

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЖІНКИ В РОЗВИТКУ АДЕНОМІОЗУ

ЩЕРБИНА М.О., ПОТАПОВА Л.В., ЩЕРБИНА І.М.,  
МЕРЦАЛОВА О.В, ЛІПКО О.П., ЧЕХУНОВА А.О.

Харківський національний медичний університет,  
кафедра акушерства та гінекології №1, м. Харків

*Аденоміоз є однією з важливих проблем сучасної гінекології, яка призводить до порушень репродуктивної функції, зниження працездатності та якості життя жінок. Поширеність ендометріозу в популяції жінок складають від 20-55% у пацієнток репродуктивного віку. Важливу роль у виникненні та розвитку аденоміозу відіграють генетична схильність, гормональні зміни та вплив імунологічних факторів. Великий інтерес представляє нова концепція, щодо значної ролі бактеріальної контамінації статевого тракту у пацієнток з аденоміозом. Актуальним є вивчення впливу мікроорганізмів на механізми активації запальної реакції, асоційованої з прогресуванням ендометріоїдного ураження і вимагає пошуку нових підходів до діагностики, тактики лікування захворювання.*

**Мета роботи** вивчення впливу характеру урогенітальної інфекції жінки на розвиток аденоміозу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 85 пацієнток з аденоміозом I та II ступінь поширення та 30 здорових фертильних жінок. Середній вік обстежених становив  $27,3 \pm 1,6$  років. Проводили комплексне клінічне обстеження, ультразвукові, кольпоскопічні, гістроскопічні дослідження. Визначення мікробної флори репродуктивного тракту включало бактеріоскопічний, бактеріологічний методи дослідження, специфічні інфекції урогенітальної сфери визначали за допомогою методу ПРЛ. Визначення концентрації цитокінів проводили за допомогою тест-систем для імуноферментного аналізу. Статистична обробка даних виконана з використанням пакетів програм Statsoft Statistica v6.0 і Microsoft Excel 97.

**Результати досліджень.** У структурі гінекологічних захворювань у 95,6% пацієнток з аденоміозом зустрічалися запальні захворювання жіночих статевих органів хронічна герпетична та цитомегаловирусна інфекція виявлена майже у 93%. У жінок з аденоміозом переважає II-III ступень чистоти піхви з «проміжним» типом біоценозу, який характеризується зниженим вмістом лактобактерій, наявністю різних видів морфотипів грампозитивних і грам - негативних паличок і коків, та дисбіозом (49,4%), коли переважає змішана бактеріальна мікрофлора, високий відсоток поєднання аденоміозу з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу обґрунтовує необхідність застосування антимікробної терапії у даній категорії пацієнток. При вивченні цитокінового профілю цервікального вмісту та ендометрію було встановлено підвищення концентрації основних прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНПа та фактора з хемотоксичними властивостями ІЛ-8. Отримані дані свідчать про те, що розвитку аденоміозу сприяє попередня імунозапальна реакція, що супроводжується порушенням місцевого цитокінового балансу.

**Висновки.** Мікробіологічне обстеження пацієнток аденоміозом дозволило виявити порушення мікробного пейзажу репродуктивного тракту у більшості обстежених. Отримані дані свідчать про високий відсоток поєднання аденоміозу з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу. Попередня аденоміоз імунозапальна реакція, супроводжується порушенням місцевого цитокінового баланс. Підвищена активність цитокінів та наявність інфекційних агентів асоційовані з поширенням аденоміозу.

**Ключові слова:** аденоміоз, урогенітальна інфекція жінки, асоціації мікробної флори, цитокіновий дисбаланс,

Проблема репродуктивного здоров'я жінок в останні роки є одним із пріоритетних медико-соціальних напрямків, що визначає актуальність досліджень, присвячених діагностиці,

лікуванню та профілактиці гінекологічних захворювань. Найвагомим фактором, що впливає на репродуктивне здоров'я є зростання частоти та поширеності ендометріозу, захворювання що не-

рідко призводить до пригнічення репродуктивної функції та зниження працездатності жінки [1].

Згідно з пояснювальними зауваженнями ВООЗ, ендометріоз визначається як дисгормональна гіперплазія ектопованого ендометрію, яка може мати характер кістозного або пухлинного утворення, при цьому аденоміоз визначається як «доброякісна інвазія ендометрію в міометрій, що призводить до дифузного збільшення залоз та стромы» [2]. Поширеність ендометріозу в популяції жінок складають за даними різних авторів від 20-55% у пацієток репродуктивного віку [3]. Важливу роль у виникненні та розвитку аденоміозу за даними літератури відіграють генетична схильність, гормональні зміни та вплив імунологічних факторів [4]. Аденоміоз є причиною дисменореї, менорагії, синдрому хронічного тазового болю і безпліддя у 45% пацієток, які страждають на аденоміоз [5,6].

