

Влияние микробиоты эндометрия на результаты экстракорпорального оплодотворения: обзор литературы

Д.Б. Махадиева^{1,2}, С.Б. Байкошкарлова³, А.К. Ибрагимов¹, Ж.Р. Ажетова^{3,4},
М.Ж. Мынбаева¹, М. Терзич²

¹Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан

²Назарбаев Университет, Астана, Республика Казахстан

³Ecomed Medical Group, Астана, Республика Казахстан

⁴Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Несмотря на значительные достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), процент неудач в лечении бесплодия остаётся достаточно высоким, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения факторов, влияющих на успешность процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Современные исследования в области репродуктивной медицины, связанные с успешностью лечения бесплодия все чаще признают критическую роль микробиоты эндометрия.

Цель исследования – обобщение данных по взаимосвязи между микробиотой эндометрия и результатами лечения бесплодия методом ЭКО.

Материалы и методы: Для проведения литературного обзора были проанализированы опубликованные научные исследования на английском и русском языках, посвящённые влиянию микробиоты эндометрия на результаты ЭКО. Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar за период с 2014 по 2024 год.

Результаты: Существующие данные свидетельствуют о сложных взаимоотношениях между специфическими профилями микробиоты и репродуктивным здоровьем, при этом важную роль играют виды лактобактерий, которые рассматриваются как потенциальные маркеры здоровой среды эндометрия. Однако отсутствие стандартизированной характеристики микробиоты и вариабельность методов отбора проб подчеркивают трудности в установлении окончательных ассоциаций. Кроме того, анализ показывает, что текущие исследования часто страдают от небольших размеров выборки, что ограничивает возможность обобщения полученных результатов.

Заключение: Данный обзор подчеркивает необходимость проведения более масштабных перспективных исследований со строгими методологическими стандартами для лучшего понимания роли микробиоты эндометрия в прогнозировании исходов лечения ЭКО. Глубокое понимание роли микробиоты в имплантации обещает революционизировать стратегии профилактики, диагностики и лечения в репродуктивной медицине, прокладывая путь к персонализированным методам лечения.

Ключевые слова: микробиота, эндометрий, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Для цитирования: Махадиева Д., Байкошкарлова С., Ибрагимов А., Ажетова Ж., Мынбаева М., Терзич М. Влияние микробиоты эндометрия на результаты экстракорпорального оплодотворения: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:16-22. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.16-22>

The impact of endometrial microbiota on in vitro fertilization outcomes: A literature review

D.B. Makhadiyeva^{1,2}, S.B. Baikoshkarova³, A.K. Ibragimov¹, Zh.R. Azhetova^{3,4},
M.Zh. Mynbayeva¹, M. Terzic²

¹Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan;

²Nazarbayev University, Astana, the Republic of Kazakhstan;

³Ecomed Medical Group, Astana, the Republic of Kazakhstan;

⁴Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Despite significant advancements in assisted reproductive technologies (ART), the failure rate of infertility treatments remains relatively high, highlighting the need for further investigation into factors affecting the success of in vitro fertilization (IVF) procedures. Current research in reproductive medicine increasingly recognizes the endometrial microbiota's critical role in infertility treatment success.

The study aimed to summarize the data on the relationship between endometrial microbiota and infertility treatment outcomes using IVF.

Materials and Methods: We conducted a literature review by analyzing published research studies in English and Russian, focusing on the impact of endometrial microbiota on IVF outcomes. The literature search was carried out in databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar, covering the period from 2014 to 2024.

Results: Existing data indicate complex relationships between specific microbiota profiles and reproductive health, with particular emphasis on Lactobacillus species, considered potential markers of a healthy endometrial environment. However, the lack of standardized microbiota



characterization and variability in sampling methods underscore the challenges in establishing definitive associations. Furthermore, the analysis shows that current studies often suffer from tiny sample sizes, limiting the generalizability of the findings.

