

Обзор

Микробиом беременности (обзор литературы)

И.В. Данькова, Е.Г. Дерябина, М.А. Маликова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Беременность представляет собой уникальный иммунологический и физиологический период, в течение которого микробные сообщества могут оказывать значительное влияние как на здоровье матери, так и на исход родов. Гормональные, иммунологические и метаболические изменения во время беременности влияют на микробиом и клинические результаты, потенциально сказываясь на благополучии матери и ребёнка.

Цель. Обобщение современных научных представлений о связи состава микробиоты матери при беременности и ее осложнениях, обсуждение возможности прогнозирования осложнений беременности с использованием микробиома.

Материалы и методы. Был проведён обзор литературы с использованием базы данных MEDLINE (PubMed) по состоянию на декабрь 2024 года с использованием ключевых слов и фильтра: рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ, систематический обзор.

Результаты. Обширные исследования связывают доминирование определенных штаммов *Lactobacillus* с различными исходами беременности, при этом *L. crispatus* является наиболее благоприятным штаммом. Лишь существуя в нормальных симбиотических взаимоотношениях организм-микробиом, возможно поддержание гомеостаза. Любое смещение баланса в этой системе приводит к росту условно-патогенной флоры, что, в свою очередь, запускает каскад иммунологических, физиологических нарушений. ГСД, СПЯ, преждевременные роды — эти состояния — имеют особенности вагинального микробиоценоза.

Заключение. Подробное изучение микробиоты беременных и родильниц, процесса передачи микроорганизмов от матери к ребенку даст нам возможность выявления предикторов патологических процессов в периоде беременности, раннем и позднем послеродовом периодах, периоде новорожденности, а также послужит субстратом для выявления групп риска и создания алгоритмов обследования, предотвращения инфекционно-воспалительных осложнений у беременных, родильниц и новорожденных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, микробиота, микробиом, лактобактерии; преждевременные роды

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Данькова И.В., Дерябина Е.Г., Маликова М.А., Микробиом беременности (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(3): 25–41. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-25-41>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Данькова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

отделения сохранения репродуктивной функции женщин, врач акушер-гинеколог, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1; E-mail: ivdankova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7893-4722>

Получена: 16.12.2024. Принята к публикации: zz.zz.2024
© Данькова И.В., Дерябина Е.Г., Маликова М.А., 2024

Review

Microbiome of pregnancy (literature review)

Irina V. Dankova, Elena G. Deryabina, Maria A. Malikova

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Background. Pregnancy represents a unique immunological and physiological period during which microbial communities can have a significant impact on both maternal health and birth outcomes. Hormonal, immunological, and metabolic changes during pregnancy influence the microbiome and clinical outcomes, potentially impacting the well-being of both mother and child.

Objective: generalization of modern scientific concepts about the relationship between the composition of the mother's microbiota during pregnancy and its complications, discussion of the possibility of predicting pregnancy complications using the microbiome.

Materials and methods. An extensive literature review was conducted using the MEDLINE (PubMed) database as of December 2024 with the following keywords and filter: randomized controlled trial, meta-analysis, systematic review.

Research results: Extensive research links the dominance of certain *Lactobacillus* strains to different pregnancy outcomes, with *L. crispatus* being the most favorable strain. Only by existing in a normal symbiotic relationship between the organism and the microbiome is it possible to maintain homeostasis. Any shift in the balance in this system leads to the growth of opportunistic flora, which in turn triggers a cascade of immunological and physiological disorders. GDM, PCOS, premature birth — these conditions have features of the vaginal microbiocenosis.

Conclusion. The microbiome composition of the female reproductive tract and intestine is dynamic during pregnancy and is influenced by a number of factors. More evidence suggests that dysbiosis is associated with various adverse pregnancy outcomes. Knowledge of the microbiome composition has the potential to improve the accuracy of diagnosis, develop targeted interventions, and reduce the risk of perinatal complications.

KEYWORDS: pregnancy, microbiota, microbiome, lactobacilli; preterm birth

FOR CITATION: Dankova I.V., Deryabina E.G., Malikova M.A. Microbiome of pregnancy (literature review). *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1(3):25–41. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-25-41> (In Russ).

FUNDING: The authors declare no sponsorship support for the study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Irina V. Dankova — Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist, researcher of the Scientific Department of Reproductive Function Preservation, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternal and Child Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 Repina Str, Ekaterinburg, 620028, Russia). E-mail: ivdankova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7893-4722>

Received: 16.12.2024. Accepted: zz.zz.2024

Введение

Микробиом человека, включающий триллионы микроорганизмов, находящихся на теле человека и внутри него, стал критическим фактором, влияющим на различные аспекты здоровья человека [1]. Он состоит из бактерий, вирусов, грибов, архей и других микробных образований, которые образуют сложные экосистемы в различных участках тела. Микробиом был тщательно изучен в кишечнике, коже и полости рта, что демонстрирует его глубокое влияние на метаболические процессы, иммунную регуляцию и патогенез заболеваний. Однако также было показано, что микробиом может быть вовлечен в репродуктивное здоровье, включая фертильность, исходы беременности и гинекологические расстройства [2].

Каждое микробное сообщество играет уникальную роль в репродуктивном здоровье и может влиять на исходы беременности. Микробиом влагалища играет решающую роль в репродуктивном здоровье и хорошо изучен из-за возможности легкого взятия проб. Его состав и стабильность влияют на pH влагалища, иммунные реакции и восприимчивость к инфекциям. Дисбиоз влагалища связан с неблагоприятными репродуктивными исходами, включая потерю беременности [3,4].

Целью этого обзора явилось обобщение современных научных представлений о связи состава микробиоты женщины с ее репродуктивным здоровьем и обсуждение возможности влияния на перинатальный исход с использованием микробиома.

Материалы и методы

Был проведен обзор литературы с использованием базы данных MEDLINE (PubMed) по состоянию на ноябрь 2024 года с использованием ключевых слов: «беременность», «микробиом», «микробиота» и фильтра: рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ, систематический обзор. Дополнительные ресурсы были определены с использованием списков литературы полученных статей.

Эндометриальный микробиом

Эндометриальный микробиом относится к разнообразным микробным сообществам внутри матки. Хотя эндометрий традиционно считался стерильной средой, достижения в области молекулярных методов выявили динамичную и сложную микробную экосистему внутри эндометрия [5]. Хотя остаются методологические препятствия для определения эндометриального микробиома из-за

очень низкой биомассы и трудностей с загрязнением человеческой ДНК, дисбиоз эндометриального микробиома был связан с ухудшением результатов ЭКО и (повторной) потерей беременности [6,7,8]. В исследовании Морено и соавторов (2022) было обнаружено, что присутствие микробиоты, не содержащей *Lactobacillus*, в рецептивном эндометрии было связано со значительным снижением показателей имплантации [60,7% против 23,1% ($p = 0,02$)], беременности [70,6% против 33,3% ($p = 0,03$)], продолжающейся беременности [58,8% против 13,3% ($p = 0,02$)] и живорождения [58,8% против 6,7% ($p = 0,002$)] по сравнению с микробиотой, в которой доминируют *Lactobacilli*. В исследовании Морено и соавторы (2022) выявили, что *Atopobium*, *Bifidobacterium*, *Chryseobacterium*, *Gardnerella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* были обнаружены у женщин с репродуктивной недостаточностью, тогда как доминирующее присутствие *Lactobacillus* было отмечено у пациенток, которые родили живого ребенка. Отдельным вопросом является высокая вероятность контаминации образцов эндометриального микробиоценоза. При отборе проб эндометрия практически невозможно избежать цервика-вагинального заражения в случаях, когда отбор проб осуществляется через шейку матки.

Эндометриоз, хронический эндометрит, дисфункциональное эндометриальное кровотечение, злокачественное новообразование или гиперплазия эндометрия и плохие результаты вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) были связаны с измененным составом микробиома эндометрия [7, 8].

Образцы эндометрия женщин после гистерэктомии, были исследованы методом ПЦР, что позволило описать микробиом верхнего отдела влагалища, при этом наиболее распространенными видами были *Liners*, *Prevotella spp* и *L. crispatus*. С помощью секвенирования 16S рПНК был исследован микробиом матки (эндометриальная жидкость) и влагалища (аспират) у 13 фертильных женщин. Было показано, что *Lactobacillus spp.* был преобладающим видом в эндометриальной жидкости фертильных здоровых женщин. *Gardnerella*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Prevotella* были среди других наиболее распространенных видов. Кроме того, они показали, что у 35 бесплодных женщин наличие эндометриального микробиома, в котором доминируют не *Lactobacillus* (<90% *Lactobacillus spp.*), было связано со значительно более низкими шансами имплантации и живорождения. Однако следует отметить, что даже несмотря