Численні теорії поширення ендометріозу широко обговорюються в літературі, разом з тим, багато питань, присвячених даній проблемі, залишаються суперечливими або маловивченими [7,8]. В останні роки в патогенезі ендометріозу важливе значення приділяється порушенням імунного гомеостазу. Дослідження, присвячені виявленню імунологічних аспектів аденоміозу, свідчать, що одним із факторів патогенезу аденоміозу є цитокіновий дисбаланс [9,10]. Доведено суттєве зростання в периферичній крові пацієток з аденоміозом низки прозапальних цитокінів - IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF, що пояснює активну участь цитокінів у клітинній активації, проліферації, експресії молекул адгезії та імунозапалення [11].

Великий інтерес представляє нова концепція, щодо значної ролі бактеріальної контамінації статевого тракту у пацієток з аденоміозом. Ця проблема найбільш актуальна у жінок репродуктивного віку. Саме репродуктивний вік є активним в аспекті статевого життя, вагітності, пологів, використання контрацептивних засобів. У дослідженні Chen, C. та ін. (2017) повідомлялося про існування різних бактеріальних угруповань по всьому жіночому репродуктивному тракту та їх зв'язку із захворюваннями матки [12,13].

У сучасній науковій літературі представлені дані, щодо впливу мікроорганізмів на механізми активації запальної реакції, асоційованої з прогресуванням ендометріюїдного ураження [14,15].

З огляду на те, що місцева імунозапальна 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, у свою чергу сприяти виникненню та поширенню ендометріюїдних гетеротопій, тому актуальність вивчення проблеми і вимагає пошуку нових підходів до діагностики, тактики лікування захворювання.

**МЕТОЮ** роботи було вивчення впливу характеру урогенітальної інфекції хворих на розвиток аденоміозу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 85 пацієток з аденоміозом, серед них у 73 (45, 0%) виявлено I ступінь поширення; II ступінь – у 12 (15%) пацієтки. Середній вік обстежених становив 27,3 $\pm$ 1,6 років. Контрольну групу становили 30 здорових фертильних жінок.

Комплексне обстеження включало вивчення характеру скарг, анамнезу, ультразвукове трансвагінальне дослідження, кольпоскопічні, гістероскопічні дослідження. Дослідження тканин ендометрію та епітелію цервікального каналу та піхви для визначення мікробної флори включало бактеріоскопічний, бактеріологічний методи дослідження з визначенням чутливості до антибіотиків.

Мікрофлору оцінювали за методом Haenel H. (1979) згідно з яким 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. Визначення інфекцій урогенітальної сфери специфічної ДНК HSV1,2 та CMV проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПРЛ) і ІФА за допомогою наборів реагентів до HSV I, II, *Chlamydia trachomatis*, HPV, *U.parvum/U. uralyticum*, *Gardnerella*, *Mycoplasma hominis*, згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів «UBI» (США).

Визначення концентрації IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  (в цервікальному слизі, ендометрії) проводили за допомогою тест-системи для імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів тест-систем.

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджений Локальним етичним комітетом.

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 ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Анамнестичні дані жінок основної групи вказували на несприятливий сімейний анамнез у понад 70% пацієнток (лейоміома матки, гіперплазія ендометрію). При аналізі характеристик менструального циклу відзначено раннє настання менархе (раніше 11 років), рясні та тривалі менструації зафіксовані у 65,7% обстежених, тривале (понад рік) становлення циклу у 17,1% жінок, що вказує на дисфункцію в системі регуляції репродуктивної системи при аденоміозі. Найбільш частим симптомом захворювання стала дисменорея, частота якої склала 48,2%, мізерні кров'янисті виділення до і після менструації у 22,4% хворих, гіперполіменорея виявлена у 5,9% хворих, безпліддя у 45,9%.

При вивченні екстрагенітальної патології у хворих на аденоміоз найбільш часто зустрічалися гострі респіраторні захворювання, частота перенесених дитячих інфекцій становила 79,4%. Привертає увагу висока частота перенесених захворювань шлунково-кишкового тракту (гастрити, коліти, сигмоїдити), що, можливо, пояснюється порушеннями в імунній системі у цих хворих.

У структурі гінекологічних захворювань у 95,6% пацієнток зустрічалися запальні захворювання жіночих статевих органів. Їх структура та частота виглядали наступним чином: кольпіти діагностовані у 68,6% пацієнток; хронічні сальпінгофорити спостерігалися у 42,5% пацієнток; хронічні ендометрити у 36%, ендометріоз – у 70%. При кольпоскопії слизової оболонки піхви та шийки матки ерозія шийки матки виявлена у 26,4% хворих. При ультразвуковому дослідженні жінок основної групи виявлено потовщення «перехідної зони» (товщина понад 5 мм), наявність гетерогенних структур, «пористість» міометрію. Основними гістероскопічними ознаками внутрішнього ендометріозу були нерівномірність контурів порожнини матки, нерівномірний малюнок стінок, наявність криптів. Гістероскопія, поєднувалася з прицільною біопсією та подальшим гістологічним дослідженням біоптату. Отриманий матеріал свідчив також про наявність ознак запального процесу в ендометрії та вмісту цервікального каналу, які при гістологічному дослідженні було виявлено у 83% пацієнток.

Вивчаючи мікроскопічну характеристику біоценозу піхви «нормоценоз» діагностовано у 80,0% пацієнток контрольної групи, у основної групи – у 9,4%. «Проміжний» тип виявлено у 13,3% пацієнток контрольної групи, у 43,5% пацієнток основної групи. Дисбіоз піхви діагностовано у 49,4% пацієнток основної групи, в контрольній групі дисбіоз був відсутній. Таким чином, у жінок з аденоміозом переважає II-III ступень чистоти піхви з «проміжним» типом біоценозу 43,5%, який характеризується зниженим вмістом лактобактерій, наявністю різних видів морфотипів грампозитивних і грам - негативних паличок і коків, та дисбіозом (49,4%), коли переважає змішана бактеріальна мікрофлора.

Вивчення структури асоціації мікробної флори піхви та цервікального каналу показало, що моноінфекція була виявлена у 25,6% пацієнток, а асоціації збудників з двох і більше видів були виявлені у 74,7% пацієнток ( $p < 0,05$ ). Представники класу Mollicutes (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum/parvum*) займали чільне місце в епітелії цервікального каналу і були виявлені у 58,6% жінок, *Chlamidia trachomatis* і *Herpes simplex virus I, II* були виявлені в епітелії цервікального каналу 3% пацієнток. Бактеріальний вагіноз був діагностований у 36,8% пацієнток, *Candida albicans* – у 24,8% пацієнток. У складі мікробіоти ендометрію *Staphylococcus spp.* виявлено у 35% пацієнток, *Eubacterium spp.* була присутня у 2,4% обстежених. *Mycoplasma hominis* виявлена у 1,2% випадку, *Lachnobacterium spp. /Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Candida spp.*, *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* та *Mycoplasma hominis* були виявлені менш ніж у 10% досліджень. Серед хворих на аденоміоз у 10,6% була ідентифікована ДНК HSV1,2 у цервікальному слизу та ендометрії. Латентну фазу хронічної HSV1,2 інфекції виявлено у 89,4% хворих. У 62,5% хворих ДНК CMV була ідентифікована і в цервікальному слизу та в ендометрії. Серед жінок контрольної групи віруси у цервікальному каналі виявлено у 1,7% - HSV1,2 у 2,0% - CMV; в ендометрії віруси не виявлено.

При вивченні цитокінового профілю статевого тракту було встановлено підвищення концентрації основних прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП $\alpha$  та фактора з хемотоксичними властивостями ІЛ-8.

Вивчення концентрації цитокінів у цервікальному слизу та ендометрії представлено в таблиці 1.

**Таблиця 1. Цитокиновий профіль цервікального слизу та ендометрії у обстежених хворих, пг/мл**

Показник	Контрольна група (n=30)		Основна група (n=85)	
	Цервікальний слиз	Ендометрій	Цервікальний слиз	Ендометрій
IL-8	3,8±0,4	53,2±4,3	5,7±0,4*	68,6±4,6*
IL-6	4,1±0,9	35,4±2,8	9,3±0,8*	52,6±4,9*
IL-1β	2,9±0,1	6,5±0,3	12,1±0,5*	15,7±0,9*
TNF-α	33,4±2,6	48,1±2,3	43,2±6,5	105,3±4,7*

Примітка: \*  $p < 0,05$  статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