Conclusion: This review highlights the need for larger-scale prospective studies with stringent methodological standards to understand better the role of endometrial microbiota in predicting IVF outcomes. A deeper understanding of the role of microbiota in implantation promises to revolutionize preventive, diagnostic, and therapeutic strategies in reproductive medicine, paving the way for personalized treatment approaches.

Keywords: *microbiota, endometrium, infertility, in vitro fertilization (IVF), assisted reproductive technologies (ART).*

How to cite: Makhadiyeva D, Baikoshkarova S, Ibragimov A, Azhetova Zh, Mynbayeva M, Terzic M. The impact of endometrial microbiota on in vitro fertilization outcomes: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:16-22.

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.16-22>

Эндометриялық микробиотаның экстракорпоралды ұрықтандыру нәтижелеріне әсері: әдебиеттерге шолу

Д.Б. Махадиева^{1,2}, С.Б. Байқошқарова³, А.Қ. Ибрагимов¹, Ж.Р. Әжсетова^{3,4},
М.Ж. Мынбаева¹, М.Терзич²

¹Экомед Плюс, Астана, Қазақстан Республикасы.

²Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан Республикасы.

³Ecomed Medical Group, Астана, Қазақстан Республикасы

⁴Астана медициналық университеті, Астана, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) саласындағы елеулі жетістіктерге қарамастан, бедеулікті емдеудегі сәтсіздіктердің пайызы әлі де жоғары болып отыр, бұл экстракорпоралды ұрықтандыру (ЭҚҰ) процедурасының табыстылығына әсер ететін факторларды одан әрі зерттеудің қажеттілігін көрсетеді. Бедеулікті емдеудің табыстылығына қатысты репродуктивті медицина саласындағы қазіргі зерттеулер эндометрий микробиотасының маңызды рөлін жиі мойындайды.

Зерттеудің мақсаты – эндометрий микробиотасы мен ЭКО арқылы бедеулікті емдеу нәтижелері арасындағы байланыстың деректерін жинақтау.

Материалдар мен әдістері: Әдеби шолу жүргізу үшін эндометрий микробиотасының ЭҚҰ нәтижелеріне әсерін зерттеуге арналған ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған ғылыми зерттеулер талданды. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Scopus, Web of Science және Google Scholar дерекқорларында 2014-2024 жылдар аралығында жүргізілді.

Нәтижелері: Қолданыстағы деректер микробиотаның белгілі бір профильдері мен репродуктивті денсаулық арасындағы күрделі қарым-қатынастарды көрсетеді, бұл жерде лактобактериялардың түрлері эндометрийдің сау ортасының әлеуетті маркерлері ретінде маңызды рөл атқарады. Дегенмен, микробиотаның стандартталған сипаттамасының болмауы және үлгілерді іріктеу әдістерінің өзгермелілігі түпкілікті қауымдастықтарды орнатуға қиындықтарды көрсетеді. Сонымен қатар, талдау қазіргі зерттеулер көбінесе таңдаманың кішкентай көлемінен зардап шегетінін, бұл алынған нәтижелерді жалпылау мүмкіндігін шектейтінін көрсетеді.

Қорытынды: Бұл шолу ЭҚҰ емдеу нәтижелерін болжауда эндометрий микробиотасының рөлін жақсырақ түсіну үшін қатаң әдістемелік стандарттары бар ауқымды болашақ зерттеулер жүргізу қажеттілігін көрсетеді. Имплантациядағы микробиотаның рөлін терең түсіну репродуктивті медицинадағы алдын алу, диагностика және емдеу стратегияларын өзгертіп, жеке емдеу әдістеріне жол ашады.

Түйінді сөздері: *микробиота, эндометрий, бедеулік, экстракорпоралды ұрықтандыру (ЭҚҰ), қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ).*

Введение: Бесплодие было успешно преодолено у многих пар, испытывающих трудности с зачатием, с момента начала эпохи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в 1978 году с рождением первого ребенка, зачатого методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1]. Успех лечения методом ЭКО определяется различными факторами, которые постоянно исследуются. Существует множество этапов, связанных с лечением методом ЭКО, определяющих его результат в достижении беременности и рождении ребенка, включая стимуляцию яичников, манипуляции с гаметами, культивирование эмбрионов и процедуру переноса эмбрионов [2]. Прекоцепционные характеристики пациентов также рассматриваются как основные предикторы успешности лечения методом ЭКО, такие как возраст, овариальный

резерв и анамнез бесплодия [3]. Достигнув определенного уровня успеха в лечении бесплодия методом ЭКО благодаря новейшим лабораторным и техническим инновациям, исследователи продолжают изучать факторы, влияющие на прогнозирование и улучшение результатов данного вида лечения бесплодия. Микробный состав женского полового тракта является одной из интересных областей в репродуктивной медицине, вызывающей интерес к определению его воздействия на фертильность и зачатие [4].

Традиционно считалось, что женская репродуктивная система делится на два отдела в отношении микробной стерильности: нижний половой тракт от влагалища до наружного зева шейки матки считался основной областью микробной флоры, тогда как все, что находи-

лось выше внутреннего зева, считалось стерильным [5]. Однако недавние исследования показали, что полость матки обладает уникальной микробиотой, что ставит под сомнение прежнее представление о её стерильности [6, 7]. Микробиота эндометрия определяется бактериями, населяющими внутренний слой матки, эндометрий, и считается, что она обладает более широким микробным разнообразием и меньшей бактериальной нагрузкой по сравнению с органами нижнего полового тракта [5]. Микробиота, доминируемая лактобактериями, ассоциируется с лучшими репродуктивными исходами, тогда как дисбиоз может привести к различным состояниям, включая хронический эндометрит, неудачи имплантации и выкидыши [6, 8]. Исследования показали, что эндометриальный дисбиоз характеризуется сниженным количеством бактерий вида *Lactobacillus* и увеличением присутствия других бактерий, таких как *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [7]. Схожие изменения характерны для дисбиоза вагинальной микробиоты, predisposing к частым урогенитальным инфекциям [9]. Исследование по составу эндометриальной микробиоты при хроническом эндометрите у пациенток с бесплодием демонстрирует высокое бактериальное разнообразие со значительным замещением лактобактерий такими видами как *Ralstonia* и *Gardnerella* и значительные различия в бета-разнообразии по сравнению со здоровыми индивидами [10].

Определение истинного микробного состава эндометрия остается сложной задачей, несмотря на обширные текущие исследования, из-за сложного взаимодействия между двумя ранее "разделенными" микробными зонами в женском половом тракте, которые в настоящее время считаются единым континуумом.

Цель исследования – обобщение данных по взаимосвязи между микробиотой эндометрия и результатами лечения бесплодия методом ЭКО.

Материалы и методы: Для выполнения литературного обзора были исследованы опубликованные научные статьи на английском и русском языках, касающиеся воздействия микробиоты эндометрия на результаты экстракорпорального оплодотворения. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar за период с 2014 по 2024 год. Критерии включения в обзор включали полнотекстовые оригинальные исследования, обзоры и метаанализы рассматривающие взаимосвязь микробиоты эндометрия с исходами ЭКО, включая имплантацию и вынашивание беременности. Рассматривались работы, опубликованные на русском, казахском и английском языках. В обзор не включались исследования, фокусирующиеся на микробиоте других частей репродуктивной системы.

Результаты: Влагалищная флора, доминируемая видами *Lactobacilli*, исторически считалась золотым стандартом нормальной микробной среды нижнего полового тракта, однако, вопреки этому, некоторые исследования показали также и вагинальные культуры, не доминируемые лактобактериями [4]. В свете непрерывного континуума полового тракта микробиота эндометрия была описана как обладающая аналогичным составом с меньшей биомассой по сравнению с вагинальной флорой. Помимо семейства *Lactobacilli* в микробиоте эндометрия были выявлены и другие организмы, такие как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* и *Sneathia* [11]. Ранние исследования микробного состава эндометрия в основном основывались на тестировании методом количественной полимеразной цепной реакции (qPCR) извлеченных культур, что в основном определяет присутствие определенного белка в культуре, относящегося к бактериальному виду [4]. qPCR — это метод количественного определения специфических нуклеиновых кислотных последовательностей в образце. Он включает

производство флуоресцентного сигнала, который возрастает пропорционально концентрации целевой ДНК и преимущественно используется для оценки уровня экспрессии генов [12]. Поскольку половой тракт является непрерывным, существует высокая вероятность контаминации верхнего полового тракта бактериями, обитающими в нижнем тракте. Современный подход к диагностике микробного состава включает генетическое тестирование без культивации флоры с использованием секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) 16S рибосомальной РНК (16S рРНК), что позволяет определить более широкий спектр видов микробных обитателей [4]. NGS 16S рРНК обеспечивает точное и комплексное профилирование бактериальных сообществ путем экстракции ДНК из образца, а затем амплификации гена 16S рРНК с использованием ПЦР и секвенирования ампликонов с использованием технологий NGS [13]. Другим методом, используемым для этой цели, является полное геномное секвенирование (whole genome sequencing, WGS), которое позволяет создать детальную и точную картину микробиоты, но требует значительных ресурсов, что ограничивает его применение в исследованиях [14]. WGS нацелено на картирование полной последовательности ДНК генома организма путем анализа, кодирующих и некодирующих областей хромосомной и митохондриальной ДНК [15]. Сдвиг в преобладании других видов, не относящихся к *Lactobacilli*, был связан с заболеваниями эндометрия. Хронический эндометрит был ассоциирован с обилием *Porphyromonas* и *Escherichia*, тогда как гиперпластические состояния эндометрия были связаны с *Peptostreptococcus*, *Pseudomonas* и *Staphylococcus* [16]. Исследования эндометриальной микробиоты связанной с бесплодием, выявили преобладание *Chlamydia*, *Gardnerella*, *Mycobacterium tuberculosis* и *E. Coli* у пораженных женщин [17].

Основные результаты лечения методом ЭКО включают частоту наступления беременности, частоту выкидышей и частоту живорождений, которые могут зависеть от гетерогенности и богатства микробиоты генитального тракта. Существуют данные, подтверждающие положительное влияние низкого микробного разнообразия во влагалище на зачатие у пациентов, проходящих ЭКО, однако другие исследования противостоят этому, показывая отсутствие эффекта [14].

Частота наступления беременности, связанная с микробиотой генитального тракта, была выше у пациентов, проходящих лечение методом ЭКО, с высоким содержанием лактобактерий и низкой нагрузкой патогенных бактерий, как в эндометрии, так и в вагинальных образцах, определяемых как отличные от *Lactobacilli spp.*, с учетом до зачатия медицинских и терапевтических характеристик пациентов [18]. Исследование влияния микробиома генитального тракта на результаты ЭКО показало, что отсутствие *Lactobacilli spp.* отрицательно связано с вероятностью наступления беременности при лечении методом ЭКО [8, 19]. Кроме того, разнообразие видов *Lactobacilli* играет решающую роль в прогнозировании исходов ЭКО. Этот результат подчеркивает не только защитную роль лактобактерий, но и пагубное влияние патогенных бактерий на имплантацию, и успех беременности.

Методологический подход, использованный в исследовании М. Miyagi и соавторов, характеризуется тщательной дезинфекцией влагалища и установлением отрицательного контроля для уменьшения риска контаминации [18]. Патологический механизм, лежащий в основе влияния микробного преобладания в эндометрии, связан с иммунологическими изменениями, происходящими во время имплантации. Бактерии, обитающие в эндометрии, определяют толерантность эндометриальной оболочки к эмбриону в период перимплантационной фазы через регуляторные пути лимфоцитов, тем самым влияя на вероятность успешной беременности [20].



Интересное наблюдение было сделано в исследовании, изучавшем различия в составе микробиоты эндометрия в зависимости от метода сбора образцов — эндометриальной жидкости и биопсии эндометрия — и их влияние на частоту живорождений. Наличие лактобактерий в эндометриальной жидкости имело более высокую прогностическую ценность для достижения беременности по сравнению с образцом биопсии эндометрия. Кроме того, была отмечена разница в присутствии патологических бактерий, специфичных для каждого из источников образцов [5].

Это подчеркивает сложность микробиоты эндометрия, играющей роль в результатах лечения методом ЭКО. Виды *Bifidobacterium* хорошо известны как маркеры нормальной микрофлоры влагалища, однако их наличие в микробиоте эндометрия было связано с понижением шансов на успех ЭКО у бесплодных пациенток по необъяснимым причинам [5, 14]. Также было предложено, что микробиота эндометрия может играть роль в развитии ранних осложнений беременности, включая выкидыши у пациенток с высоким микробным разнообразием и низким доминированием лактобактерий в собранных образцах [21].

Т. Hashimoto и соавторы не обнаружили существенных различий в частоте наступления беременности или выкидышей между пациентками с эубиотическим и дисбиотическим эндометрием, проходивших программы ЭКО. Более того было отмечено, что некоторые пациентки успешно вынашивали беременность, даже если в образцах эндометрия полностью отсутствовали *Lactobacilli*, что предполагает, что микробиота, не включающая *Lactobacilli*, не всегда оказывает негативное влияние [22].

Однако другая группа исследователей, изучавшее состав микробиоты эндометрия и его влияния на результаты ЭКО, продемонстрировала, что род *Lactobacillus*, в частности при высокой относительной численности вида *L. Crispatus* в образцах эндометрия, был ассоциирован с увеличением частоты живорождений после ЭКО. У женщин с мужским фактором бесплодия и первичным бесплодием наблюдалось более высокое содержание *L. Crispatus* по сравнению с другими группами женщин с бесплодием [23].

Стоит отметить, что у женщин с историей повторных неудач имплантации, несмотря на отсутствие значительных различий в микробиоте влагалища и эндометрия между беременными и небеременными женщинами после ЭКО, отмечалось пониженное альфа-разнообразие в вагинальных образцах и повышенное альфа-разнообразие в эндометриальных образцах по сравнению с женщинами без повторных неудач имплантации [24]. Однако V. Cela и соавторы установили, что дисбиоз эндометрия был связан с более высокими уровнями воспалительных маркеров и снижением противовоспалительных факторов по сравнению с эубиотическим эндометрием у женщин с повторными неудачами имплантации. Они также обнаружили отрицательную корреляцию между долей *Lactobacillus* и концентрацией воспалительных молекул. Примечательно, что количество попыток ЭКО было напрямую связано с уровнем воспалительных факторов в группе с эубиозом [25].

Исследования показывают, что хронический эндометрит и измененная микробиота матки могут отрицательно влиять на успех лечения методом ЭКО [26]. В группах с хроническим эндометритом и отсутствием беременности наблюдалось большее количество *Gardnerella* в образцах эндометрия, что предполагает возможную связь с отрицательными результатами ЭКО [25, 26]. Однако у пациенток, не забеременевших после ЭКО, наблюдалось меньшее количество *Lactobacillus* и большее количество потенциально патогенных бактерий, таких как *Prevotella* и *Gardnerella* [27].

P. Foteinidou и соавторы указали на то, что ограниченность данных о влиянии микробиоты эндометрия на веро-

ятность беременности при лечении бесплодия частично обусловлена однородностью имеющихся исследований, поскольку они в основном проводились в определенных регионах мира, таких как азиатские страны и Южная Европа; это ограничивает возможность применения этих результатов в более широком контексте [8].

Противоречивые результаты относительно связи между богатством микробиоты гениталий и успехом ЭКО могут быть связаны с различиями в популяциях исследуемых, включая возраст, этническую принадлежность и сопутствующие заболевания участников исследования; а также с различиями в методологиях оценки микробного богатства и состава, включая выбор подходов к секвенированию. Другие факторы, такие как особенности пациентов, включая образ жизни, диету, использование антибиотиков и историю гинекологических заболеваний, также могут влиять на результаты исследования микробиома гениталий. Кроме того, временная изменчивость исследуемого микробиома, связанная с менструальным циклом, является важным фактором, который следует учитывать при интерпретации представленных результатов.

Обсуждение: несмотря на растущие доказательства того, что микробиота эндометрия играет определенную роль в исходах лечения методом ЭКО, существуют несколько препятствий для ее применения в текущей клинической практике, что требует дальнейших исследований. Отсутствие стандартизации анализа микробиома является одним из основных препятствий, так как методы 16S рРНК и WGS требуют обработки сложных данных о микробиоме с использованием сложных инструментов биоинформатики и соответствующей экспертизы для проведения клинически значимой интерпретации результатов, что дорогостояще и не широко доступно [28]. Различия между наличием микробов и их влиянием на репродукцию является еще одним препятствием для клинического применения в прогнозировании исходов лечения ЭКО. Известно, что микробная флора подвержена изменениям под воздействием множества факторов, включая диету, образ жизни, медикаментозную и антибиотикотерапию. Учитывая, что лечение ЭКО включает несколько этапов, существует высокий риск смешения факторов при определении патофизиологического влияния микробиоты эндометрия на исходы лечения.

Актуальность темы и широкий охват современных исследований в области изучения микробиоты эндометрия представляет сильную сторону данного обзора, нацеленного на повышение эффективности лечения методом ЭКО. Однако ограниченный размер выборок снижает обобщаемость выводов, а отсутствие стандартизированных методов исследования микробиоты эндометрия во включенных научных публикациях затрудняет сопоставление результатов.

Заключение: Исследования, посвященные значимости микробиоты эндометрия в области репродуктивной медицины, продолжают активно развиваться, но имеющиеся результаты на небольших выборках требуют проведения более масштабных исследований. Множество аспектов этой темы остаются неясными и требуют дальнейшего уточнения для достижения научного консенсуса. Нормативный состав микробиоты еще не установлен окончательно, особенно в отношении взаимодействия *Lactobacilli* и патогенных бактерий.

Кроме того, методы отбора образцов нуждаются в стандартизации и совершенствовании для снижения риска контаминации. Были разработаны передовые технические методологии для преодоления таких проблем. Также рекомендуется использование секвенирования нового поколения, а не традиционных методов, основанных на культуральных исследованиях, чтобы обеспечить полное выявление всех бактериальных видов, присутствующих в исследуемом материале. Существенным ограничением

современных исследований является относительно ограниченный масштаб выборок исследуемой популяции. В связи с этим существует острая необходимость в проведении проспективных исследований с участием более крупных когорт, придерживающихся строгих критериев отбора, чтобы исследовать различные области применения с прочной клинической позиции. Глубокое понимание динамического взаимодействия между микробиотой

эндометрия и репродуктивными исходами обещает открыть новые пути для прогнозирования результатов лечения методом ЭКО.

Получено/Received/Жиберілді: 28.08.2024

Одобрено/Approved/Маққұлданган: 19.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Fishel S. First in vitro fertilization baby—this is how it happened. *Fertil Steril*. 2018;110:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.008>
2. Shingshetty L, Cameron NJ, McLernon DJ, Bhattacharya S. Predictors of success after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2024;5(121):742-751. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.03.003>
3. Ribeiro S, Sousa M. In vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection predictive factors: A review of the effect of female age, ovarian reserve, male age, and male factor on IVF/ICSI treatment outcomes. *JBRA Assist Reprod*. 2023;1(27):97. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220000>
4. Moreno I, Fransiak JM. Endometrial microbiota—new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108:32-39. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.034>
5. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, Taguchi S, Puente E, Dimattina M, Lim MW, Meneghini G, Aubuchon M, Leondires M, Izquierdo A, Perez-Olgati M, Chavez A, Seethram K, Bau D, Gomez C, Valbuena D, Simon C. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*. 2022;10:1. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>
6. Bodurska T, Konova E, Pachkova S, Yordanov A. Endometrial microbiome and women's reproductive health – review of the problem endometrial microbiome and reproductive health. *J Pure Appl Microbiol*. 2021;4(15):1727-1734. <https://doi.org/10.22207/jpam.15.4.03>
7. Medina-Bastidas D, Camacho-Arroyo I, García-Gómez E. Current findings in endometrial microbiome: impact on uterine diseases. *Reproduction*. 2022;5(163). <https://doi.org/10.1530/REP-21-0120>
8. Foteinidou P, Exindari M, Chatzidimitriou D, Gioula G. Endometrial microbiome and its correlation to female infertility: A systematic review and meta-analysis. *Acta Microbiol Hell*. 2024;69:14-28. <https://doi.org/10.3390/amh69010004>
9. Бахарева И.В. Роль вагинальной микробиоты в сохранении женского репродуктивного здоровья: обзор литературы (часть 1). *Репрод мед*. 2022;1(50):52-59. Bakhareva IV. The role of the vaginal microbiota in the preservation of female reproductive health: literature review (part 1). *Reprod Med*. 2022;1(50):52-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.52-59>
10. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, Morales R, Diaz M, Aranda FI, Llacer J, Bernabeu R. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:25-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.045>
11. 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>
12. Miller JR, Andre R. Quantitative polymerase chain reaction. *Br J Hosp Med*. 2014;75. <https://doi.org/10.12968/hmed.2014.75.sup12.c188>
13. Sanschagrín S, Yergeau E. Next-generation sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. *JoVE*. 2014. <https://doi.org/10.3791/51709>
14. Dube R, Kar SS. Genital microbiota and outcome of assisted reproductive treatment – A systematic review. *Life*. 2022;12:1867. <https://doi.org/10.3390/life12111867>
15. Park ST, Kim J. Trends in next-generation sequencing and a new era for whole genome sequencing. *Int Neurourol J*. 2016;20. <https://doi.org/10.5213/inj.1632742.371>
16. Liang J, Li M, Zhang L, Yang Y, Jin X, Zhang Q, Lv T, Huang Z, Liao Q, Tong X. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1125640>
17. Wee BA, Thomas M, Sweeney EL, Frentiu FD, Samios M, Ravel J, Gajer P, Myers G, Timms P, Allan JA, Huston WM. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018;58:341-348. <https://doi.org/10.1111/ajo.12754>



18. Miyagi M, Mekaru K, Tanaka SE, Arai W, Ashikawa K, Sakuraba Y, Nakamura R, Oishi S, Akamine K, Aoki Y. Endometrial and vaginal microbiomes influence assisted reproductive technology outcomes. *JBRA Assist Reprod.* 2023;27:267-281. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220040>
19. Vitale SG, Ferrari F, Ciebiera M, Zgliczyńska M, Rapisarda AMC, Vecchio GM, Pino A, Angelico G, Knafel A, Riemma G, De Franciscis P, Cianci S. The role of genital tract microbiome in fertility: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022;23:180. <https://doi.org/10.3390/ijms23010180>
20. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, van der Molen RG. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum Reprod Upd.* 2018;24:393-415. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>
21. Odendaal J, Black N, Bennett PR, Brosens J, Quenby S, MacIntyre DA. The endometrial microbiota and early pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2024;dead274. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead274>
22. Hashimoto T, Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet.* 2019;12(36):2471-2479. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01630-7>
23. Bui BN, Van Hoogenhuijze N, Viveen M, Mol F, Teklenburg G, de Bruin JP, Besselink D, Brentjens LS, Mackens S, Rogers MR, Steba GS. The endometrial microbiota of women with or without a live birth within 12 months after a first failed IVF/ICSI cycle. *Sci Rep.* 2023;1(13):3444. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30591-2>
24. Diaz-Martinez MD, Bernabeu A, Lledó B, Carratalá-Munuera C, Quesada JA, Lozano FM, Ruiz V, Morales R, Llácer J, Ten J, Castillo JC. Impact of the vaginal and endometrial microbiome pattern on assisted reproduction outcomes. *J Clin Med.* 2021;10(18):4063. <https://doi.org/10.3390/jcm10184063>
25. Cela V, Daniele S, Obino ME, Ruggiero M, Zappelli E, Ceccarelli L, Papini F, Marzi I, Scarfò G, Tosi F, Franzoni F. Endometrial dysbiosis is related to inflammatory factors in women with repeated implantation failure: a pilot study. *J Clin Med.* 2022;9(11):2481. <https://doi.org/10.3390/jcm11092481>
26. Chen W, Wei K, He X, Wei J, Yang L, Li L, Chen T, Tan B. Identification of uterine microbiota in infertile women receiving in vitro fertilization with and without chronic endometritis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:693267. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021>
27. Vajpeyee M, Tiwari S, Yadav LB, Tank P. Assessment of bacterial diversity associated with assisted reproductive technologies through next-generation sequencing. *Middle East Fertil Soc J.* 2022;1(27):28. <https://doi.org/10.1186/s43043-022-00117-3>
28. Kaluanga Bwanga P, Tremblay-Lemoine PL, Timmermans M, Ravet S, Munaut C, Nisolle M, Henry L. The endometrial microbiota: challenges and prospects. *Medicina (Mex).* 2023;59:1540. <https://doi.org/10.3390/medicina59091540>

Информация об авторах:

Махадиева Д.Б. (корреспондирующий автор) – докторант, Назарбаев Университет, магистр общественного здравоохранения (МРН), врач репродуктолог, Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан, тел. 87783546227, e-mail: dishamb@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0288-4108>.

Байкошкарлова С.Б. – доктор биологических наук, профессор, научный руководитель, Ecomed Medical Group, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: ecomed_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>.

Ибрагимов А.К. – магистр медицины, директор Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: ecomedast@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5083-9354>.

Ажетова Ж.Р. – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, Медицинский университет Астана, медицинский директор, Ecomed Medical Group, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: azhetova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>.

Мынбаева М.Ж. – эмбриолог, Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: maryana.81@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4539-1666>.

Терзич М. – профессор, руководитель отделения хирургии Школы медицины, Назарбаев Университет Астана, Астана, Республика Казахстан, тел. 87172706688, e-mail: milan.terzic@nu.edu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-5154>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Махадиева Д.Б., Байкошкарлова С.Б., Ибрагимов А.К.

Проведение исследования – Махадиева Д.Б., Ажетова Ж.Р., Мынбаева М.Ж.

Валидация результатов – Махадиева Д.Б., Ажетова Ж.Р., Терзич М.

Написание черновика рукописи – Махадиева Д.Б., Байкошкарлова С.Б., Терзич М.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

D.B. Makhadiyeva (corresponding author) – Doctoral Candidate at Nazarbayev University AEO, Master of Public Health (MPH), Reproductive Physician at Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77783546227, e-mail: dishamb@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0288-4108>.

S.B. Baikoshkarova – Doctor of Biological Sciences, Professor, Scientific Director of Ecomed Medical Group, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomед_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>.

A.K. Ibragimov – Master of Medicine, Director of Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomедast@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5083-9354>.

Zh.R. Azhetova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Astana Medical University, Medical Director at Ecomed Medical Group, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: azhetova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>.

M.Zh. Mynbayeva – Embryologist at Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: maryana.81@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4539-1666>.

M. Terzic – Professor, Head of the Department of Surgery, School of Medicine at Nazarbayev University, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77172706688, e-mail: milan.terzic@nu.edu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-5154>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – D.B. Makhadiyeva, S.B. Baikoshkarova, A.K. Ibragimov

Investigation – D.B. Makhadiyeva, Zh.R. Azhetova, M.Zh. Mynbayeva

Validation – D.B. Makhadiyeva, Zh.R. Azhetova, M. Terzic

Writing – Original Draft Preparation – D.B. Makhadiyeva, S.B. Baikoshkarova, M. Terzic

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.