

Сравнительная характеристика вагинального и эндометриального микробиома у пациенток со вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке после кесарева сечения

М.А. Курцер^{1,2}, Н.М. Егикян², Н.А. Савельева^{✉1,2}, О.В. Сеницына², М.А. Ватагина², Ю.Ю. Кутакова²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Группа компаний «Мать и дитя», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить микробиом влагалища и эндометрия у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения – КС (как при наличии специфических жалоб на вторичное бесплодие в сочетании с нишей с застойным содержимым, так и при отсутствии таковых).

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 67 пациенток репродуктивного возраста, имеющих рубец на матке после операции КС, соответствующих критериям включения. В зависимости от наличия либо отсутствия клинических жалоб на вторичное бесплодие, данных ультразвукового исследования и/или магнитно-резонансной томографии органов малого таза по визуализации застойного содержимого в проекции ниши пациентки были разделены на две группы: 1-я (n=40) – пациентки со вторичным бесплодием в сочетании с застойным содержимым в проекции ниши (основная группа); 2-я (n=27) – пациентки без клинических жалоб, с состоятельным рубцом на матке, без признаков ниши (контрольная группа). Всем пациенткам проводилось сравнительное исследование отделяемого влагалища и полости матки. Видовой и количественный состав микробиома анализировали с применением метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическое исследование было выполнено с помощью программы IBM SPSS Statistica v22 (IBM Corp., США).

Результаты. Различные микробиологические сообщества были обнаружены при анализе образцов влагалища и эндометрия у пациенток с застойным содержимым в проекции ниши (1-я группа) и без таковой (2-я группа). В образцах отделяемого влагалища чаще всего (более 50% случаев) как в 1-й группе, так и во 2-й обнаруживались *Lactobacillus* spp., однако их уровень был статистически значимо выше во 2-й группе (57,5 и 88,9% соответственно); $p=0,005$. При сравнении образцов эндометрия у пациенток двух групп выявлено, что в 1-й группе при наличии жидкостного содержимого в проекции ниши наиболее часто (более 50% случаев) определялись условно-патогенные микроорганизмы: *Enterobacteriaceae* – 65% ($p<0,0001$), *Streptococcus* spp. – 60% ($p<0,0001$), *Staphylococcus* spp. – 52,5% ($p<0,0001$), а также *Gardnerella* spp. – 22,5% ($p=0,0342$) и отмечался дефицит *Lactobacillus* spp. – 25%. Напротив, во 2-й группе преобладали *Lactobacillus* spp. – 66,7% ($p=0,008$). Сравнительный анализ отделяемого влагалища и образцов эндометрия проекции ниши в 1-й группе выявил преобладание (более 50% случаев) *Lactobacillus* spp. во влагалище – 57,5% ($p=0,003$); напротив, в полости матки – преобладание условно-патогенных микроорганизмов ($p<0,001$). Сравнительный анализ отделяемого влагалища и образцов эндометрия полости матки во 2-й группе выявил преобладание *Lactobacillus* spp. как во влагалище (88,9%), так и в полости матки – 66,7% ($p=0,0497$). У пациенток со вторичным бесплодием, ассоциированным с наличием застойного содержимого в проекции ниши, по сравнению с контрольной группой было отмечено более высокое α -разнообразие как в образцах отделяемого влагалища (индекс Шеннона $2,017\pm 0,093$ vs $1,060\pm 0,044$; $p=0,0120$), так и в образцах эндометрия (индекс Шеннона $3,448\pm 0,267$ vs $1,020\pm 0,040$, $p=0,00008$; индекс Симпсона $1,109$ vs $0,003$; $p=0,00006$). При анализе β -разнообразия не наблюдалось статистически значимых отличий между группами.

Заключение. В структуре микробиома влагалища и полости матки у женщин без дефекта рубца на матке преобладают *Lactobacillus* spp. Наличие застойного содержимого в проекции ниши ассоциировано с увеличением частоты возникновения и количественного содержания условно-патогенных микроорганизмов полости матки, особенно *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp. Также у пациенток с застойным содержимым в проекции ниши выявлено более высокое биоразнообразие как в образцах отделяемого влагалища, так и в образцах эндометрия. Полученные результаты подчеркивают важность оценки микробиома эндометрия у женщин с рубцом на матке после КС, особенно столкнувшихся с проблемой вторичного бесплодия.