В результаті дослідження виявлено, що в ендометрії та цервікальному слизу зростала концентрація цитокинів IL-1β, 6, 8 ( $p < 0,05$ ). Підвищення концентрації TNF-α було достовірним порівняно з контрольною групою, а в ендометрії в 2,4 рази вище порівняно з показником у цервікальному слизу ( $p < 0,05$ ). Місцевий цитокиновий дисбаланс може бути як причиною зниження рівня імунного реагування, спрямованого на відновлення місцевого гомеостазу і підтримання нормального функціонування органів, так і змінювати імунні реакції, надаючи їм агресивний характер. Збільшення вмісту IL-8 у хворих на аденоміоз свідчить про залучення імунної системи до патогенезу даного захворювання за типом запальної реакції і одночасно відображає участь даного інтерлейкіну у проліферативній активності ендометріодних гетеротопій.

Таким чином, у розвитку аденоміозу цитокини (їх підвищена активність та дисбаланс) здатні виступати як фактори, що потенціюють проліферативну активність і тим самим брати участь у поширенні ендометріодного процесу. А також, ймовірно, наявність інфекційних агентів може порушувати рецепторний апарат матки, зрештою, призводячи до прогресу захворювання. Отримані дані свідчать про те, що розвитку аденоміозу сприяє попередня імунозапальна реакція, що супроводжується порушенням місцевого цитокинового балансу.

Отримані дані показали високий відсоток поєднання аденоміозу з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу та обґрунтували необхідність застосування антимікробної терапії у даній категорії пацієнток. Підтвердженням служить позитивна динаміка в лікуванні хворих з аденоміозом, та зниження частоти рецидивів захворювання при включенні до комплексу лікування етіотропною антибактеріальною та противірусною терапією.

## ВИСНОВКИ

Мікробіологічне обстеження пацієнток аденоміозом дозволило виявити порушення мікробного пейзажу репродуктивного тракту у більшості обстежених. Виявлені дисбіотичні зміни виявляються формуванням мікст-інфекції. Мікробіологічні дослідження показали наявність у всіх обстежених жінок дисбіозу, який виявляється значним зниженням кількості лактобактерій або їх відсутністю та підвищенням вмісту умовно-патогенних мікробів, вірусів.

Отримані дані свідчать про високий відсоток поєднання аденоміозу з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу. Попередня аденоміоз імунозапальна реакція, супроводжується порушенням місцевого цитокинового балансу. У свою чергу, підвищена активність цитокинів та наявність інфекційних агентів асоційовані з поширенням ендометріозу.

Обґрунтовано необхідність застосування антимікробної терапії у пацієнток із поєднаною патологією геніталій, що включає аденоміоз та запальні захворювання.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

- Жилка НЯ., Миронюк ІС., Слабкий ГО. (2018) Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. *Wiadomości Lekarskie*. 2018;71(9): 1803–1808.
- WHO Endometriosis <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
- Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, Cramer DW, Kennedy SH, Thomas D, Hornstein MD. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):767-72. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03342-3. PMID: 12372454.
- Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017

- Feb;209:3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021. PMID: 27216973.
5. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, Huirne JAF. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep 11;25(5):647-671. doi: 10.1093/humupd/dmz024. PMID: 31504506; PMCID: 6737562
  6. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, Garcia-Velasco JA. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Sep 20;14(1):60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6. PMID: 27645154; PMCID: 5029059
  7. Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Hornň 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.
  8. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22819144; PMCID: PMC3836682.
  9. Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1681-5. doi:10.1016/j.
  10. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int*[Internet]. 2013[cited 2022 Jan 25];2013:859619. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2013/859619/> doi: 10.1155/2013/859619
  11. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, Abbro MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jul;50:39-49. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010. PMID: 29506962.
  12. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0. PMID: 29042534.
  13. Orlova Yu.A. To the question of the pathogenesis of some pro-inflammatory and immunological links of the endometrioid disease/ *Bulletin of problems biology and medicine / issue 4 part 1 (153), 2019;38-43*. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-38-43.
  14. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol*. 2018 Jan 18;17(2):125-133. doi: 10.1002/rmb2.12083. PMID: 29692669; PMCID: PMC5902457.
  15. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157. PMID: 22746335; PMCID: PMC3780402.

## REFERENCES

16. Zhilka NY, Mironyuk IS, Slabkiy GO. Characteristics of the reproductive health of female population in Ukraine. *Wiad Lek*. 2018;71(9):1803-1808. Ukrainian. PMID: 30737944.
17. WHO Endometriosis <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
18. Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, Cramer DW, Kennedy SH, Thomas D, Hornstein MD. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):767-72. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03342-3. PMID: 12372454.
19. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021. PMID: 27216973.
20. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, Huirne JAF. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep 11;25(5):647-671. doi: 10.1093/humupd/dmz024. PMID: 31504506; PMCID: 6737562
21. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, Garcia-Velasco JA. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Sep 20;14(1):60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6. PMID: 27645154; PMCID: 5029059
22. Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Hornň 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.
23. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Sep; 98(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22819144; PMCID: PMC3836682.
24. Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1681-5. doi:10.1016/j.
25. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int*[Internet]. 2013[cited 2022 Jan 25];2013:859619. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2013/859619/> doi: 10.1155/2013/859619
26. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, Abbro MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jul;50:39-49. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010. PMID: 29506962.
27. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia

- H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0. PMID: 29042534.
28. Orlova Yu.A. To the question of the pathogenesis of some pro-inflammatory and immunological links of the endometrioid disease/ *Bulletin of problems biology and medicine / issue 4 part 1 (153), 2019;38-43.* doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-38-43.
29. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2018 Jan 18;17(2):125-133. doi: 10.1002/rmb2.12083. PMID: 29692669; PMCID: PMC5902457.
30. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157. PMID: 22746335; PMCID: PMC3780402.

## SUMMARY

### PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF THE CHARACTER OF WOMAN'S UROGENITAL INFECTION IN THE DEVELOPMENT OF ADENOMYOSIS

SHCHERBINA M.O., POTAPOVA L.V.,  
SHCHERBINA I.M., LIPKO O.P.,  
MERTSALOVA O.V., CHEKHUNOVA A.O.

Adenomyosis is one of the important problems of modern gynecology, which leads to impaired reproductive function, reduced work capacity and quality of life of women. The prevalence of endometriosis in the female population ranges from 20-55% in patients of reproductive age. An important role in the occurrence and development of adenomyosis is played by genetic predisposition, hormonal changes and the influence of immunological factors. Of great interest is a new concept regarding the significant role of bacterial contamination of the genital tract in patients with adenomyosis. The study of the influence of microorganisms on the mechanisms of activation of the inflammatory reaction associated with the progression of endometrioid lesions is relevant and requires the search for new approaches to diagnosis and treatment of the disease.

**The purpose** of the work is to study the influence of the woman's urogenital infection in the development of adenomyosis.

**Materials and methods.** 85 patients with 1st and 2nd degree adenomyosis and 30 healthy fer-

tile women were examined. The average age of the examined was  $27.3 \pm 1.6$  years. A comprehensive clinical examination, ultrasound, colposcopic, hysteroscopic studies were conducted. Microbial flora analysis included bacterioscopic, bacteriological research methods with determination of sensitivity to antibiotics, and PCR method. The concentration of cytokines in the culture medium (supernatant) was determined by the enzyme immunoassay.

Statistical data processing was performed using the Statsoft Statistica v6.0 and Microsoft Excel 97 software packages.

**Results.** In the structure of gynecological diseases, 95.6% of patients with adenomyosis had inflammatory diseases of female genital organs, chronic herpes and cytomegalovirus infection was found in almost 93%. In women with adenomyosis, the II-III stage of vaginal cleanliness prevails with an "intermediate" type of biocenosis, which is characterized by a reduced content of lactobacilli, the presence of various types of morphotypes of gram-positive and gram-negative rods and cocci, and dysbiosis (49.4%), when a mixed bacterial flora prevails microflora, a high percentage of the combination of adenomyosis with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs justifies the need to use antimicrobial therapy in this category of patients. When studying the cytokine profile of the cervical contents and endometrium, an increase in the concentration of the main pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  and a factor with chemotoxic properties IL-8 was found. The obtained data indicate that the development of adenomyosis is facilitated by a previous immune-inflammatory reaction, which is accompanied by a violation of the local cytokine balance.

**Conclusions.** Microbiological examination of patients with adenomyosis revealed a violation of the microbial landscape of the reproductive tract in most of the examined. The obtained data indicate a high percentage of the combination of adenomyosis with chronic inflammatory diseases of the pelvic reproductive organs. Previous adenomyosis is an immunoinflammatory reaction, accompanied by a violation of the local cytokine balance. Increased cytokine activity and the presence of infectious agents are associated with the spread of adenomyosis.

**Key words:** adenomyosis, woman's urogenital infection, microbial associations, cytokine imbalance.