на то, что они идентифицировали таксоны в эндометрии, которые не присутствовали в образцах влагалища и наоборот, статистическое сравнение не доказало существенной разницы между эндометриальным и вагинальным микробиомом, что ставит под сомнение фактическое существование эндометриального микробиома. Эти результаты были повторены в следующем международном многоцентровом исследовании той же группы, в котором анализировалась эндометриальная жидкость и биопсии у 342 пациенток. Напротив, в исследованиях, где биопсия эндометрия проводилась при гистерэктомии [8, 9] или лапароскопии [8] (тем самым снижая риск кантаминации) получены данные, что *Lactobacillus* не доминирует в полости матки. Вместо этого такие бактерии, как *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vagococcus* и *Sphinogobium*, вносят наибольший вклад в микробиом эндометрия. Тем не менее, показания к гистерэктомии или лапароскопии включали наличие миомы матки, дисфункционального кровотечения и гиперплазии эндометрия, а пациенты были значительно старше, чем в исследованиях, включающих бесплодные пары. Эти различия делают сравнение этих исследований практически невозможным. Это подчеркивает уникальные проблемы при анализе микробиома эндометрия с низкой биомассой по сравнению с другими участками тела [10,11]. Низкая микробная биомасса затрудняет получение достаточного количества микробной ДНК для анализа. В этом заключается риск заражения во время взятия образцов эндометрия: необходимо соблюдать меры предосторожности во время сбора образцов, чтобы свести к минимуму загрязнение от вагинальной или цервикальной микробиоты, которые более доступны. Поэтому соответствующие контроли имеют решающее значение в исследованиях микробиома эндометрия, чтобы дифференцировать фактическую микробиоту эндометрия от загрязнителей. Контроли должны включать отрицательные контроли, которые улавливают любое фоновое загрязнение во время обработки образцов, и положительные контроли, которые проверяют эффективность и чувствительность методов секвенирования и анализа. Поэтому на данный момент тестирование микробиома эндометрия не может использоваться в стандартных клинических условиях, но представляется важным к изучению, особенно при ведении пациентов с привычным невынашиванием, хроническим эндометритом, бесплодием, неэффективными попытками вспомогательных репродуктивных технологий.

Китайское исследование наблюдало за включенными в него пациентками с ПНБ в течение 14 месяцев после биопсии эндометрия [7]. Авторы смогли показать, что пациентки с увеличением *Ureplasma spp.* имели более высокий риск преждевременных родов и потери беременности, чем пациентки, у которых не было повышенного уровня уреоплазмы.

Вагинальный микробиоценоз

В оптимальном состоянии вагинальный микробиоценоз состоит из *Lactobacillus spp.*, которые вырабатывают молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцины, и вместе образуют кислую среду, которая подавляет пролиферацию других видов бактерий [10]. Состав и стабильность вагинального микробиоценоза могут различаться у разных людей, не являются статичными и могут подвергаться сильным колебаниям, иногда ежедневным. Это связано с множеством факторов: незащищенный половой акт, гормональные изменения во время менструального цикла, беременность или некоторые лекарства, такие как антибиотики [11].

Вагинальный дисбиоз связан с несколькими неблагоприятными репродуктивными исходами, которые варьируются от идиопатического бесплодия и преждевременных родов, инфекций, передающихся половым путем, и даже гинекологических злокачественных новообразований [7].

При секвенировании 16S рПНК выделены пять основных видов: с доминированием *Lactobacillus crispatus* (CST I), с доминированием *Lactobacillus gasseri* (CST II), с доминированием *Lactobacillus iners* (CST III), с доминированием *Lactobacillus jensenii* (CST V) и с доминированием различных анаэробов (CST IV) [12]. Поскольку такая упрощенная классификация часто упрощает научный анализ, она была пересмотрена в 2020 году, снова на основе данных 16srRNA, дополнительно уточнив до 13 категорий. Только недавно на основе метагеномного секвенирования были введены 27 метагеномных CST [12]. Хотя эти классификации обеспечивают большую научную детализацию, они могут показаться ошеломляющими для заинтересованного клинициста. Чтобы глубже понять вагинальный микробиом, мы здесь сосредоточимся на пяти основных CST: CST I и CST II характеризуются высоким содержанием видов *Lactobacillus*, в частности *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus gasseri*. Эти лактобациллы вырабатывают молочную кислоту, создавая кислую среду, которая помогает поддерживать pH влагалища на уровне около 4,5, что подавляет

рост потенциальных патогенов. *Lactobacillus crispatus* вырабатывает больше всего молочной кислоты и поэтому имеет самый низкий pH влагалища из всех CST. Женщины с CST I или CST II часто считаются имеющими «здоровый» микробиом влагалища, поскольку вагинальная микробиота с преобладанием *Lactobacillus* связана с успешными (репродуктивными) исходами [12].

CST III отличается доминированием *Lactobacillus iners*, которая более изменчива по своей кислотопродуцирующей способности, чем другие виды *Lactobacillus*. *L. iners* имеет самую низкую способность к образованию молочной кислоты, поскольку она преобразует глюкозу только через пируват в L-лактат, а не в D-лактат, что приводит к более высокому pH, чем у женщин из других групп с преобладанием *Lactobacillus*. Хотя CST III является распространенным и не обязательно указывает на нездоровое состояние, его связывают с повышенным риском бактериального вагиноза (БВ) и других вагинальных инфекций.

CST IV представляет собой разнообразное микробное сообщество с повышенным содержанием анаэробных бактерий, включая *Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessia vaginae*, *Prevotella spp.* и другие. Этот CST связан с более высоким риском БВ и других гинекологических заболеваний, таких как инфекции, передающиеся половым путем, и преждевременные роды. Переход от CST с преобладанием *Lactobacillus* к CST IV часто сопровождается повышением pH влагалища и нарушением тонкого баланса вагинальной экосистемы [12].

CST V характеризуется доминированием *Lactobacillus jensenii*. Он считается переходным состоянием между CST, в которых доминируют *Lactobacillus*, и CST IV. Значимость CST V с точки зрения результатов вагинального здоровья еще не полностью изучена, и необходимы дальнейшие исследования для выяснения его роли.

Используя световую микроскопию и бактериальную культуру, было установлено, что у женщин с привычным невынашиванием (ПНБ) распространенность аэробного вагинита в пять раз выше, чем у здоровых лиц контрольной группы [4]. В другом исследовании при использовании секвенирования 16S рРНК и здоровых лиц контрольной группы наблюдалась повышенная распространенность рода *Atopobium* у пациенток с ПНБ [7, 12]. *Atopobiaceae* — это семейство бактерий, которое включает вид *Fannyhessia vaginae*. Эта грамположительная коккобацилла может быть идентифицирована у более чем 80% пациенток с бактериальным вагинозом.

Исследование также отметило более высокую распространенность *Prevotella*, рода грамотрицательных анаэробных бактерий. Вместе с *Gardnerella vaginalis*, как *Fannyhessia vaginae*, так и *Prevotella* являются одними из наиболее часто встречающихся видов бактерий при бактериальном вагинозе, который связан с другими неблагоприятными исходами беременности. Более того, *Streptococcus*, разнообразный род грамположительных бактерий с видами, которые включают комменсальные и патогенные организмы, был обнаружен в большем количестве у пациенток с ПНБ. В исследованиях пациенток с ПНБ была описана повышенная распространенность *Pseudomonas* и *Proteobacteria* [13]. Отдельно было сообщено об уменьшении микробного богатства у пациенток с ПНБ. Интересно, что также наблюдалось повышенное обилие *Megasphaera* и *Sneathia sanguinegens*, бактерий, связанных с преждевременными родами и хориоамнионитом [14], что подтверждает идею о том, что дисбаланс в микробных сообществах может влиять на исходы беременности. В контрольной группе наблюдалась более высокая распространенность *Lactobacillus iners* (контролем были здоровые женщины с предыдущими живорождениями). Известно, что *Lactobacillus iners* более распространена среди женщин, которые рожали, что может объяснить эти различия и подчеркивает важность четко определенного контроля в исследованиях, посвященных ПНБ. Хотя многие из этих исследований указывают на более высокое разнообразие у пациенток с ПНБ, указывая на то, что измененная микробиота влагалища способствует ПНБ, не все исследования выявили различия между пациентками с ПНБ и контрольной группой [13, 14, 15, 16]. В исследовании, проведенном с наблюдением за пациентками во время последующей беременности, не было никакой разницы в процентном содержании *Lactobacillus* или разнообразии бактерий во влагалище между пациентками, у которых было живорождение, и теми, у кого произошел выкидыш. Однако взятие проб из шейки матки показало, что *Cutibacterium* и *Anaerobacillus* были значительно более распространены в шейках матки пациенток, у которых была зуплоидная потеря беременности, по сравнению с теми, у кого было живорождение. На сегодняшний день крупнейшее исследование микробиома влагалища и спонтанной потери беременности включало 93 потери беременности и обнаружило, что зуплоидная потеря беременности связана с дисбактериозом влагалища [17]. Выборка проводилась среди беременных женщин и была больше

сосредоточена на спорадических потерях, чем на ПНБ. Тем не менее, у включенных пациенток с ПНБ (≥ 3 потерь) не было выявлено никакой связи между потерями и дисбактериозом, что, возможно, указывает на то, что ПНБ не всегда представляет собой зуплоидную потерю беременности или что дисбактериоз является лишь одной из нескольких потенциальных причин невынашивания беременности в этой гетерогенной популяции пациенток — или просто на то, что настоящее исследование не имеет статистической мощности.

Подводя итог, эти результаты подчеркивают тонкую роль, которую микробиом играет в ПНБ. Некоторые бактериальные таксоны, включая *Fannyhessea vaginae*, *Prevotella* и *Streptococcus*, обнаруживаются в более высокой распространенности у пациентов с ПНБ, в то время как другие, такие как *Lactobacillus*, показывают неоднозначные результаты. Непоследовательные наблюдения в микробном разнообразии и распространенности в разных исследованиях также подчеркивают сложность этих ассоциаций и важность строгих диагностических критериев и методологии. Необходимы дальнейшие исследования с более крупными когортами, строгими критериями относительно дней отбора проб и продольными планами, чтобы полностью понять роль вагинального микробиома в ПНБ и выяснить потенциальные терапевтические вмешательства на основе микробиома.