Ключевые слова: ниша рубца на матке после кесарева сечения, дефект рубца на матке после кесарева сечения, микробиом эндометрия, вторичное бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, полимеразная цепная реакция

Для цитирования: Курцер М.А., Егикян Н.М., Савельева Н.А., Сеницына О.В., Ватагина М.А., Кутакова Ю.Ю. Сравнительная характеристика вагинального и эндометриального микробиома у пациенток со вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке после кесарева сечения. Гинекология. 2021;23(6):499–503. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201300

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Савельева Наталья Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач акушер-гинеколог клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя». E-mail: Nats4644@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9719-9447

Курцер Марк Аркадьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ген. дир. ГК «Мать и дитя». ORCID: 0000-0003-0175-1968

Егикян Наталья Михайловна – канд. мед. наук, рук. гинекологического отделения клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя»

Сеницына Ольга Валерьевна – рук. лабораторной службы клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя»

Ватагина Мария Александровна – врач акушер-гинеколог клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя»

Кутакова Юлия Юрьевна – канд. мед. наук, мед. дир. по организационной и научно-образовательной работе ГК «Мать и дитя»

✉ Natalia A. Savelyeva – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies. E-mail: Nats4644@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9719-9447

Mark A. Kurtser – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Pirogov Russian National Research Medical University, “Mother and Child” Group of Companies. ORCID: 0000-0003-0175-1968

Natalya M. Egikyan – Cand. Sci. (Med.), “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies

Olga V. Sinitsyna – head of the laboratory, “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies

Maria A. Vatagina – gynecologist, “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies

Yuliya Yu. Kutakova – Cand. Sci. (Med.), “Mother and Child” Group of Companies

Comparative characteristics of the vaginal and endometrial microbiome in patients with secondary infertility associated with a uterine scar niche after cesarean section

Mark A. Kurtser^{1,2}, Natalya M. Egikyan², Natalia A. Savelyeva^{1,2}, Olga V. Sinitsyna², Maria A. Vatagina², Yuliya Yu. Kutakova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²“Mother and Child” Group of Companies, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare the vaginal and endometrial microbiome in patients with cesarean scar niche (both in the presence of specific complaints of secondary infertility in combination with a niche with stagnant contents, and in the absence of such).

Materials and methods. The prospective study included 67 female patients of reproductive age who had a uterine scar after caesarean section that met the inclusion criteria. Depending on the presence or absence of clinical complaints of secondary infertility, ultrasound and/or magnetic resonance imaging of the pelvic organs to visualize stagnant content in the projection of the niche, the patients were divided into two groups: group 1 (n=40) – patients with secondary infertility in combination with stagnant contents in the projection of a niche (main group), group 2 (n=27) – patients without clinical complaints, with a formed scar on the uterus, without signs of a niche (control group). All patients underwent a comparative study of the vaginal samples and the endometrial samples. The species and quantitative composition of the microbiome was analyzed using real-time polymerase chain reaction. Statistical research was carried out using the IBM SPSS Statistica v22 software (IBM Corp., USA).

Results. Various microbiological communities were found in the analysis of samples of the vagina and endometrium in patients with stagnant content in the projection of the niche (group 1, main) and without it (group 2, control). *Lactobacillus* spp. was found most often in vaginal discharge samples (more than 50% of cases) both in group 1 and in group 2, however, their level was statistically significantly higher in group 2 (57.5 and 88.9%, respectively), $p=0.005$. When comparing endometrial samples from patients of groups 1 and 2, it was revealed that in group 1, in the presence of liquid content in the projection of a niche, opportunistic microorganisms were most often detected (more than 50% of cases): *Enterobacteriaceae* (65%) $p<0.0001$, *Streptococcus* spp. (60%) $p<0.0001$, *Staphylococcus* spp. (52.5%) $p<0.0001$, and *Gardnerella* spp. (22.5%) $p=0.0342$ and there was a deficiency of *Lactobacillus* spp. (25%), on the contrary, in group 2, *Lactobacillus* spp. prevailed (66.7%) $p=0.008$. Comparative analysis of vaginal samples and endometrial samples of the niche projection in group 1 revealed the predominance (more than 50% of cases) of *Lactobacillus* spp. in the vagina (57.5%) $p=0.003$, on the contrary, in the uterine cavity there is a predominance of opportunistic microbiota, $p<0.001$. Comparative analysis of vaginal samples and endometrial samples of the uterine cavity in group 2 revealed a statistically significant predominance of *Lactobacillus* spp. both in the vagina (88.9%) and in the uterine cavity (66.7%), $p=0.0497$. In patients with secondary infertility associated with the presence of stagnant content in the projection of the niche, compared with the control group, there was a higher alpha-diversity both in the samples of vaginal discharge (Shannon's index 2.017 ± 0.093 vs 1.060 ± 0.044 ; $p=0.0120$), and in endometrial samples (Shannon's index 3.448 ± 0.267 vs 1.020 ± 0.040 , $p=0.00008$; Simpson's index 1.109 vs 0.003 ; $p=0.00006$). When analyzing beta-diversity, there were no statistically significant differences between groups.

Conclusion. In the structure of the microbiome of the vagina and uterine cavity in women without scar defect on the uterus *Lactobacillus* spp. predominate. The presence of stagnant content in the projection of a niche is associated with an increase in the frequency and quantitative content of opportunistic microbiota of the uterine cavity, especially *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp. Also, in patients with stagnant contents in the projection of the niche, a higher biodiversity was revealed both in the vaginal discharge samples and in the endometrial samples. These results highlight the importance of assessing the endometrial microbiome in women with cesarean section scar, especially those faced with the problem of secondary infertility.

Keywords: cesarean scar defect, niche, endometrial microbiome, secondary infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, polymerase chain reaction

For citation: Kurtser MA, Egikyan NM, Savelyeva NA, Sinitsyna OV, Vatagina MA, Kutakova YuYu. Comparative characteristics of the vaginal and endometrial microbiome in patients with secondary infertility associated with a uterine scar niche after cesarean section. *Gynecology*. 2021;23(6):499–503. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201300

Введение

С момента рождения первого ребенка в 1978 г. с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) данные технологии стали более безопасными, успешными и доступными; пары предпочитают заводить детей в более зрелом возрасте, также увеличивается потребность в ВРТ для достижения второй и последующих беременностей [1]. Однако, согласно современным данным, женщины с кесаревым сечением (КС) в анамнезе чаще имеют неэффективные программы ВРТ при наличии успешных программ в анамнезе и более низкую частоту имплантации (32,9% vs 37,1%), клинической беременности (42,4% vs 46,8%), живорождения (30,1% vs 38,1%) по сравнению с группой пациенток, родоразрешенных ранее через естественные родовые пути. Более низкие коэффициенты репродуктивных исходов в данной группе пациенток неуклонно ассоциируют с нишей рубца на матке в сочетании с застойным содержимым [2].

J. Diao и соавт. отметили, что наличие рубца на матке без дефекта не снижает частоту живорождений после экстракорпорального оплодотворения или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида по сравнению с таковой у пациенток, родоразрешенных ранее через естественные родовые пути. Напротив, наличие ниши рубца на матке у женщин, особенно молодых (возраст ≤ 35 лет), значительно снижает шансы на последующую беременность [3].

Высказано предположение, что накопление жидкости и слизи в области ниши рубца может способствовать экс-

пансии микроорганизмов, снижая шансы на успешное зачатие [4].

О влиянии микробиоты полости матки на репродуктивные исходы впервые сообщили J. Franasiak и соавт. в 2016 г. [5]. Однако понимания того, что такое здоровая среда эндометрия, благоприятная для имплантации, и как ее достичь, в репродуктивной медицине до сих пор не определено.

По состоянию на ноябрь 2021 г. на сайте <https://clinicaltrials.gov> зарегистрировано 103 клинических исследования, которые включают поисковые запросы «бесплодие» и «микробиом», что подтверждает актуальность проблемы и научную заинтересованность коллег по всему миру.

Цель исследования – сравнить микробиом влагалища и эндометрия у пациенток с рубцом на матке после операции КС (как при наличии специфических жалоб на вторичное бесплодие в сочетании с нишей с застойным содержимым, так и при отсутствии таковых).

Материалы и методы

В исследование включены 67 пациенток, которые обратились в КГ «Лапино» с ноября 2019 по октябрь 2021 г. на этапе прегравидарной подготовки, имеющих рубец на матке после операции КС. Все пациентки отвечали требованиям включения/исключения и подписали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Проведение исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ

им. Н.И. Пирогова» (выписка из протокола заседания №190 от 18.11.2019).

Критериями включения в исследование служили: возраст от 18 до 43 лет; рубец в проекции нижнего сегмента матки после операции КС; интервал от КС до включения в исследование не менее 2 лет; планирование беременности естественным путем либо с помощью программы ВРТ; отсутствие антибактериальной терапии в течение 6 мес до включения в исследование.

Из исследования были исключены женщины с рубцом на матке после корпорального, истмико-корпорального разреза матки; пациентки, перенесшие метропластику на прегравидарном этапе в анамнезе; женщины с установленными противопоказаниями к применению методов ВРТ.

После сбора анамнеза и исключения иных этиологических факторов вторичного бесплодия на 5–8-й день менструального цикла пациенткам выполнены ультразвуковое исследование – УЗИ органов малого таза с помощью аппарата Voluson E8 (General Electric, США) и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза на томографе Siemens Magnetom Aera 1.5T (Германия). Описание рубца на матке включало следующие параметры: наличие/отсутствие дефекта рубца на матке (при наличии последнего – измерение длины, глубины, ширины и объема ниши), определение толщины остаточного миометрия в проекции рубца и толщины миометрия, прилежащего к рубцу, а также визуализацию наличия/отсутствия застойного содержимого в проекции ниши.

В зависимости от наличия/отсутствия клинических жалоб на вторичное бесплодие (отсутствие спонтанной беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 1 года для пациенток моложе 35 лет и в течение 6 мес для пациенток старше 35 лет либо неэффективность 2 и более программ ВРТ с переносом эмбриона хорошего качества у женщин, имевших ранее беременности и роды, в контексте данной работы – оперативные) после исключения иных известных факторов бесплодия, застойного содержимого в проекции ниши по данным визуальной диагностики пациентки разделены на 2 группы: 1-я (n=40) – пациентки со вторичным бесплодием в сочетании с застойным содержимым в проекции ниши (основная группа), 2-я (n=27) – пациентки с состоятельным рубцом на матке, без признаков ниши, без застойного содержимого, без специфических жалоб (контрольная группа).

Всем пациенткам проводилось сравнительное микробиологическое исследование отделяемого влагалища (VS) и эндометрия (ES). Забор материала осуществляли в I фазу менструального цикла (7–10-й день), перед проведением исследования с пациентками обсуждены стандартные рекомендации по подготовке к забору анализов.

Забор отделяемого влагалища выполнялся из области заднего свода с использованием урогенитального зонда типа F (цитощетка) в пробирку №1 с транспортной средой BD ShurePath. После соответствующей санации для исключения контаминации со средой влагалища и цервикального канала в последний под визуальным контролем вводили прозрачный проводник из поливинилхлоридного материала; через проводник атравматической аспирационной кюреткой Pipelle de Cornier (Франция) получали биоматериал из полости матки (проекция рубца на матке/области ниши) под контролем абдоминального датчика УЗИ. Образец помещали в пробирку №2 с транспортной средой BD ShurePath, осуществляли соответствующую маркировку и безотлагательно передавали в лабораторию КГ «Лапино».

Для исследования микробиома методом полимеразной цепной реакции в реальном времени применяли набор реагентов

для идентификации бактерий: *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma (parvum + urealyticum)*, *Mycoplasma hominis*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida* spp. и вирусов: *Human herpesvirus I, II*, *Human herpesvirus IV*, *Human herpesvirus VI*, *Human papillomavirus (high oncogenic risk)*. Исследование проводили в амплификаторе CFX Real-time PCR Detection System (Bio-Rad, США).

Для статистической обработки использовали статистический пакет IBM SPSS Statistica v22 (IBM Corp., США). При парном сравнении показателей между образцами VS и ES использовали односторонний точный критерий Фишера для небольших выборок. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для анализа микробиологического разнообразия были использованы индексы α -разнообразия (индексы Шеннона и Симпсона), β -разнообразия (индексы Жаккара и Серенсена–Чекановского), ранговый коэффициент конкордации Кендалла.

Результаты

Результаты микробиологического исследования были положительными в 61 (91%) случае, в 6 (9%) изучаемые микроорганизмы не были идентифицированы (Abs).

Количественное соотношение выявленных вирусов в структуре как VS, так и ES-микробиома оказалось статистически незначимым ($p>0,05$).

В образцах VS наиболее часто (более 50% случаев) как в 1-й группе, так и во 2-й обнаруживались *Lactobacillus* spp. (57,5 и 88,9% соответственно), однако их уровень был статистически значимо более высоким во 2-й группе ($p=0,005$).

В образцах ES и эндометриальной жидкости полости ниши наиболее часто (более 50% случаев) определялись *Enterobacteriaceae* – 65% ($p<0,0001$), *Streptococcus* spp. – 60% ($p<0,0001$), *Staphylococcus* spp. – 52,5% ($p<0,0001$) у пациенток 1-й группы и *Lactobacillus* spp. – 66,7% ($p=0,008$) у пациенток 2-й группы. При этом у пациенток 1-й группы достоверно чаще по сравнению со 2-й группой определялись *Gardnerella* spp. (22,5% vs 3,7%; $p=0,034$).

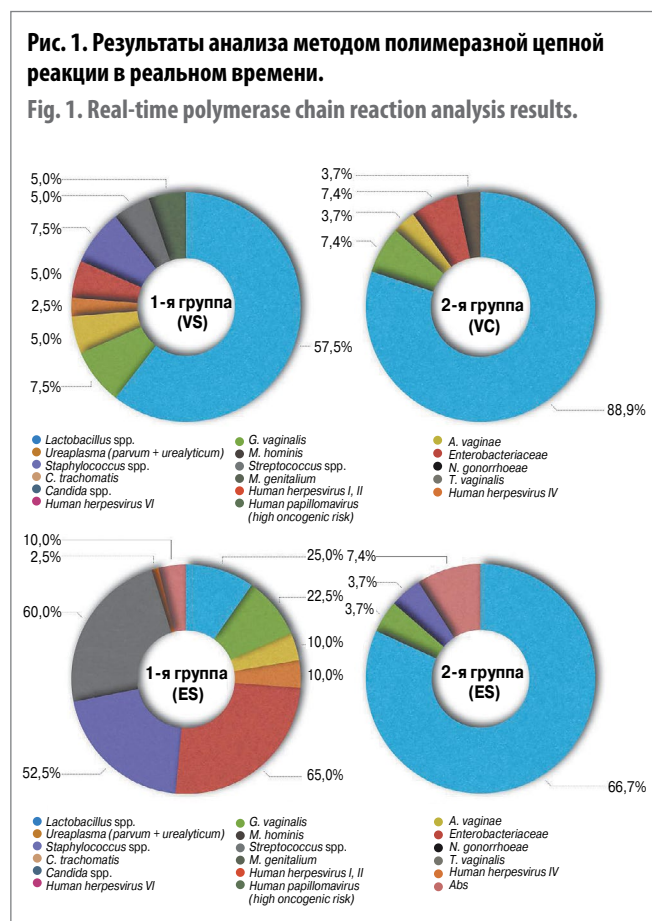
Результаты анализа количественного содержания микроорганизмов представлены графически (рис. 1).

При анализе α -разнообразия выявлены статистически значимые отличия как между 1 и 2-й группой VS ($p=0,012$ для индекса Шеннона; $p=0,0143$ для индекса Симпсона), так и 1 и 2-й группой ES ($p=0,00006$ для индекса Шеннона; $p=0,00008$ для индекса Симпсона). При парном сравнении образцов VS и ES статистически значимые отличия выявлены только в 1-й группе ($p=0,02$); напротив, во 2-й группе не наблюдалось значительных различий ($p=0,688$).

При сравнении индексов выделена последовательность: ES 1-й группы > VS 1-й группы > VS 2-й группы > ES 2-й группы (для индекса Шеннона) и ES 1-й группы > VS 2-й группы > VS 1-й группы > ES 2-й группы (для индекса Симпсона).

Максимальные значения показателей β -разнообразия в ES 1-й группы (индекс Шеннона $3,448\pm 0,267$; индекс Симпсона 1,109) могут свидетельствовать как о более высоком биоразнообразии, так и о превалировании определенных микроорганизмов (условно-патогенных). Наименее низкие значения в ES 2-й группы (индекс Шеннона $1,020\pm 0,040$; индекс Симпсона 0,003), могут свидетельствовать о более скудном видовом составе сообщества.

При анализе β -разнообразия не наблюдалось значимых отличий между группами. Отчасти это может быть следствием



Обсуждение

Исследования последнего десятилетия окончательно произвели сдвиг в существующей парадигме стерильности матки, однако консенсуса в отношении нормального состава микробиома эндометрия и его влияния на фертильность до настоящего времени не достигнуто.

Существует мнение, что изучение микробиома эндометрия как микробиома с низкой биомассой сопряжено с серьезными препятствиями, поскольку из-за небольшого количества исходного материала возможна контаминация экзогенной бактериальной ДНК. Важно подчеркнуть, что различия между микробиомом эндометрия и микробиомом влагалища наблюдались многими исследователями независимо от метода сбора образцов эндометрия – трансцервикального или во время операции на матке, что подтверждает существование локального микробиома эндометрия и не исключает вариант забора биоматериала через влагалище и цервикальный канал [6].

Относительно фазы менструального цикла, в которую следует производить забор биоматериала, ряд авторов полагают, что гормональные колебания, особенно уровень эстрогенов, влияют на изменение микробиома [7], другие в своих исследованиях подчеркивают, что не отмечают различия в микробном пейзаже между разными фазами цикла [8, 9]. Однако стимуляция овуляции и прогестероновая поддержка в циклах ВРТ могут влиять на биоразнообразие микробиома влагалища и эндометрия [10].

Ряд исследователей предполагают, что в структуре микробиома эндометрия и влагалища в основном преобладают *Lactobacillus* spp., другие авторы придерживаются позиции, что палочки доминируют во влагалище, но не в эндометрии, причем их концентрация снижется от нижнего маточного сегмента к верхнему [11].

I. Moreno и соавт. оценивали влияние микробиоты эндометрия на имплантацию. Выявлено, что группа пациенток со снижением количества *Lactobacillus* spp. ($\leq 90\%$) и преобладанием условно-патогенной микробиоты ($\geq 10\%$) в эндометрии по сравнению с группой с преобладанием *Lactobacillus* spp. ($\geq 90\%$) имела достоверно более низкую частоту имплантации (60,7% vs 23,1%, $p=0,02$), наступления беременности (70,6% vs 33,3%, $p=0,03$), прогрессирующей беременности (58,8% vs 13,3%, $p=0,02$) и частоту родов (58,8% vs 6,7%, $p=0,002$) [6, 9]. К аналогичным выводам приходят в своем исследовании F. Lozano и соавт., при этом авторы отмечают, что высокое α -разнообразие в эндометрии сочетается с меньшей вероятностью имплантации эмбриона [12].

Таким образом, для изучения микробиома эндометрия и его влияния на фертильность необходимы дальнейшие проспективные исследования (рандомизированные, контролируемые, с большим числом пациентов), которые должны быть стандартизированы по сбору, лабораторным методам и статистическому анализу.

того, что для идентификации микроорганизмов был выбран метод полимеразной цепной реакции в реальном времени с анализом ограниченного количества изучаемых видов.

Качественный индекс сходства видового состава (индекс Жаккара) между VS 1 и 2-й группы составил 0,6875 (качественное сходство на 68,75%), между ES 1 и 2-й группы – 0,706 (качественное сходство на 70,6%).

Индекс Жаккара в 1-й группе между VS и ES составил 0,824 (качественное сходство на 82,4%), аналогичные значения получены и во 2-й группе между VS и ES.

Количественный индекс Серенсена–Чекановского между VS 1 и 2-й группы составил 0,09 (количественное сходство в 9%), между ES 1 и 2-й группы – 0,418 (количественное сходство в 41,8%).

Индекс Серенсена–Чекановского в 1-й группе между VS и ES составил 0,575 (количественное сходство в 57,5%), во 2-й группе между VS и ES – 0,741 (количественное сходство в 74,1%).

Индексы α - и β -разнообразия представлены в табл. 1.

Таблица 1. Индексы α- и β-разнообразия				
Table 1. α- and β-diversity indices				
Индекс	VS 1-й группы	VS 2-й группы	ES 1-й группы	ES 2-й группы
Шеннон	2,017±0,093	1,060±0,044	3,448±0,267	1,020±0,40
Симпсон	0,337	0,792	1,109	0,003
Жаккар (VS 1-й группы vs VS 2-й группы, ES 1-й группы vs ES 2-й группы)	0,6875		0,706	
Жаккар (VS 1-й группы vs ES 1-й группы)	0,824	–	0,824	–
Жаккар (VS 2-й группы vs ES 2-й группы)	–	0,824	–	0,824
Серенсен–Чекановский (VS 1-й группы vs VS 2-й группы, ES 1-й группы vs ES 2-й группы)	0,09		0,418	
Серенсен–Чекановский (VS 1-й группы vs ES 1-й группы)	0,575	–	0,575	–
Серенсен–Чекановский (VS 2-й группы vs ES 2-й группы)	–	0,741	–	0,741

Заключение

В структуре микробиома влагалища и полости матки у женщин без дефекта рубца на матке преобладают *Lactobacillus* spp. Наличие застойного содержимого в проекции ниши ассоциировано с увеличением частоты и количественного содержания условно-патогенной микробиоты полости матки, особенно *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp. Также у пациенток с застойным содержимым в проекции ниши выявлено более высокое биоразнообразие как в образцах отделяемого влагалища, так и в образцах эндометрия. Полученные результаты подчеркивают важность оценки микробиома эндометрия у женщин с рубцом на матке после КС, особенно столкнувшихся с проблемой вторичного бесплодия.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.А. Курцер, Н.М. Егикян – концепция и дизайн исследования; Н.А. Савельева, Ю.Ю. Кутакова, М.А. Вагагина – сбор и обработка материала; О.В. Синицына, Н.А. Савельева – лабораторное исследование; Н.А. Савельева – статистическая обработка данных; Н.А. Савельева – написание текста; М.А. Курцер, Н.М. Егикян – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.A. Kurtser, N.M. Egikyan – research concept and design; N.A. Savelyeva, M.A. Vatagina, Yu.Yu. Kutakova – collection and processing of material; O.V. Sinitsyna, N.A. Savelyeva – laboratory research; N.A. Savelyeva – statistical data processing; N.A. Savelyeva – text writing; M.A. Kurtser, N.M. Egikyan – editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№190 от 18.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

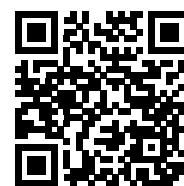
Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (№190, 18.11.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- García-Velasco JA, Budding D, Campe H, et al. The reproductive microbiome – clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(3):443-53. DOI:10.1016/j.rbmo.2020.06.014
- Wang L, Yao W, Tang X, et al. Fertility outcomes of IVF/ICSI after Caesarean section: a cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(5):719-28. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.12.004
- Diao J, Gao G, Zhang Y, et al. Caesarean section defects may affect pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):487. DOI:10.1186/s12884-021-03955-7
- Kurtser MA, Egikyan NM, Savelyeva NA, et al. Secondary infertility associated with a uterine niche after cesarean section. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(5):95-101. DOI:10.20953/1726-1678-2020-5-95-101
- Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(1):129-36. DOI:10.1007/s10815-015-0614-z
- Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril*. 2018;110(3):337-43. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
- Hashimoto T, Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(12):2471-9. DOI:10.1007/s10815-019-01630-7
- Akiyama K, Nishioka K, Khan KN, et al. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(2):e13147. DOI:10.1111/aji.13147
- Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684-703. DOI:10.1016/j.ajog.2016.09.075
- Carosso A, Revelli A, Gennarelli G, et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(9):2315-26. DOI:10.1007/s10815-020-01878-4
- Chen C, Song X, Wei W, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. DOI:10.1038/s41467-017-00901-0
- Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, et al. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:25-32. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.05.045

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU