хворих на аденоміоз.

Показник	Контрольна група (n=30)	I група (n=35)
LL-37 у цервікальному секреті	62,2±6,1	41,5±4,3*
LL-37 у периферичній крові	23,4±2,5	21,4±2,3

Кателіцин є хемоатрактантом для імунних клітин, викликає міграцію нейтрофілів, моноцитів і Т-клітин в ділянку запалення, володіє антибактеріальними, протигрибковими та противірусними властивостями, а також бере участь в активації гуморальної аутоімунної відповіді, утворюючи комплекси з аутонуклеїновими кислотами.

Висновки

- Мікробіологічне обстеження пацієнток з аденоміозом дозволило виявити порушення мікробного пейзажу піхви у більшості обстежених. Виявлені дисбіотичні зміни проявляються формуванням мікст-інфекції. Мікробіологічні дослідження виділень піхви показали наявність у всіх обстежених жінок дисбіозу, який проявлявся значним зниженням кількості лактобактерій або їх відсутністю і підвищенням вмісту умовно-патогенних мікробів, вірусів (*Virus herpes simplex*, *Cytomegalovirus*, *Virus papilloma hominis*).
- Стан мікробного пейзажу статевих шляхів у обстежених жінок з аденоміозом характеризується зростанням рівня контамінації піхви облігатними та

факультативно-анаеробними умовно-патогенними мікроорганізмами на тлі зниження кількісних показників лактобацил, що вказує на роль інфекції в патогенезі захворювання.

3. При аденоміозі I ступеню поширення має місце наявність типової запальної реакції зі зниженням рівня антимікробних пептидів у вагінальному і цервікальному секреті. Знижений рівень антимікробного пептиду не забезпечує протимікробний бар'єр у жіночому статевому тракті та може сприяти бактеріальній контамінації матки.

Предметом подальших досліджень має стати пошук адекватних способів активації антимікробної і антивірусної імунореактивності організму.

References

- Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Horné F, Meinhold-Heerlein I. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction*. 2019 Aug;158(2):R41-R47. doi: 10.1530/REP-19-0106 PMID: 30978694.
- Schenken RS. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis [Internet]. Barbieri RL, Eckler K, editors. Waltham, MA: UpToDate; c2021 [updated 2020 Oct 29; cited 2021 Feb 10]. Literature review. Available

from:

<https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>

3. Kuohung W, Hornstein MD. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis [Internet]. Barbieri RL, Eckler K, editors. Waltham, MA: UpToDate; c2021 [updated 2020 Feb 5; cited 2021 Feb 10]. Literature review. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-female-infertility>

4. Fauser BC, Diedrich K, Bouchard P, Dominguez F, Matzuk M, Franks S, et al. Contemporary genetic technologies and female reproduction. Hum Reprod Update. 2011;17(6):829-47. DOI: 10.1093/humupd/dmr033

5. Moore JG, Binstock MA, Growdon WA. The clinical implications of retroperitoneal endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1988 Jun;158(6 Pt 1):1291-8. doi: 10.1016/0002-9378(88)90359-6 PMID: 3381857.

6. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. Fertil Steril. 2019 Feb;111(2):327-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013 PMID: 30527836.

7. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2008 Apr;1127:106-15. doi: 10.1196/annals.1434.014 PMID: 18443337.

8. Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, Plaza-Diaz J, Tubić-Pavlović A, Romero B, et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? Biomolecules. 2020 Apr 11;10(4):593. doi: 10.3390/biom10040593 PMID: 32290428; PMCID: PMC7226034.

9. Xie Q, He H, Wu Y.H., Zou L.J., She X.L., Xia X.M., Wu X.Q. Eutopic endometrium from patients with endometriosis modulates the expression of CD36 and SIRP- α in macrophages. J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45(5):1045-7. doi: 10.1111/jog.13938

10. Crain D.A., Janssen S.J., Edwards T.M., Heindel J., Ho S.M., Hunt P., Iguchi T., Juul A., McLachlan J.A., Schwartz J., Skakkebaek N., Soto A.M., Swan S., Walker C., Woodruff T.K., Woodruff T.J., Giudice L.C., Guillette L.J. Jr. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. Fertil Steril. 2008; 90(4): 911-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.067.

11. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. Front Immunol. 2019 Oct 17;10:2387. doi: 10.3389/fimmu.2019.02387 PMID: 31681281; PMCID: PMC6811518.

12. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat Commun. 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0 PMID: 29042534; PMCID: PMC5645390.

13. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? Front Immunol. 2018 Mar 2;9:208. doi:

10.3389/fimmu.2018.00208 PMID: 29552006; PMCID: PMC5840171.

14. Kodati VL, Govindan S, Movva S, Ponnala S, Hasan Q. Role of Shigella infection in endometriosis: a novel hypothesis. Med Hypotheses. 2008;70(2):239-43. doi: 10.1016/j.mehy.2007.06.012 PMID: 17888583.

15. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. Reprod Med Biol. 2018 Jan 18;17(2):125-33. doi: 10.1002/rmb2.12083 PMID: 29692669.

16. Wira CR, Ghosh M, Smith JM, Shen L, Connor RI, Sundstrom P, et al. Epithelial cell secretions from the human female reproductive tract inhibit sexually transmitted pathogens and Candida albicans but not Lactobacillus. Mucosal Immunol. 2011 May;4(3):335-42. doi: 10.1038/mi.2010.72 PMID: 21048705.

17. Holt J, editor. Bergey's manual of Determinative Bacteriology. Moscow: Mir; 2009. 2 vol. [In Russian].

Features of microbiocenosis of female genital organs and immune factors in patients with adenomiosis Scherbina N.A., Chekhunova A.O.

Endometriosis is one of the most enigmatic gynecological diseases. An analysis of modern concepts of etiology and mechanisms of endometriosis development, published in PubMed, UpToDate, eLibrary databases over the past 10 years, indicates the theory of bacterial contamination as one of the factors of endometriosis. **The purpose of the study.** To study the state of microbiocenosis of women's genital organs and immune factors in patients with adenomiosis.

Materials and methods. A survey of 65 women of reproductive age was conducted. Based on the clinical course of the disease, the data of genital status are formed by 2 groups: I group amounted to 35 (53.8%) patients with adenomiosis and degree of distribution. Group II (control) amounted to 30 (46.2%) gynecologically healthy women. In order to assess the content of microorganisms in the secrets of the genital organs of women, the material was taken from the cervical channel and the posterior vault of the vagina and subjected to a bacteriological study. In the detection of infections of the urogenital sphere, a polymerase chain reaction (PCR) and ELISA was used. **Research results.** By studying the microscopic characteristic of the vaginal biocenosis in women with adenomiosis prevailing the II-III degree of purity of the vagina with the "intermediate" type of biocenosis (43.3%), which is characterized by a reduced content of lactobacillus, the presence of various types of morphotypes of gram-positive and gram-negative rods and cocci and "dysbiosis" (50.0%) when mixed bacterial microflora prevails. Microbiological researches of vaginal allocation showed the presence of dysbiosis in all examined women, which was manifested by a significant decrease in the number of lactobacillus or their absence and increasing the content of conditionally pathogenic microbes. In 17 (48.6%) patients, *Staphylococcus aureus* was isolated at a concentration of $10^2 - 10^3$ cfu/ml, y 12 (34,3%) – *enterococcus*: *Enterococcus faecalis* y 7 (20,0%) in an amount of 10^2

cfu/ml; *Enterococcus faecium* in 2 (5,7%) in an amount of 10^3 cfu/ml; *Enterococcus sp* in 3 (8,5%) in an amount of 10^3 cfu/ml; in 9 (25,7%) withdrawn *Escherichia coli* 10^3 cfu/ml, in 2 (5,7%) patients – *Klebsiella spp* 10^2 cfu/ml, in 4 (11,4%) *Proteus spp* in the amount of 10^2 cfu/ml; in 16 (45,7%) – *Mobiluncus* in the amount of $10^3 - 10^4$ cfu/ml; in 5 (14,3%) *Peptococcus sp.* in the amount of 10^3 cfu/ml; in 13 (37,1%) patients were isolated *Candida albicans*, $10^4 - 10^5$ cfu/ml, in 15 (42,8%) – *Gardnerella vaginalis* (CFUs were not determined, fixed the presence of "key cells" and a change in the pH of discharge). In 9 (25,7%) patients were isolated asporogenic anaerobic bacteria: *Bacteroides spp* – 6 (17,1%). The PCR diagnosis of the material of the cervical channel revealed: *Cytomegalovirus* in 4 (11,4%) patients of I group, *Virus herpes simplex* in 5 (14,3%), *Virus papilloma hominis* – 5 (14,3%). In women of the control group, the positive definition of *Cytomegalovirus* and *Virus Herpes Simplex* amounted to 3.3% of observations. The conducted studies have shown mixed infection in all patients of I group. The obtained data indicate that adenomyosis proceeds against the background of disturbed microbiocenosis of genitalia. Detected microbial associations are able to lead to changes in physico-chemical properties and pH of the secretions of the urogenital sphere, followed by possible penetration into the cavity of the uterus. In peripheral blood, patients with adenomyosis showed a reduced level LL-37 – $21,4 \pm 1,3$ pg/ml (in the control group LL-37 – $23,4 \pm 2,5$ pg/ml respectively). With grade I adenomyosis, a typical inflammatory reaction occurs with a decrease in the level of antimicrobial peptides in the vaginal and cervical secretions, which indicates their possible role in the pathogenesis of the disease.

Key words: adenomyosis, vaginal microbiocenosis, antimicrobial peptides.

Отримано: 12.02.2021