На фето-материнском интерфейсе в здоровом состоянии взаимодействие между бактериями и иммунными клетками включает три потенциальных механизма, которые способствуют поддержанию здорового баланса: во-первых, врожденные иммунные клетки и эпителиальные клетки продуцируют антимикробные пептиды, служащие барьерным защитным механизмом для защиты местной выстилки тканей от потенциальных инфекций [17]. Во-вторых, антиген-презентирующие клетки взаимодействуют с бактериями, вызывая иммунный ответ, характеризующийся активацией иммунных клеток, таких как естественные клетки-киллеры матки (NK), и косвенным влиянием на Т-клетки. Этот иммунный ответ вызывает сдвиг в сторону иммунного профиля Th-2, тем самым поддерживая такие важные процессы, как имплантация, ангиогенез и ремоделирование спиральных артерий [18]. В-третьих, бактериальные метаболиты вызывают локализованный иммунный ответ, усиливая вышеупомянутые механизмы. Однако в контексте дисбактериоза, когда баланс бактерий нарушается,

эти механизмы становятся восприимчивыми к нарушениям. Нарушение локального барьера и эпителия делает его более уязвимым к повреждению. Это повреждение инициирует каскад сигнальных событий, которые достигают кульминации в измененном иммунном ответе, характеризующемся сдвигом в сторону ответа цитокинов Th1. Такой иммунный ответ может иметь далеко идущие последствия, влияя на ключевые процессы, такие как ангиогенез, ремоделирование спиральных артерий и функционирование NK-клеток матки, что в конечном итоге приводит к aberrантной имплантации и плацентации [17, 18, 19, 20].

Было даже продемонстрировано, что *L. crispatus* способен подавлять высвобождение IL-6 и IL-8 с использованием культуры эпителиальных клеток влагалища [21, 22]. Напротив, повышенное относительное обилие видов *Gardnerella* и *Ureaplasma* во влагалище, как это наблюдается при (рецидивирующей) потере беременности, было связано со сдвигом в сторону провоспалительного состояния [23]. При анализе цервикальных выделений, а также вагинальной микробиоты у женщин с потерями беременности по сравнению с женщинами, рожавшими в более поздние сроки, Grewal et al. показали, что у женщин с истощенным вагинальным микробиомом *Lactobacillus* и потерей беременности были повышены провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Это согласуется с результатами у женщин, перенесших цервикальный серкляж, где истощенный микробиом *Lactobacillus* также был связан с воспалением [22]. Измененный иммунный профиль также может быть обнаружен у женщин с ПНБ, проходящих скрининг на *Gardnerella vaginalis*: распространенность *Gardnerella vaginalis* и грамотрицательных анаэробов у пациенток с ПНБ с повышенным уровнем периферических NK-клеток (pNK) была значительно выше по сравнению с пациентками с нормальным уровнем pNK [24].

В совокупности эти результаты подчеркивают потенциал микробиоценоза репродуктивного тракта в формировании иммунных реакций во время беременности и возможную роль микробного дисбиоза в ПНБ через его влияние на иммунный баланс. Дальнейшие исследования интерфейса микробиом-иммунитет в контексте имплантации, плацентации могут дать ценную информацию для разработки терапевтических стратегий на основе микробиоты для восстановления иммунного баланса и улучшения результатов беременности [25, 26, 27].

Микробиом кишечника

Микробиоценоз кишечника человека включает ~100 триллионов микробных клеток, включая бактерии, вирусы, грибки и другие микроорганизмы, которые сосуществуют в нашем желудочно-кишечном тракте [28, 29]. В последние годы микробиом кишечника стал критически важным фактором, определяющим здоровье и болезни человека, учитывая его разнообразные роли в питании, иммунитете и метаболизме хозяина.

Сбалансированная микробиота кишечника, в отличие от микробиоты влагалища, часто характеризующейся высокой степенью разнообразия, ассоциируется с хорошим здоровьем. При отборе проб из микробиома кишечника для анализа чаще всего используют образец кала, ректальный мазок, биопсию слизистой оболочки или кишечную жидкость, которые представляют только часть желудочно-кишечного тракта [29].

Роль микробиома кишечника выходит за рамки его общепризнанного влияния на питание, иммунитет и метаболизм хозяина, поскольку он также сильно зависит от беременности. Интересно, что беременность не только вызывает композиционные и функциональные изменения в микробиоме кишечника, но и, как было показано, изменения в микробиоме кишечника связаны с исходами беременности [29, 30].

Особенности и динамика микробиоценоза кишечника во время беременности показали незначительные колебания, альфа-разнообразие микробиома кишечника уменьшалось по мере развития беременности (рис. 1, P-значение < 0,001). Микробные сообщества также различались между стадиями беременности (рис. 1, P-значение = 0,003). Преобладающими родами в кишечнике беременных женщин были *Bacteroides*, *Faecalibacterium* и *Prevotella*, каждый из которых демонстрировал различные закономерности изменений (рис. 1). Например, *Bacteroides* уменьшался от первого ко второму триместру, причем это снижение вышло на плато в течение третьего триместра. Напротив, *Prevotella* испытала существенное расширение на поздних стадиях беременности (рис. 1, q-значение < 0,25). Также наблюдалось увеличение межиндивидуальных различий по мере развития беременности (рис. 1, P-значение < 0,001). Однако, поскольку в публичных исследованиях микробиома часто отсутствуют всеобъемлющие мета-данные, включая подробную историю питания, основные механизмы, определяющие наблюдаемое расхождение микробиоты кишечника

во время беременности, остаются областью, требующей более глубокого изучения.

Микробиом кишечника беременных женщин различается в разных странах. Особый интерес представляет исследование Alemi et. al [12]. Для изучения географических различий в микробиоме кишечника беременных сравнили образцы из Китая и США, выбранные в качестве представителей незападных и западных популяций. Альфа-разнообразие было значительно выше во время беременности у китайских женщин по сравнению с их американскими коллегами (рис. 1, P-значение < 0,001). Кроме того, были обнаружены различные траектории в микробном составе двух стран. Например, обилие *Bacteroides* претерпело быстрое снижение у китайских женщин, начиная со второго триместра, в то время как это снижение было более постепенным у американок (рис. 1, h). Интересно, что в течение первого триместра различия в микробиоме кишечника между двумя популяциями были относительно минимальными (рис. 1, P-значение < 0,001). Китайские женщины показали повышенные уровни *Bifidobacterium*, *Blautia* и *Faecalibacterium* в своей микробиоте кишечника (рис. 1, h), что было связано с улучшением здоровья матери и благоприятными исходами для потомства [30, 31, 32]. Чтобы изучить функциональные различия, было спрогнозировано функциональное изобилие с помощью PICRUSt2, что позволило обнаружить, что такие пути, как биосинтез L-изолейцина и ферментация пирувата в изобутанол, были обогащены у китайских женщин (рис. 1, P-значение < 0,001). Несмотря на то, что динамические различия наблюдались между различными популяциями, необходимы дальнейшие анализы для выяснения роли конкретных микробов и метаболитов в здоровье матери.

В отличие от микробиома кишечника, альфа-разнообразие вагинального микробиома у здоровых беременных женщин было значительно ниже. Значительные различия наблюдались между каждым триместром (рис. 2, b, тест ANOSIM, значение P = 0,001). При переходе от первого ко второму триместру наблюдались значительные колебания относительной численности большинства видов бактерий, хотя эта тенденция демонстрировала замедление по мере дальнейшего развития беременности (рис. 2, c). Например, *Lactobacillus*, доминирующий род в микробиоте влагалища, увеличивался с первого триместра и оставался заметно высоким в относительной численности до родов. Напротив, *Shuttleworthia* показала значительное снижение с началом беременности (рис. 2, c, d, q-значение < 0,25).

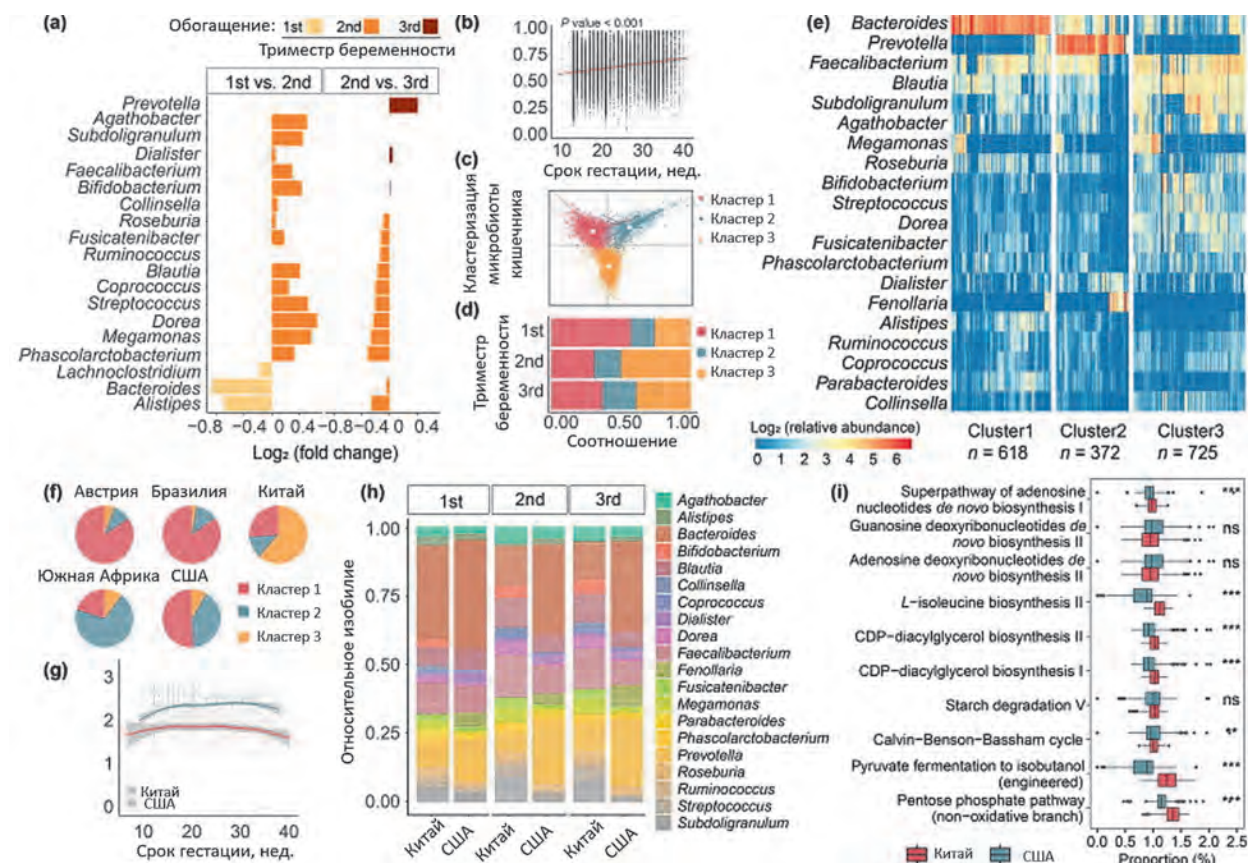


Рисунок 1. Микробиом кишечника беременных женщин различается в разных странах [17].

(a). Кратность изменений 20 основных родов кишечника во время беременности. С помощью MaAsLin2 были идентифицированы существенно различающиеся бактерии. Показаны только 20 основных бактерий со значением $q < 0.25$ (b). Различия между популяциями в течение беременности (c). Три микробных кластера в кишечнике беременных женщин (d). Доля трех кластеров в разных триместрах (e). Относительное обилие 20 основных родов в трех кластерах. Относительное обилие было логарифмически преобразовано для лучшей иллюстрации (f). Доля трех кластеров в разных странах (g). Изменения альфа-разнообразия в течение беременности в Китае и США (h). Относительное обилие 20 основных родов в разных триместрах в Китае и США (i)

Figure 1. The gut microbiome of pregnant women [17]

(a) Fold changes of top 20 gut genera during pregnancy. Only top 20 bacteria with q -value < 0.25 were shown. (b) Dissimilarity between populations across gestation. (c) Three microbial clusters in the gut of pregnant women. (d) Proportion of three clusters in different trimesters. (e) Relative abundance of top 20 genera in three clusters. Relative abundance was log transformed for better illustration. (f) Proportion of three clusters in different countries. (g) Alpha diversity changes across gestation in China and the USA. (h) Relative abundance of top 20 genera in different trimesters in China and the USA. (i) Top 10 significantly different pathways between China and the USA. ns, P-value > 0.05 ; *P-value < 0.05 , **P-value < 0.01 , ***P-value < 0.001 [17]

Кроме того, различные другие виды бактерий также колебались во время беременности, достигая пика численности на разных сроках беременности (рис. 2, c, d).

Представляют интерес результаты изучения микробиоценоза при гестационном сахарном диабете (ГСД), синдроме поликистозных яичников (СПЯ), преждевременных родах, своевременных родах. (рис.3, a). Так не было обнаружено существенных различий в альфа-разнообразии между здоровыми и пациентками с ГСД как в микробиоте полости рта, так и в микробиоте кишечника (рис. S5 a, b онлайн, двусторонний тест Вилкоксона, P-значение > 0.05).

Примечательно, что в кишечнике беременных женщин, страдающих ГСД, уровни *Bacteroides* были значительно выше. Кроме того, снижение численности *Bacteroides* течение беременности среди случаев ГСД было более постепенным по сравнению со здоровыми. Что касается микробиоты полости рта, уровни *Streptococcus* были значительно снижены у матерей с ГСД, в то время как *Corynebacterium* показали заметное увеличение. Интересно, что на разных участках тела определенные маркеры, такие как *Streptococcus* и *Faecalibacterium*, демонстрировали схожие тенденции, в то время как другие, такие как *Alistipes* и *Bacteroides*,

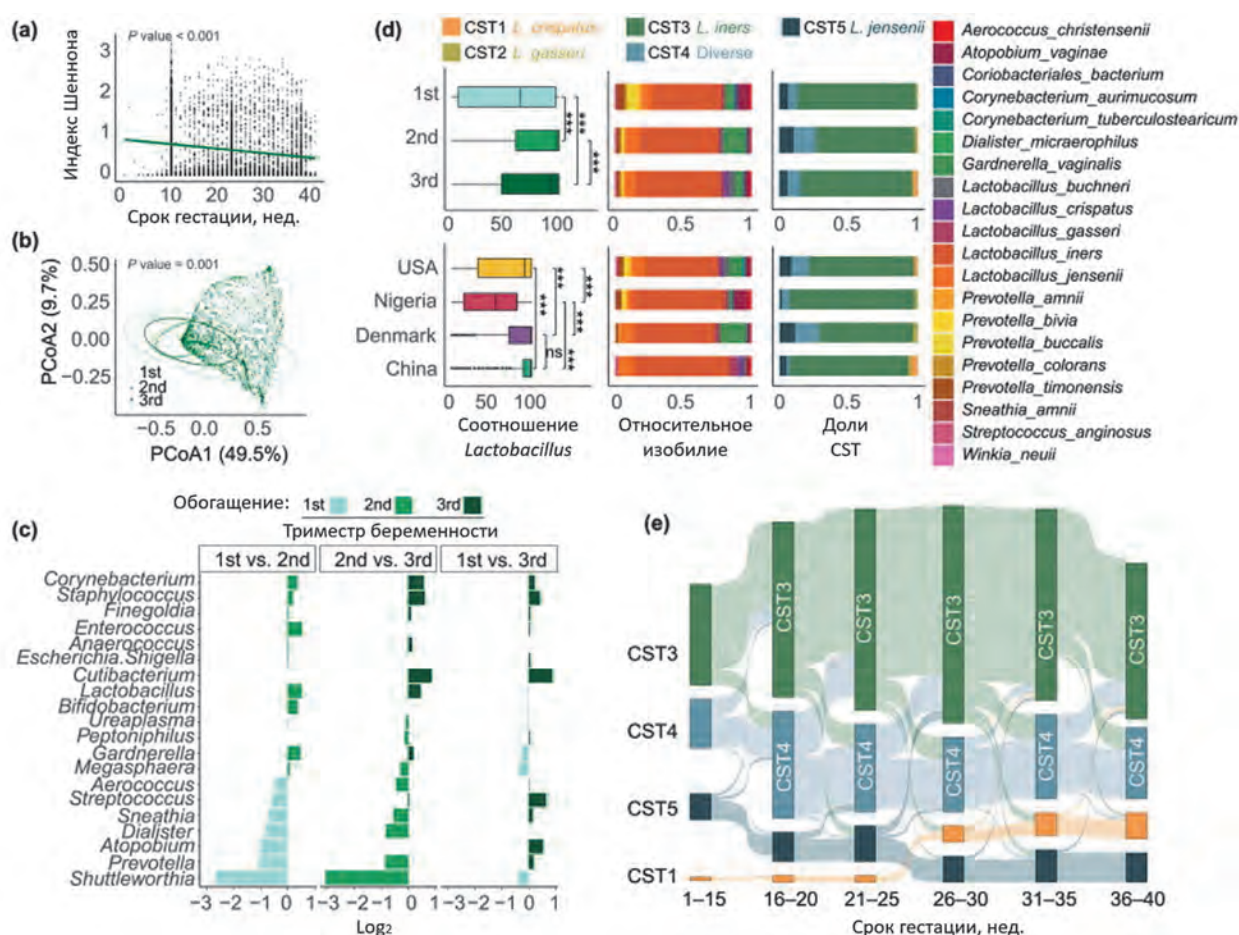


Рисунок 2. Изменения в микробиоме влагалища во время беременности [17].

(a) Изменения альфа-разнообразия в бактериальном сообществе влагалища в течение беременности (b). PCoA микробиоты влагалища в течение триместров (c). Краткие изменения 20 основных родов во влагалище во время беременности. Значительно отличающиеся бактерии были идентифицированы с помощью MaAsLin2. Показаны только 20 основных бактерий со значением $q < 0,25$ (d). Микробные характеристики влагалища в течение триместров и стран. Левая панель, соотношение *Lactobacillus*; средняя панель, относительное обилие 20 основных видов; правая панель, доля пяти CST (e). Переходы CST у отдельных лиц в течение беременности. P-значение > 0,05; * P-значение < 0,05, ** P-значение < 0,01, *** P-значение < 0,001. CST: тип состояния сообщества

Figure 2. Changes in the vaginal microbiome during pregnancy [17]

(a) Changes of alpha diversity in the vagina bacterial community across gestation.(b) PCoA of vagina microbiota across trimesters. (c) Fold changes of top 20 genera in the vagina during pregnancy. Significantly different bacteria were identified using MaAsLin2. Only top 20 bacteria with q -value < 0.25 were shown. (d) Microbial features in the vagina across trimesters and countries. The left panel, the ratio of *Lactobacillus*; the middle panel, relative abundance of top 20 species; the right panel, the proportion of five CSTs. (e) CST transitions within individuals over pregnancy. ns, P-value > 0.05; * P-value < 0.05, ** P-value < 0.01, *** P-value < 0.001. CST: community state type [17].

демонстрировали изменения в противоположных направлениях [17].

Фокусирование на маркерах кишечных бактерий *Bacteroides* и *Oscillibacter* показало более значимые ассоциации с СПЯ, в то время как *Subdoligranulum*, *Romboutsia* и *Fusicatenibacter* играли более важную роль в возникновении ГСД (рис. 5 d). В отличие от картины, наблюдаемой при ГСД, СПЯ показал значительно более низкое альфа-разнообразие, при этом сохраняя неразличимое бета-разнообразие в кишечнике, со значительным расширением *Bacteroides*.

Расхождение в микробных паттернах между ГСД и СПЯ показало, что данный микроб может иметь различные роли при различных заболеваниях [17].

В исследованиях обнаружены значительные различия в микробиоте влагалища на протяжении всего срока гестации при преждевременных родах. У матерей, родивших преждевременно, было выявлено заметное увеличение альфа-разнообразия в микробиоценозе влагалища, сопровождающееся значительным снижением *Lactobacillus* и значительным расширением *Prevotella*.

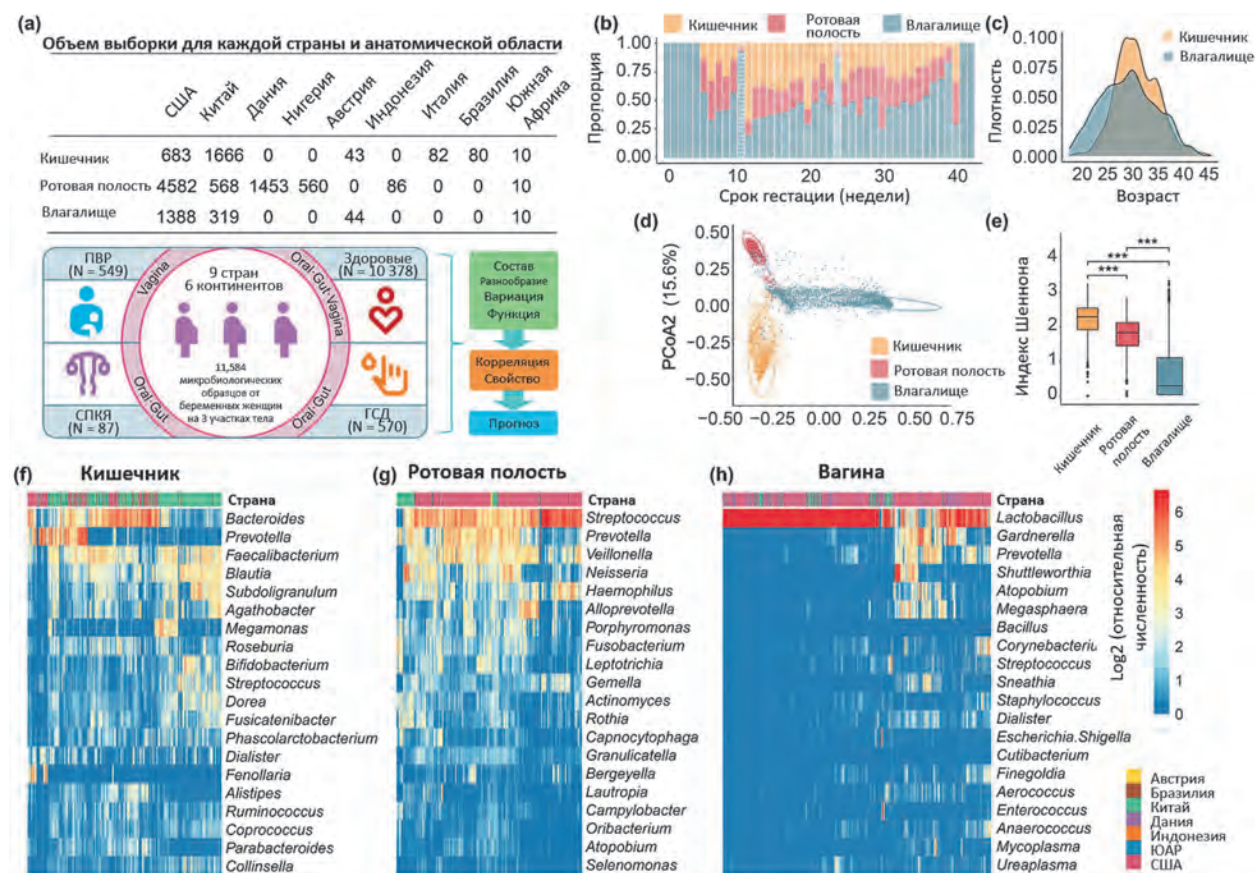


Рисунок 3. Обзор микробных характеристик в разных участках тела во время беременности [17].

(a). Обзор наборов данных, интегрированных в это исследование (b). Распределение выборки по неделям беременности (c). Распределение возраста матери в наборах данных. Отображаются только наборы данных с доступными метаданными. (d). PCoA микробиоты из трех участков тела (e). Альфа-разнообразие микробного сообщества из трех участков тела (f–h). Относительное обилие 20 основных родов в кишечнике (f), полости рта (g) и влагалище (h). Относительное обилие было логарифмически преобразовано для лучшей иллюстрации. P-значение > 0,05, * P-значение < 0,05, ** P-значение < 0,01, *** P-значение < 0,001. ГСД: гестационный сахарный диабет; СПКЯ: синдром поликистозных яичников; ПВР: преждевременные роды [17].

Figure 3. Overview of microbial characteristics across different body sites during pregnancy [17]

(a) Overview of datasets integrated in this study. (b) Sample distribution across gestational weeks. (c) Distribution of maternal age in the datasets. Only the datasets with available metadata are displayed. (d) PCoA of microbiota from three body sites. (e). Alpha diversity of microbial community from three body sites. (f–h) Relative abundance of top 20 genera in the gut (f), oral cavity (g) and vagina (h). Relative abundance was log transformed for better illustration. ns, P-value > 0.05, * P-value < 0.05, ** P-value < 0.01, *** P-value < 0.001. GDM: gestational diabetes mellitus; PCOS: polycystic ovary syndrome; PTB: preterm birth [17].

При изучении микробных взаимодействий у пациенток с преждевременными и своевременными родами выявлены существенные различия. Так, например, *Lactobacillus* отрицательно коррелировали с большинством комменсалов при преждевременных родах, что сопровождалось значимым ростом *Prevotella* и *Sphingomonas* [17].

Таким образом, имплантация и рост эмбриона облегчаются материнской иммунной толерантностью, включающей существенные изменения в микробных сообществах, населяющих тело матери, а существенное влияние, оказываемое колебаниями женских гормонов во время беременности, выходит за рамки изолированных участков тела.

Учитывая критические роли и тесную связь между микробиотой репродуктивного тракта и результатами беременности, недавние исследования все больше фокусируются на микробиоме влагалища.

Обширные исследования связывают доминирование различных штаммов *Lactobacillus* с различными исходами беременности, при этом *L. crispatus* является наиболее благоприятным штаммом.

ГСД, СПЯ, преждевременные роды — эти состояния имеют первостепенное значение для женского репродуктивного здоровья, и имеют особенности вагинального микробиоценоза. Так повышенное присутствие кишечных *Bacteroides* как при ГСД, так и при СПЯ,

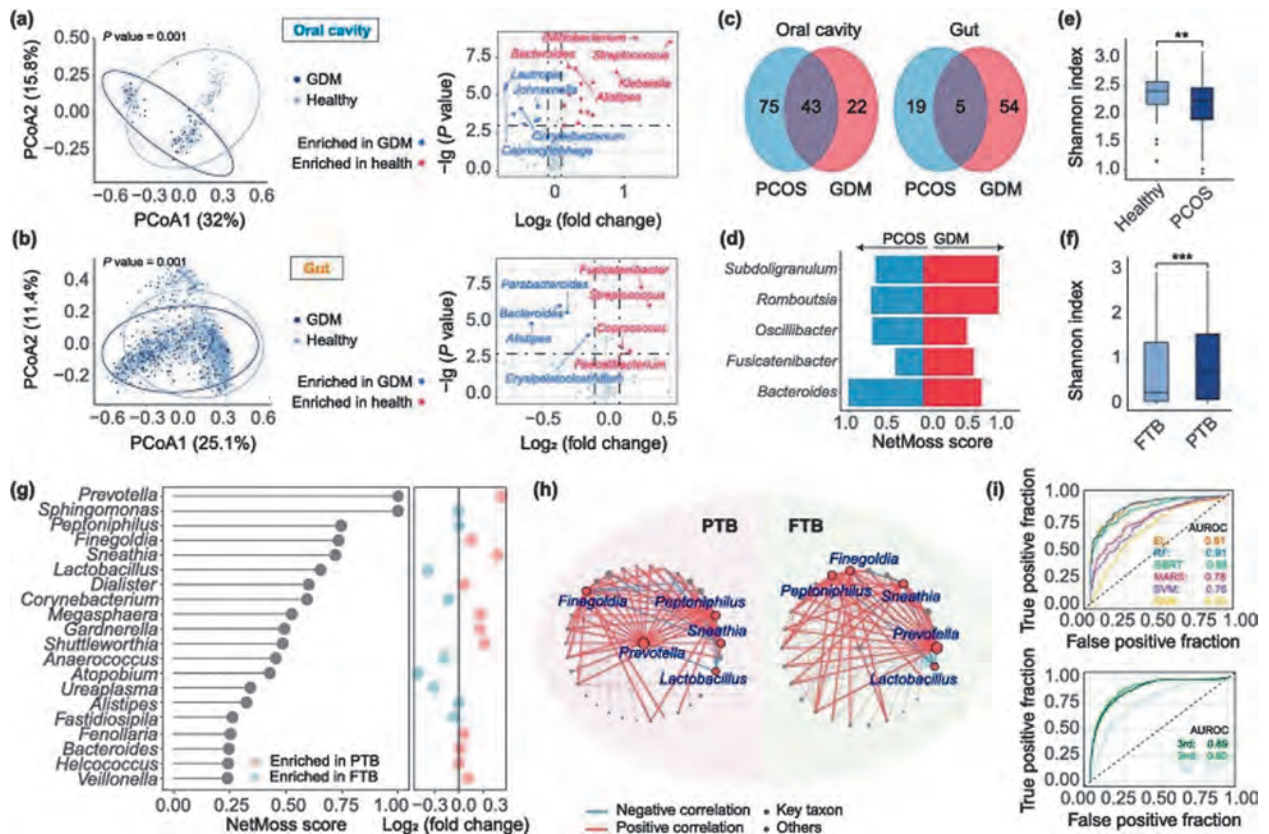


Рисунок 4. Изменения микробиома при различных осложнениях беременности [17]

(a, b) Изменение микробиоты полости рта (a) и кишечника (b) при ГСД. Левая панель, PCoA микробиоты между здоровыми и больными популяциями; правая панель, значимые бактерии с пороговым значением $P < 0,001$ и $\log_2$ (кратное изменение) $> 0,1$ или $< -0,1$. (c) Общие биомаркеры между СПЯ и ГСД в полости рта (слева) и кишечнике (справа). Биомаркеры были идентифицированы с помощью сетевого алгоритма NetMoss. (d) Оценка NetMoss общих маркеров в кишечнике. (e, f). Альфа-разнообразие для СПЯ (e) и PTB (f) по сравнению со здоровыми популяциями. (g) Оценка NetMoss и кратные изменения между популяциями PTB и FTB. (h) Микробные сети для PTB и FTB. (i) Прогностическая способность классификации PTB и FTB на основе различных алгоритмов или различных наборов данных. Верхняя панель, классификация, основанная на всех данных с использованием различных стратегий; нижняя панель, классификация, основанная на обучающих наборах данных из различных триместров с использованием ансамблевого обучения. ns, P-значение $> 0,05$; * P-значение $< 0,05$; ** P-значение $< 0,01$; *** P-значение $< 0,001$. EL: ансамблевое обучение; FTB: доношенные роды; GBRT: дерево регрессии с градиентным усилением; GDM: гестационный сахарный диабет; KNN: k-ближайшие соседи; MARS: многомерные адаптивные регрессионные сплайны; PCOS: синдром поликистозных яичников; PTB: преждевременные роды; RF: случайный лес; SVM: машина опорных векторов.

Figure 4. The deviation of microbiome in different pregnant complications [17]

(a, b) Variation of oral (a) and gut (b) microbiota in GDM. The left panel, PCoA of microbiota between healthy and diseased populations; the right panel, significant bacteria with a threshold of P-value < 0.001 and $\log_2$ (fold change) > 0.1 or < -0.1 . (c) Shared biomarkers between PCOS and GDM in oral cavity (left) and gut (right). The biomarkers were identified using a network-based algorithm NetMoss. (d) The NetMoss score of shared markers in the gut. (e, f). Alpha diversity for PCOS (e) and PTB (f) versus healthy populations. (g) The NetMoss score and fold changes between PTB and FTB populations. (h) Microbial networks for PTB and FTB. (i) Prediction power in the classification of PTB and FTB based on different algorithms or different datasets. The top panel, classification based on all data using different strategies; the bottom panel, classification based on training datasets from different trimesters using ensemble learning. ns, P-value > 0.05 ; *P-value < 0.05 ; **P-value < 0.01 ; ***P-value < 0.001 . EL: ensemble learning; FTB: full-term birth; GBRT: gradient boosting regression tree; GDM: gestational diabetes mellitus; KNN: k-nearest neighbors; MARS: multivariate adaptive regression splines; PCOS: polycystic ovary syndrome; PTB: preterm birth; RF: random forest; SVM: support vector machine.

игают различную роль в двух расстройствах, подчеркивая необходимость персонализированных вмешательств, которые учитывают конкретный микробный контекст каждого осложнения. Недавнее исследование

связало штамм кишечных *Bacteroides* с СПЯ, выяснив его влияние на уровни желчных кислот и интерлейкина-22 [17]. Наблюдения из нашего масштабного набора данных вдохновляют на дальнейшее изучение того,

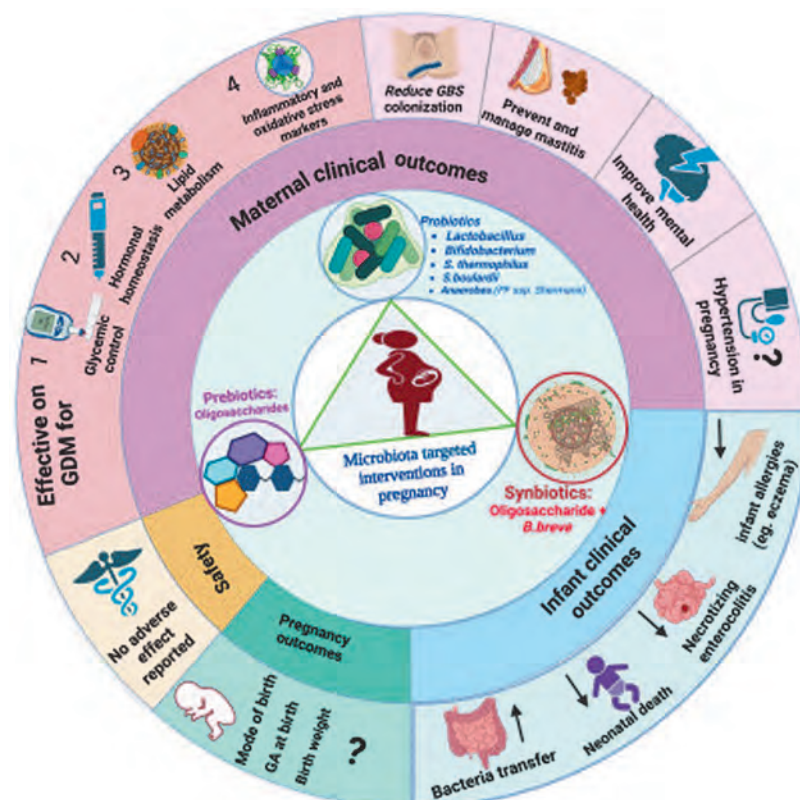


Рисунок 5. Распространенные вмешательства, направленные на микробиоту во время беременности и их влияние на различные категории результатов (клинические результаты для матери и ребенка, перенос беременности, исходы беременности и безопасность) [33, 34, 35]

Figure 5. Common microbiota-targeted interventions during pregnancy and their impact on different outcome categories (maternal and infant clinical outcomes, microbiome transfer, pregnancy outcomes, and safety) [33, 34, 35]

влияют ли штаммы *Bacteroides* на ГСД в связи с СПЯ.

Наиболее часто используемыми вмешательствами, направленными на микробиоту во время беременности и лактации, были пробиотики родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Saccharomyces* и *Anaerobes*. На сегодня были исследованы пробиотики, пребиотики и синбиотики, и было обнаружено, что они демонстрируют значительную клиническую значимость в контроле гликемии у матери; метаболизме инсулина; окислительном стрессе; снижении воспалительных маркеров; лечении и профилактике лактационного мастита; облегчении симптомов тревоги; и ингибировании колонизации стрептококков группы В. В коммерчески доступных продуктах также присутствовали два рода полезных бактерий, а именно *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. В процессе генотипирования с помощью метода высокопроизводительного секвенирования, такого как метагеномный анализ, было выявлено, что бактерии *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* составляли большую часть состава в продуктах [33]. Аналогичным образом, во время

беременности пробиотики широко распространены среди других вмешательств, направленных на микробиоту, в состав которых входят эти два доминирующих рода полезных бактерий.

Микробиотические вмешательства очень полезны для контроля гликемии у матери, метаболизма инсулина и балансировки маркеров воспалительного и окислительного стресса при гестационном диабете. Хотя их точный механизм действия на контроль гликемии неясен, установлено, что слабовыраженное хроническое воспаление и снижение маркеров окислительного стресса связаны с замедленным развитием непереносимости глюкозы, гипергликемии и гиперинсулинемии. Штаммы пробиотических бактерий, такие как *Lactobacillus* GG, обладают противодиабетическим действием, снижая уровень гликированного гемоглобина в крови и улучшая толерантность к глюкозе. Пробиотики также модулируют бактерии, содержащие липополисахариды, которые могут индуцировать врожденный иммунитет у эукариот, тем самым уменьшая воспаление и окислительный стресс [36].

Более того, микробиотические вмешательства эффективно снижают частоту ректовагинальной колонизации стрептококками группы В, лактационного мастита, симптомов материнской тревожности и аллергических заболеваний у младенцев. Колонизация стрептококками группы В и профилактика мастита связаны с эффектом вмешательства на микробный баланс во всем организме. Важность этих вмешательств выходит за рамки снижения частоты СГБ и снижения интранатального приема антибиотиков, что является одной из распространенных причин дисбактериоза кишечника у младенцев. Вмешательства, нацеленные на микробиоту, в основном сочетание пробиотиков и пребиотиков, также производят высокие уровни нейротрансмиттеров, нейропептидов и нейротрофических факторов, происходящих из мозга, и улучшают функции центральной нервной системы. Тем не менее, не было выявлено никакой разницы в улучшении результатов беременности и контроле гипертонии, вызванной беременностью [37].

Для младенцев вмешательства, нацеленные на микробиоту, были эффективны в ремоделировании микробиома кишечника, профилактике аллергии, включая экзему и атопический дерматит, профилактике некротизирующего энтероколита и снижении неонатальной смертности (рис. 5). Однако обзоры влияния вмешательств, нацеленных на микробиоту, на контроль гипертонии и влияние на исходы беременности, такие как профилактика преждевременных родов, не показали никакой разницы. Назначение беременным пробиотиков, пребиотиков или синбиотиков было безопасным как для матерей, так и для их младенцев. Планируются дальнейшие рандомизированные клинические исследования по влиянию микробиоты во время беременности и лактации на симптомы материнской депрессии, исходы беременности, а также профилактику и лечение преэклампсии [38, 39, 40, 41, 42, 43].

Закключение

Анализ литературы показал, что микробиомный состав динамичен и подвержен влиянию ряда факторов. Лишь существуя в нормальных симбиотических взаимоотношениях организм-микробиом, возможно поддержание гомеостаза. Нерушимость этой диады доказана рядом исследований, и любое смещение баланса в этой системе приводит к росту условно-патогенной флоры, что, в свою очередь, запускает каскад иммунологических, физиологических нарушений. Все больше данных свидетельствует о том, что дисбиоз связан с различными неблагоприятными исходами беременности, такими как повышенный риск послеабортной инфекции, ранний и поздний выкидыш, хориоамнионит, послеродовой эндометрит, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды, ГСД.

Полное понимание обширного материнского микробиома и его адаптации на протяжении беременности остается неполным. Для всестороннего изучения динамики микробиома во время беременности в различных группах населения и на разных стадиях беременности необходимо собрать более обширные данные, чтобы выявить универсальные показатели здоровья матери для всестороннего понимания их влияния на репродуктивное здоровье. Эти знания имеют потенциал для повышения точности диагностики, разработки целевых вмешательств и снижения риска перинатальных осложнений.

Подробное изучение микробиоты беременных и родильниц, процесса передачи микроорганизмов от матери к ребенку даст нам возможность выявления предикторов патологических процессов в периоде беременности, раннем и позднем послеродовом периодах, периоде новорожденности, а также послужит субстратом для выявления групп риска и создания алгоритмов обследования, предотвращения инфекционно-воспалительных осложнений у беременных, родильниц и новорожденных.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: The data supporting the conclusions of this study are available from the contact author upon reasonable request.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 9 от 2 ноября 2022 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Данькова И.В., Дерябина Е.Г., Маликова М.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Данькова И.В., Дерябина Е.Г., Маликова М.А. — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи; Данькова И.В., Дерябина Е.Г. — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: the conducted study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Ural Research Institute for Maternal and Child Health of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 Repina St., Yekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 9 dated November 2, 2022.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Irina V. Dankova, Elena G. Deryabina, Maria A. Malikova — development of the concept and design of the study; Irina V. Dankova, Elena G. Deryabina, Maria A. Malikova — data collection, analysis and interpretation of results, literature review, drafting the manuscript; Irina V. Dankova, Elena G. Deryabina — critical revision of the manuscript draft and formation of its final version. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be accountable for all aspects of the work, implying appropriate scrutiny and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wilmski T, Diener C, Rappaport N, Patwardhan S, Wiedrick J, Lapidus J, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. *Nat Metab.* 2021; 3(2):274-286. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00348-0>
2. Xiao L, Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: From pregnancy to infancy. *Gut.* 2023;72:772-86. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328970>
3. Husain S, Allotey J, Drymoussi Z, Wilks M, Fernandez-Felix BM, Whitley A, Dodds J, Thangaratinam S, McCourt C, Prosdociimi EM, Wade WG, de Tejada BM, Zamora J, Khan K, Millar M. Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJOG.* 2020;127(2):275-284. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15675>
4. Eckermann HA, Meijer J, Cooijmans K, Lahti L, de Weerth C. Daily skin-to-skin contact alters microbiota development in healthy full-term infants. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2295403. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2295403>
5. Карахалис Л. Ю., Иванцов Н. С. Влияние влагалищной микрофлоры на течение беременности и роды. Кубанский научный медицинский вестник. 2020; 27(6):30-43. [Karahalis L. Yu., Ivantsiv N. S. The influence of vaginal microbiota on the course of pregnancy and childbirth / *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020; 27(6):30-43. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44296063>
6. Гаврилова Л. И., Билимова С. И., Чистякова Г. Н. Спектр микроорганизмов, выделенных из плаценты матери и организма новорожденного ребенка. Научная дискуссия: вопросы медицины. — 2016;1(32):97-101. [Gavrilova L. I., Bilimova S. I., Chistyakova G. N. Spectrum of microorganisms isolated from the mother's placenta and the newborn's body. *Scientific discussion: issues of medicine.* — 2016;1(32):97-101 (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25311009>
7. Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2022;86(4):e0018121. DOI: <https://doi.org/10.1128/mmlbr.00181-21>
8. Михельсон А. А., Телякова М. И., Лазукина М. В. Характеристика маточного микробиома у женщин с дефектом рубца на матке после кесарева сечения. *Гинекология.* 2023;25 (3):348-352. [Mikhelson A. A., Telyakova M. I., Lazukina M. V. Characteristics of the uterine microbiome in women with a uterine scar defect after cesarean section. *Gynecology.* 2023;25 (3): (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54685780>
9. Cocomazzi G, De Stefani S, Del Pup L, Palini S, Buccheri M, Primiterra M, Sciannamè N, Faioli R, Maglione A, Baldini GM, Baldini D, Pazienza V. The Impact of the Female Genital Microbiota on the Outcome of Assisted Reproduction Treatments. *Microorganisms.* 2023;11(6):1443. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061443>
10. Бусоргина, М. О., Оппедизано Д. Л. Влияние микрофлоры влагалища на течение беременности. *Forcipe.* 2023;6 (2): 97. [Busorgina, M. O., Oppedizano D. L. The influence of vaginal microbiota on the course of pregnancy. *Forcipe.* 2023; 6(2):97 (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=65586015>
11. Браславская Е.П., Мелкозерова О.А., Михельсон А.А. Функциональные нарушения и особенности микрофлоры кишечника при рецидивирующем течении глубокого эндометриоза. *Вестник охраны материнства и младенчества.* 2024;1(2):12-14. [Braslavskaya E.P., Melkozherova O.A., Mikhelson A.A. Functional disorders

- and features of intestinal microbiota in recurrent deep endometriosis. *Bulletin of Maternity and Infancy Protection*. 2024; 1(2):12-14. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=74512605>
12. Alemu BK, Wu L, Azeze GG, Lau SL, Wang Y, Wang CC. Microbiota-targeted interventions and clinical implications for maternal-offspring health: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of randomised controlled trials. *J Glob Health*. 2024 Sep 13;14:04177. DOI: <https://doi.org/10.7189/jogh.14.04177>
 13. Билимова, С.И., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Комплексная оценка вагинальной микробиоты методом ПЦР в режиме реального времени Уральский медицинский журнал. 2010;5(70):135-138. [Bilimova, S.I., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Comprehensive assessment of vaginal microbiota by real-time PCR. *Ural Medical Journal*. 2010;5(70):135-138. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15256249>
 14. López-Moreno A, Aguilera M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(7):1461. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10071461>
 15. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez Monfort M., Bahcecı M., Barrionuevo M.J., Taguchi S., Puente E., Dimattina E., Lim M.W., Meneghini G., Aubuchon M., Leondires M., Izquierdo A., Perez-Olgıati M., Chavez A., Seethram K., Bau D., Gomez C., Valbuena D., Vilella F., Simon C. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients *Microbiome*. 2022; 10(1), 10.1186/s40168-021-01184-w <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104251>
 16. Устюжанин А.В., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Смирнова Т.Г. Результаты микробиологического исследования отделяемого влагалища у беременных женщин с миомой матки. XXXIX международные научные чтения (памяти А.Е. Коварского): сборник статей Международной научно-практической конференции, Москва, 02 декабря 2018 года. — Москва: ООО "Европейский фонд инновационного развития", 2018:103-106. [Ustyuzhanin A.V., Remizova I.I., Chistyakova G.N., Smirnova T.G. Results of microbiological examination of vaginal discharge in pregnant women with uterine fibroids. XXXIX International Scientific Readings (in memory of A. E. Kovarsky): collection of articles from the International Scientific and Practical Conference, Moscow, December 2, 2018. — Moscow: European Fund for Innovation Development LLC, 2018:103-106. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36594629>
 17. Xiao L, Zhou T, Zuo Z, Sun N, Zhao F. Spatiotemporal patterns of the pregnancy microbiome and links to reproductive disorders. *Sci Bull (Beijing)*. 2024; 69(9):1275-1285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.02.001>
 18. Червинец Ю. В., Червинец В. М., Стольникова И. И., Досова С. Ю. Особенности микробиоты влагалища при привычном невынашивании беременности. Тверской медицинский журнал. 2021; 2:33-43. [Chervinets Yu. V., Chervinets V. M., Stolnikova I. I., Dosova S. Yu. Features of the vaginal microbiota in habitual miscarriage. *Tver Medical Journal*. 2021; 2:33-43. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44909808>
 19. Винникова, С. В., Цетчоева Л. Ш. Особенности состояния влагалищной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью. *Global Reproduction*. 2021;1: 51-56. [Vinnikova, S. V., Tsetchoeva L. Sh. Features of the state of the vaginal microbiota in women with non-developing pregnancy. *Global Reproduction*. 2021;1:51-56. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44840731>
 20. Dube R, Kar SS. Genital Microbiota and Outcome of Assisted Reproductive Treatment-A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1867. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12111867>
 21. Shi et al., Xiao L, Zhou T, Zuo Z, Sun N, Zhao F. Spatiotemporal patterns of the pregnancy microbiome and links to reproductive disorders. *Sci Bull (Beijing)*. 2024;69(9):1275-1285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.02.001>
 22. Peuranpää P., Holster T., Saqib S., Kalliala I., Tiitinen A., Salonen A, Hautamaki H. Female reproductive tract microbiota and recurrent pregnancy loss: a nested case-control study *Reprod. Biomed. Online*. 2022; 45:1021-1031. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.06.008>
 23. Petricevic L, Rosicky I, Kiss H, Janjic N, Kaufmann U, Holzer I, Farr A. Effect of vaginal probiotics containing *Lactobacillus casei rhamnosus* (Lcr regenerans) on vaginal dysbiotic microbiota and pregnancy outcome, prospective, randomized study. *Sci Rep*. 2023;13(1):7129. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34275-9>
 24. Kunasegaran T, Balasubramaniam VRMT, Arasoo VJT, Palanisamy UD, Ramadas A. Diet Gut Microbiota Axis in Pregnancy: A Systematic Review of Recent Evidence. *Curr Nutr Rep*. 2023;12(1):203-214. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00453-4>
 25. Gudnadottir U, Debelius JW, Du J, Hugerth LW, Danielsson H, Schuppe-Koistinen I, Fransson E, Brusselaers N. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):7926. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12007-9>
 26. Каганова М.А. Спиридонова Н.В. Девятова О.О. Влияние микробиоты мочевыводящих путей на преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности Практическая медицина. 2020; 8 (2):35-41. [Kaganova M.A. Spiridonova N.V., Devyatova O.O. The influence of urinary tract microbiota on premature rupture of membranes in full-term pregnancy. *Practical Medicine*. 2020;8(2):35-41.(In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43057417>
 27. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Маханек А.А., Ремизова И.И. Результаты микробиологического исследования проб мочи беременных женщин, госпитализированных в 2022 г Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26–28 октября 2022 года / Под редакцией А.Ю. Поповой, В.Г. Акимкина. — Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022: 274-275. [Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Makhanek A.A., Remizova I.I. Results of microbiological examination of urine samples of pregnant women hospitalized in 2022. Proceedings of the XII Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists, Moscow, October 26–28, 2022 / Edited by A.Yu. Popova, V.G. Akimkin. — Moscow: Federal Budgetary Scientific Institution «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2022:274–275. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50095643>
 28. Morkkala K, Paulin N, Houttu N, Koivuniemi E, Pellonperä O, Khan S, Pietilä S, Tertti K, Elo LL, Laitinen K. Metagenomics analysis of gut microbiota in response to diet intervention and gestational diabetes in overweight and obese women: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Gut*. 2021;70(2):309-318. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321643>
 29. Siena M, Laterza L, Matteo MV, Mignini I, Schepis T, Rizzatti G, Ianiro G, Rinninella E, Cintoni M, Gasbarrini A. Gut and Reproductive Tract Microbiota Adaptation during Pregnancy: New Insights for Pregnancy-Related Complications and Therapy. *Microorganisms*. 2021;9(3):473. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030473>

30. Feng T, Liu Y. Microorganisms in the reproductive system and probiotic's regulatory effects on reproductive health. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022; 20:1541-1553. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.03.017>
31. Giannella L, Grelloni C, Quintili D, Fiorelli A, Montironi R, Alia S, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Vignini A, Ciavattini A. Microbiome Changes in Pregnancy Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Feb 12;12(2):463. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12020463>
32. Huang C, Gin C, Fettweis J, Foxman B, Gelaye B, MacIntyre DA, Subramaniam A, Fraser W, Tabatabaei N, Callahan B. Meta-analysis reveals the vaginal microbiome is a better predictor of earlier than later preterm birth. *BMC Biol*. 2023;21(1):199. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12915-023-01702-2>
33. Yao Y, Cai X, Chen C, Fang H, Zhao Y, Fei W, Chen F, Zheng C. The Role of Microbiomes in Pregnant Women and Offspring: Research Progress of Recent Years. *Front Pharmacol*. 2020; 11:643. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00643>
34. Amir M, Brown JA, Rager SL, Sanidad KZ, Ananthanarayanan A, Zeng MY. Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy. *Microorganisms*. 2020;8(12):1996. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121996>
35. Ding Q, Hu Y, Fu Y, Qian L. Systematic review and meta-analysis of the correlation between intestinal flora and gestational diabetes mellitus. *Ann Palliat Med*. 2021;10(9):9752-9764. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-21-2061>
36. Li X, Zhang L, He Y, Zhang D, Zhang S. Probiotics for the prevention of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomol Biomed*. 2024;24(5):1092-1104. DOI: <https://doi.org/10.17305/bb.2024.10377>
37. Шмакова Н. А., Чистякова Г. Н., Кононова И. Н., Ремизова И. И. Особенности цервико-вагинального микробиоценоза с определением видового состава лактобактерий у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Лечение и профилактика. 2020. Т. 10, № 3. С. 30-35. [Shmakova N. A., Chistyakova G. N., Kononova I. N., Remizova I. I. Features of cervicovaginal microbiocenosis with determination of species composition of lactobacilli in patients with cervical intraepithelial neoplasia. Treatment and prevention. 2020;10 (3):30-35. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44151924>
38. Stupak A, Kwaśniewski W. Evaluating Current Molecular Techniques and Evidence in Assessing Microbiome in Placenta-Related Health and Disorders in Pregnancy. *Biomolecules*. 2023;13(6):911. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13060911>
39. Zhao F, Hu X, Ying C. Advances in Research on the Relationship between Vaginal Microbiota and Adverse Pregnancy Outcomes and Gynecological Diseases. *Microorganisms*. 2023;11(4):991. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040991>
40. Yang M, Wang M, Li N. Advances in pathogenesis of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(5):1815-1823 <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07393-6>
41. Patro JN, Ramachandran P, Lewis JL, Mammel MK, Barnaba T, Pfeiler EA, et al. Development and utility of the FDA 'GutProbe' DNA microarray for identification, genotyping and metagenomic analysis of commercially available probiotics. *J Appl Microbiol*. 2015;118:1478-88. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.12795>
42. Alexander C, Rietschel ET. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res*. 2001;7:167-202. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581570/>
43. Pérez-Castillo I.M., Fernández-Castillo R., Lasserrot-Cuadrado A., Gallo-Vallejo J.L., Rojas-Carvajal A.M., Aguilar-Cordero M.J. Reporting of perinatal outcomes in probiotic randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13:256. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010256>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Данькова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции женщин, врач акушер-гинеколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: ivdankova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7893-4722>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Тел.: (343) 371-08-78, +79122877465

Irina V. Dankova — obstetrician-gynecologist, researcher of the Scientific Department of Reproductive Function Preservation, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: ivdankova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7893-4722>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: (343) 371-08-78, +79122877465

Дерябина Елена Геннадьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода, врач-эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Маликова Мария Александровна — врач-ординатор акушер-гинеколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: malikovamaria2000@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6853-7950>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Elena G. Deryabina — MD, PhD, Leading researcher of the Department of Antenatal Fetal Protection, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Maria A. Malikova — resident obstetrician-gynecologist, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: malikovamaria2000@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6853-7950>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia