

Мікробіом жінки та акушерські і перинатальні ризики: що спільного?

В. В. Артьоменко, Л. В. Мніх, Н. В. Домакова
Одеський національний медичний університет

Стаття присвячена огляду сучасних наукових джерел щодо проблематики мікробіому жінки та його значення в акушерській та перинатальній практиці. Склад мікробіому змінюється, як у процесі еволюції людства, так і персонально, у різний період життя людини. Проте, з іншого боку, на мікробіом впливає конкретне середовище, у якому живе людина. Він складається з певної колекції геномів усіх мікроорганізмів. Ускладнення під час вагітності виникають часто, згідно зі статистичними даними – у кожній шостій вагітній, та становлять небезпеку для здоров'я матері та дитини.

Під час вагітності багатство та різноманітність мікробіому піхви зменшуються, і домінуючу роль відіграють різні види *Lactobacillus*. Передбачається, що така стабільність мікробіому пов'язана з більш високими рівнями концентрації естрогену, відсутністю менструації та модифікацією цервікальної та вагінальної рідини. За неускладненої вагітності таксономічний склад вагінальної мікробіоти залишається стабільним, за винятком передпологового стану, коли відбувається збільшення мікробного різноманіття. Завдяки цьому мікробіом піхви стає схожим на мікробіом невагітної жінки та, вважається, стає тригером для початку процесу пологів.

Новітні дослідження виявили взаємозв'язок між змінами мікробіому під час вагітності та виникненням ускладнень у цих жінок. Будь-яка зміна або порушення у мікробіомному балансі можуть бути залучені до запальних процесів, які потенційно можуть мати несприятливі наслідки щодо перебігу вагітності. Основна взаємодія між мікробіомом порожнини рота та прееклампсією пов'язана з виробництвом похідних азоту, особливо оксиду азоту (NO). NO виробляється з L-аргініну через синтази NO (NOS), він бере участь у судинних процесах, особливо вазодилатації та захисті тканин. Також NO опосередковано бере участь у процесах, які відбуваються за наявності хронічних серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертензію та прееклампсію.

В останні роки науковці почали активно шукати кореляцію між мікробіомом кишечника та різними нозологіями щодо гестаційного цукрового діабету. Цих даних наразі не багато. Відомо, що мікробіом кишечника модулює резистентність до інсуліну та запальну реакцію, а зміни мікробіому можуть бути пов'язані із метаболічними захворюваннями. Існує гіпотеза, що зміна мікробіому кишечника може призвести до метаболічних захворювань через кілька механізмів: аномальну кишкову проникність, підвищення всмоктування ліпополісахариду, неправильне виробництво коротколанцюгових жирних кислот, змінене перетворення первинних жовчних кислот та розширене виробництво бактеріальних токсичних речовин (наприклад триметиламін-N-оксиду).

Під час доношеної вагітності «динамічна стабільність» мікробіому піхви описується як більш висока концентрація видів *Lactobacillus*, починаючи з 20 тиж гестації, завдяки збільшенню доступності глікогену та менш складній та різноманітній мікрофлорі. Цей стан може бути пов'язаний з відсутністю циклічних гормональних змін під час вагітності. *Lactobacillus* та мала бактеріальна різноманітність вважаються критичними факторами для початку пологової діяльності наприкінці вагітності.

Майбутні терапевтичні стратегії, ймовірно, будуть застосовуватися для модуляції складу мікробіому, серед яких можна зазначити використання про- та пребіотиків та зміни харчування. Тим не менш необхідні подальші дослідження, щоб визначити конкретні інструменти, які можна використовувати для розроблення персоналізованих терапевтичних підходів задля індивідуалізованої профілактики та лікування.

Ключові слова: вагітність, мікробіом, прееклампсія, патологія вагітності, гестаційний цукровий діабет, передчасні пологи.

Woman's microbiome and obstetrical and perinatal risks: what do they have in common?

V. V. Artyomenko, L. V. Mnikh, N. V. Domakova

The article is devoted to the review of modern scientific publications about the microbiome of a woman and its importance in obstetric and perinatal practice. The composition of the microbiome is changed both in the process of human evolution and personally and in different periods of a person's life. However, on the other hand, the microbiome is influenced by the specific environment in which a person lives. It consists of a certain collection of genomes of all microorganisms. Complications during pregnancy occur frequently, according to statistics – in every sixth pregnant woman, and pose a danger to the health of the mother and child. During pregnancy, the richness and diversity of the vaginal microbiome decreases, and different species of *Lactobacillus* play a dominant role. The microbiome stability is hypothesized to be associated with higher levels of estrogen concentration, absence of menstruation, and modification of cervical and vaginal fluids. During an uncomplicated pregnancy, the taxonomic composition of the vaginal microbiota remains stable with the exception of the period before labor, when there is an increase in microbial diversity. This makes the vaginal microbiome similar to that of a non-pregnant woman and is believed to be a trigger for the labor process to begin.

The recent studies have determined a relationship between changes in the microbiome during pregnancy and the occurrence of complications in these women. Any change or disturbance in the microbiome balance can be involved in inflammatory

processes, which can potentially have adverse effects on the course of pregnancy. A major interaction between the oral microbiome and preeclampsia involves the production of nitrogen derivatives, especially nitric oxide (NO). NO is produced from L-arginine via NO synthases (NOS), and is involved in vascular processes, especially vasodilation and tissue protection. Also, NO is indirectly involved in the processes that occur in the presence of chronic cardiovascular diseases, including hypertension and preeclampsia.

In recent years, scientists have begun actively to study a correlation between changes in the gut microbiome and various nosologies regarding gestational diabetes. There is not much of this data at the moment. The gut microbiome is known to modulate insulin resistance and the inflammatory response, and changes in the microbiome may be associated with metabolic diseases. It is hypothesized that changes in the gut microbiome may lead to metabolic diseases through several mechanisms: abnormal intestinal permeability, increased absorption of lipopolysaccharide, abnormal production of short-chain fatty acids, altered conversion of primary bile acids, and enhanced production of bacterial toxins (e.g., trimethylamine-N-oxide).

During full-term pregnancy, the “dynamic stability” of the vaginal microbiome is described as a higher concentration of *Lactobacillus species* starting at 20 weeks of gestation due to increased glycogen availability and a less complex and diverse microflora. This condition may be due to the lack of cyclical hormonal changes during pregnancy. *Lactobacillus* and small bacterial diversity are thought to be critical factors for the initiation of labor at the end of the pregnancy.

Future therapeutic strategies are likely to be applied to modulate the composition of the microbiome, including the use of pro- and prebiotics and dietary modification. However, further research is needed to identify specific tools that can be used to develop personalized therapeutic approaches for individualized prevention and treatment.

Keywords: pregnancy, microbiome, preeclampsia, pregnancy pathology, gestational diabetes, premature birth.

На сьогодні відомо, що мікробіом відіграє важливу роль у метаболізмі нашого організму, роботі імунної та ендокринної систем. Разом із цим, мікробіом – це складна багаторівнева система, індивідуальна у кожній людині, яка не є статичною. Склад мікробіому змінюється як у процесі еволюції людства, так і персонально, у різний період життя людини. Проте, з іншого боку, на мікробіом впливає конкретне середовище, у якому живе людина та яке складається з певної колекції геномів усіх мікроорганізмів.

У 2007 р. розпочався великий проект щодо дослідження мікробіому людини, який дає науковцям нове підґрунтя для досліджень [1]. Крім наукової складової, тема мікробіому набула широкого розголосу серед громадськості, що посилює цікавість як практикуючих лікарів, так і пацієнтів.

Точне визначення здорової мікробіоти ще належить визначити. Проте дослідження продемонстрували, що здорову флору організму або мікробну екосистему можна підтримувати за допомогою пробіотиків, пребіотиків та симбіотиків. Було досягнуто значних успіхів у цій царині, і з цієї причини тепер є усвідомлення щодо вирішальної ролі людської мікробіоти у здоров'ї та захворюваннях людини [2–6].

Одним із напрямків у дослідженнях мікробіому є акушерська патологія. Ускладнення під час вагітності виникають часто, згідно зі статистичними даними – у кожній шостій вагітній, та становлять небезпеку для здоров'я матері та дитини [7]. Відомо, що на мікробіом новонародженої дитини впливають як перинатальні, так і постнатальні фактори. У даній публікації привернуто увагу лікарів різних спеціальностей до проблематики ускладненої вагітності та змін мікробіому у цих жінок.

У житті жінки вагітність – це унікальний період, оскільки організм зазнає анатомічної, гормональної, метаболічної та імунологічної адаптації, щоб забезпечити оптимальне середовище для розвитку плода, не говорячи вже про соціальні та психологічні зміни. Це також стосується мікробіому, склад якого змінюється протягом вагітності (рис. 1).

Наука сьогодення широко вивчає гормональні зміни в організмі жінки під час вагітності, проте зміни мікробіому у той самий період ще потребують більш детального дослідження.

Мікробіом порожнини рота (МПР) зазнає бактеріального навантаження під час вагітності, тоді як його різноманітність та склад залишаються відносно стабільними протягом усього періоду гестації [8–10]. Мікробіом – це статична система, тож збільшення у МПР кількості бактерій, таких, як *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum* і *Porphyromonas gingivalis*, може зумовлювати розвиток несприятливих акушерських подій [10].

Установлено, що негативні акушерські наслідки, такі, як низька маса тіла дитини при народженні, передчасні пологи (ПП), преєклампсія та викидні, можуть бути одним із проявів змін МПР [8].

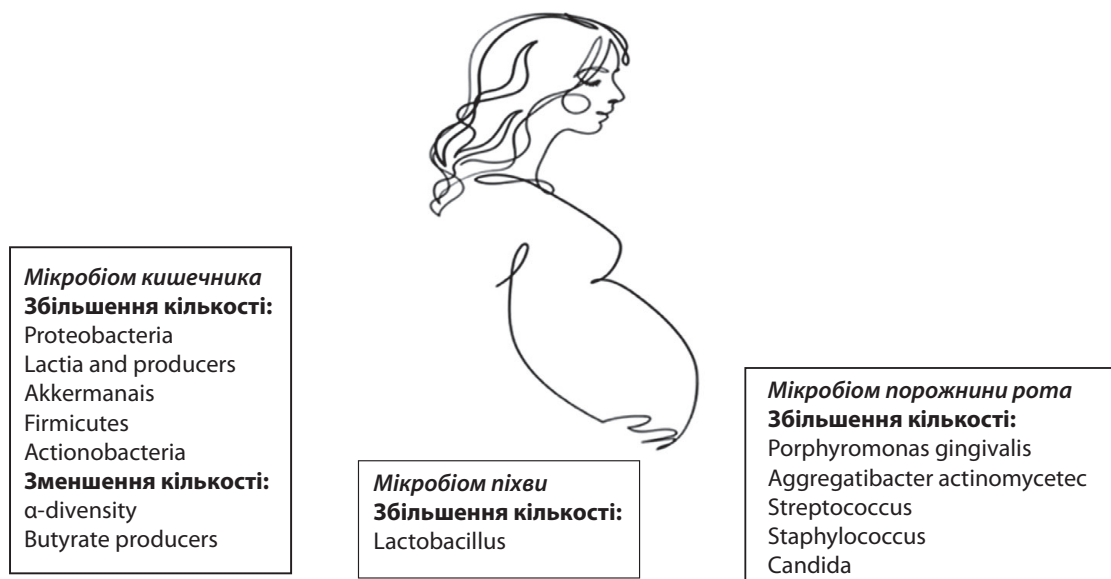
Мікробіом піхви (МП) змінюється протягом репродуктивного життя жінки. Бактерії з видів *Lactobacillus* переважно колонізують здоровий вагінальний тракт невагітної жінки. *Lactobacillus* в основному виконує захисну роль проти патогенних бактерій через індукцію низького вагінального рН (3,8–4,4) та продукування молочної кислоти, бактеріоцинів та пероксиду водню [11].

Під час вагітності багатство та різноманітність МП зменшуються, і домінуючу роль відіграють різні види *Lactobacillus*. Передбачається, що така стабільність мікробіому пов'язана з більш високими рівнями концентрації естрогену, відсутністю менструації та модифікацією цервікальної та вагінальної рідини.

При неускладненій вагітності таксономічний склад вагінальної мікробіоти залишається стабільним, за винятком передпологового стану, коли відбувається збільшення мікробного різноманіття. Завдяки цьому МП стає схожим на мікробіом невагітної жінки та, вважається, стає тригером для початку процесу пологів.

Звісно, не можна оминати мікробіом кишечника (МК), який на сьогодні є найбільш дослідженим.

Під час вагітності кількість, склад та функціонування МК фізіологічно змінюється, що сприяє метаболічним та імунологічним змінам, корисним для здоров'я жінки та плода [12]. За нормальної вагітності протягом I триместра МК нагадує мікробіоту здорової невагітної жінки з переважанням *Firmicutes* над *Bacteroides* [13]. Згодом популяція МК збільшується, тоді як склад різко змінюється протягом гестації [14]. З II до III триместра відбувається про-



Мікробіом кишечника
Збільшення кількості:

Proteobacteria
Lactia and producers
Akkermanais
Firmicutes
Actionobacteria

Зменшення кількості:
 α -diversity
Butyrate producers

Мікробіом піхви
Збільшення кількості:
Lactobacillus

Мікробіом порожнини рота
Збільшення кількості:

Porphyromonas gingivalis
Aggregatibacter actinomycetec
Streptococcus
Staphylococcus
Candida

Рис. 1. Фізіологічні зміни мікробіому в організмі вагітної

гресивне зменшення α -різноманітності і збільшення β -різноманітності [15].

Ці зміни під час вагітності можуть бути наслідком прогресивного збільшення маси тіла (у межах норми) та резистентності до інсуліну, яка вважається сприятливою для росту плода, що є фізіологічною адаптацією [14]. Протягом III триместра спостерігається значне зменшення кількості бактерій, що виробляють коротколанцюгові жирні кислоти (наприклад *Faecalibacterium prausnitzii*). Ця метаболічна зміна пов'язана з незначним запаленням, зниженою чутливістю до інсуліну та збільшенням кишкового всмоктування основних елементів [15].

Також хотілося б висвітлити найновітніші дані стосовно мікробіому плаценти (МПл) та мікробіому ендометрія (МЕ) у вагітних.

Сьогодні цікавими є новітні дослідження щодо ступеня наявності бактерій у плаценті. Існує низка досліджень, які намагались відтворити ці дані [16–25]. Кілька оглядів підкреслюють, що мікроорганізми у плацентарній тканині не зможуть виживати тривалий час, ураховуючи структуру плаценти та імунологічну відповідь господаря [25, 26]. Навпаки, деякі припускають, що мікроорганізми можуть виживати внутрішньоклітинно у базальній пластинці плаценти і, отже, ефективно уникати впливу імунної системи господаря [27].

Незважаючи на низку особливостей щодо дослідження МПл, багато хто розглядає поточні докази плацентарної та/або внутрішньоутробної колонізації як теоретично незначні, ураховуючи існування вільних від мікробів ссавців [28]. На сьогодні роль МПл у розвитку ускладнень вагітності до кінця не визначена та потребує подальшого дослідження.

Разом із цим, наразі є низка досліджень щодо змін МЕ. Проте у своїй більшості вони стосуються репродуктивних, а не акушерських аспектів. Більшість початкових досліджень виявили *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterobacter* та *Mycoplasma hominis* через транс-

цервікальний забір зразків. Mitchell із співавторами виявив велику кількість *Lactobacillus (L.) iners*, *Prevotella* spp. та *L. crispatus* у 95% вагінальних зразках, отриманих у 58 жінок, які перенесли гістеректомію за нераковими показаннями. Ці висновки були підтвержені С. Chen зі співавторами, який виявив, що вагінальні ділянки містять приблизно на чотири порядки більше бактерій, ніж ділянки ендометрія [17, 29].

I. Moreno зі співавторами зосередив свій інтерес на подібності – але не на ідеальній відповідності – між індивідуальним вагінальним мікробіомом та МЕ, підкресливши, що приблизно 20% ендометріального та вагінального мікробіому відрізнялися з погляду ідентифікованих таксонів бактерій або відносної кількості, у якій вони були представлені в обох типах проб [30, 31]. Подальші дослідження продемонстрували, що *Lactobacillus* був найбільш представленим родом у зразках ендометрія, іншими ж виявленими мікроорганізмами були *Flavobacterium*, *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Prevotella* та *Streptococcus* [32].

Даних щодо ускладнень вагітності та змін МЕ на сьогодні недостатньо, тож не можна робити висновки щодо впливу МЕ.

Вище була згадана акушерська патологія, етіологію якої іноді важко встановити, тому у даній публікації більш детально розглянуто зміни мікробіому при преєклампсії, гестаційному цукровому діабеті (ГЦД) та ПП.

Гіпертензивні розлади вагітності (ГРВ), згідно зі статистичними даними, виявляють приблизно у 10% вагітних. Якщо це ускладнення не буде вчасно діагностовано з наступним лікуванням, то може призвести до несприятливих наслідків як у матері, так і у дитини. ГРВ можуть спричинити преєклампсію, затримку росту плода або ПП. Гестаційна гіпертензія – це значення тиску, які постійно становлять $\geq 140/90$ мм рт. ст. після 20-го тижня вагітності у жінок з нормальним артеріальним тиском до вагітності [33].

Преєклампсія (ПЕ) є однією з найпоширеніших причин захворюваності та смертності матерів та їхніх

**Мікробіом кишечника
Збільшення кількості:**

Bullardia
Clostridium perfringens
Зменшення кількості:
Prevotella
Varibaculum
Lactobacilli
Coproccoccus cactus

**Мікробіом порожнини рота**

Зміна кількісного складу
мікробіому

Рис. 2. Зміни мікробіому при преєклампсії у вагітних

дітей. Цей стан характеризується ознаками та симптомами ураження органів, а саме – протеїнурії, ниркової недостатності, тромбоцитопенії, дисфункції печінки та набряку легень [34].

Новітні дослідження виявили взаємозв'язок між змінами мікробіому під час вагітності та виникненням ускладнень у цих жінок. Будь-яка зміна або порушення в мікробіомному балансі може бути залученим до запальних процесів, які потенційно можуть мати несприятливі наслідки щодо перебігу вагітності [35, 36].

Фізіологічно підвищена частота пародонтиту, гінгівіту, негерметичності ротової порожнини та її схильність до кровотечі під час вагітності може зумовити пряму локацію ротових бактерій у кровотік жінки. Це призводить до тимчасової бактеріємії, яка може досягти фетоплацентарного бар'єра. Транзиторна бактеріємія може виникнути під час звичайних процедур, таких, як чищення зубів.

Потрапляючи у кровотік, адгезійні білки, що експресуються, можуть зв'язуватися з рецепторами плацентарних клітин і спричинювати подальшу запальну реакцію [8, 35, 37].

Інші дослідження свідчать про те, що системне поширення ендотоксинів та/або медіаторів запалення може здійснюватися з нездорової ротової порожнини до фетоплацентарного бар'єра [38].

Основна взаємодія між МПР та ПЕ пов'язана з виробництвом похідних азоту, особливо оксиду азоту (NO). NO виробляється з L-аргініну через синтази оксиду азоту (NOS), бере участь у судинних процесах, особливо вазодилатації та захисті тканин. NO опосередковано бере участь у процесах, які залучені до хронічних серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертензію та ПЕ [39, 40].

Дослідження виявили позитивну кореляцію між пародонтозом та ПЕ під час вагітності. Разом із цим був виявлений зв'язок між здоров'ям ротової порожнини жінки та різними несприятливими наслідками вагітності та пологів, а саме – раннім дитячим карієсом та іншими хронічними захворюваннями. Ці результати свідчать про складну та багатогранну роль МПР у здоров'ї та захворюваннях, у тому числі під час вагітності [41].

Ожиріння пов'язане зі специфічним складом мікробіому під час вагітності, з більш високим рівнем *Bacteroides* і *Staphylococcus* порівняно з жінками, які мають нормальну масу тіла. Дослідження підтверджують гіпотезу про те, що зміни МК під час вагітності можуть підвищити ризик розвитку ГЦД та ПЕ, головним чином, якщо вони пов'язані з ожирінням [42].

L. J. Lv зі співавторами виявив значний зв'язок між змінами МК та виникненням ПЕ. Було встановлено, що склад МК у пацієнток з ПЕ істотно відрізняється від такого у здорових вагітних. Вони зафіксували, що бактерії, пов'язані з ПЕ, були також асоційовані з іншими захворюваннями, такими, як ожиріння, порушення метаболізму глюкози, прозапальні стани та дисфункція кишкового бар'єра [43]. Крім того, ці мікроорганізми впливали на деякі імунні параметри, включаючи інтерлейкін-6 та ліпополісахариди, основний компонент зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій [43, 44].

L. Huang зі співавторами продемонстрував значне зниження кількості *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Varibaculum* і *Lactobacillus* у мікробіомі кишечника жінок з ПЕ порівняно зі здоровими вагітними [45]. *Prevotella* бере участь у виробництві коротколанцюгових жирних кислот (SCFA), таких, як бутират, які знижують артеріальний тиск матері під час вагітності.

У низці досліджень встановлено зворотну кореляцію між кількістю *Lactobacillus* і частотою артеріальної гіпертензії у пацієнтів з ПЕ; підвищену наявність патогенних мікроорганізмів, зокрема *Bulleidia moorei* і *Clostridium perfringens*, і меншу кількість *Coproccoccus catus* [45–47]. J. Liu зі співавторами зробив висновок, що збільшення кількості *Clostridium perfringens* може збільшувати ризик виникнення ПЕ через його токсини та взаємодію між цією бактерією та іншими мікробами, що живуть у кишечнику людини [46].

Відповідно до різних анатомічних ділянок зміни мікробіому при ПЕ представлені на рис. 2.

ГЦД є одним з поширених метаболічних розладів під час вагітності, згідно зі статистичними даними його частота становить від 1,8 до 2,2%. Американська

діабетична асоціація визначає ГЦД як діабет, діагностований у II чи III триместрах вагітності, який не є діабетом до або на ранніх термінах вагітності [47].

Серед жінок, які мали ГЦД в анамнезі, ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) протягом життя становить 60%. У короткостроковій перспективі (6–12 тиж після пологів) цей відсоток становить близько 4. Більш того, у цих пацієнок у 2 рази вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Новонароджені, у матерів яких під час вагітності діагностували ГЦД, мають у 2–8 разів вищий ризик розвитку ожиріння та ЦД2 у перші роки життя [48].

Останні роки науковці почали активно шукати кореляцію між змінами МК та різними нозологіями, щодо ГЦД цих даних наразі не багато. Відомо, що МК модулює резистентність до інсуліну та запальну реакцію, а зміни мікробіому можуть бути пов'язані із метаболічними захворюваннями [49, 50].

Існує гіпотеза, що зміни МК можуть призвести до метаболічних захворювань через кілька механізмів: аномальну кишкову проникність, підвищення всмоктування ліпополісахариду (ЛПС), неправильне вироблення коротколанцюгових жирних кислот, змінене перетворення первинних жовчних кислот та розширене вироблення бактеріальних токсичних речовин (наприклад триметиламін-N-оксиду) [51, 52].

Ці аномальні механізми можуть зумовлювати активацію запальних та аутоімунних шляхів в організмі, стимулювати ендоканабіноїдну систему, змінювати секрецію кишкових пептидів, пригнічувати передачу сигналів до інсуліну та збільшувати вилучення і зберігання енергії.

Під час вагітності кількість кишкових грамнегативних бактерій збільшується. Також збільшується кількість ЛПС, які утворюють більшу частину клітинної стінки. Це явище впливає на цілісність кишкового епітелію та сприяє інфільтрації макрофагів і виробленню прозапальних цитокінів, створюючи стан системного запалення, який називається «метаболічна ендотоксемія».

Крім того, як було зазначено вище, в організмі вагітної відбувають фізіологічні зміни МК, що сприяє збільшенню маси тіла, циркуляції запальних цитокінів та розвитку резистентності до інсуліну [53].

Існує гіпотеза, що зміни у МК можуть спричинити епігенетичні зміни у дезоксирибонуклеїновій кислоті (ДНК) матері та новонародженого «діабетогенним» та «обесогенним» шляхом через свої метаболіти, такі, як ЛПС, фолат, вітаміни групи В, та ферменти, такі, як метилтрансферази, ацетилтрансферази, деацетилази [54, 55].

Ці епігенетичні процеси змінюють експресію генів без модифікації нуклеотидної послідовності, але шляхом використання метилювання ДНК, модифікації гістонів, регуляції РНК та процесів ремоделювання хроматину, залежних від АТФ [54].

Зокрема, відомо, що кишкові види *Firmicutes* пов'язані з розвитком ожиріння та метаболічного синдрому. Тим не менш це може зумовлювати епігенетичну модифікацію шляхом аномального вироблення фолієвої кислоти та бутирату, як у матері, так і у дитини [56].

Фінське дослідження виявило зменшення мікробного різноманіття та відсутність відмінностей у видовому скла-

ді у I триместрі вагітності у жінок, у яких згодом був діагностований ГЦД [57]. В іншому дослідженні також встановлено, що відносна кількість сімейства *Romimococcaceae* протягом початкових періодів вагітності може бути пов'язана з майбутнім виникненням ГЦД [58].

Протягом I та II триместрів вагітності, як повідомив W. Zheng зі співавторами, спостерігалася відсутність динамічних фізіологічних змін у МК жінок, які мали ГЦД та послідовне зменшення кількості *Coprococcus* та *Streptococcus*, пов'язане з відповідною наявністю *Megasphaera* та *Eggerella* [59]. Р. Ну та співавтори продемонстрували надмірну кількість *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcaceae spp.* і *Veillonellaceae spp.* у групі вагітних на 6–15-у та 24–28-у тижнях гестації, у яких згодом був діагностований ГЦД [60].

М. К. W. Crusell зі співавторами виявив, що пацієнтки з ГЦД мали змінений склад МК в останньому триместрі вагітності, що нагадує аномальну мікробіоту невагітних жінок, які мали ЦД2. Це дослідження ідентифікувало *Actinobacteria* на рівні типу та *Collinsella*, *Rothia*, *Actinomyces* і *Desulfovibrio* на рівні родів як можливі біомаркери ГЦД [61].

Крім того, на пізніх термінах вагітності у жінок з ГЦД виявлено зменшення кількості *Roseburia* та *Fecalibacterium prausnitzii*. Відсутність цих бактерій, що продукують бутират, зумовлює розвиток запального стану та інсулінорезистентного метаболізму, характерного для вагітності [12, 13, 61].

Деякі дослідження були зосереджені на відмінностях у складі мікрофлори між жінками, які мали та не мали ГЦД. Пацієнтки з ГЦД продемонстрували підвищену наявність *Collinsella*, *Rothia*, *Desulfovibrio*, *Parabacteroides d.*, *Klebsiella v.*, *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Lachnospiraceae*, *Phascolarctobacterium* та *Christensenellaceae* зі зниженим вмістом у кішечнику *Akkermansia*, *Methanobrevibacter*, *Roseburia*, *Alistipes*, *Bifidobacterium* та *Eubacterium* [13, 62, 63].

У той самий час, S. Hasan зі співавторами не виявив відмінностей у МК жінок з ГЦД в анамнезі та жінок з нормоглікемією під час вагітності через п'ять років після пологів. Це може свідчити про те, що ризик розвитку ЦД2 залежить від зміненого мікробіому у жінок з попереднім ГЦД [64].

Роль МК як одного з факторів розвитку ГЦД ще необхідно дослідити більш детально, що відкриває широкі горизонти для науковців.

Під час дослідження змін МПР у жінок з ГЦД було виявлено збільшення циркуляції запальних цитокінів та прояви вагінального дисбіозу з великою кількістю патогенних бактерій [65]. Проте необхідно відзначити, що на сьогодні недостатньо даних щодо змін МПР та МП у жінок з ГЦД, так само, як щодо змін МК.

У своїх дослідженнях R. V. Cortez зі співавторами намагався виявити зміни МП у жінок з ГЦД. Автори повідомили, що типи *Firmicutes* і *Proteobacteria* були більш поширені у жінок з ГЦД, тоді як *Actinobacteria* переважає у здорових вагітних, але ця відмінність не мала статистичної значущості. Як правило, у жінок з ГЦД виявлено значно більшу кількість *Bacteroides*, *Veillonella*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Shigella*, *Enterococcus* і *Enterobacter*. Навпаки, контрольна група мала зна-

Мікробіом кишечника**Збільшення кількості:**

Bullardia
Clostridium perfringens

Зменшення кількості:

Prevotella
Varibaculum
Lactobacilli
Coproccoccus catus

**Мікробіом піхви****Збільшення кількості:**

Firmicutes
Proteobacteria
Bacteroides
Veillonella
Klebsiella

Зменшення кількості:

Escherichia
Shigella
Enterococcus
Enterobacter

Рис. 3. Зміни мікробіому вагітної з гестаційним цукровим діабетом

чно вищі рівні *Varibaculum*, *Prevotella*, *Porphyromonas* і *Ezakiella*. Крім того, це дослідження не виявило суттєвих відмінностей між складом МПР двох груп на видовому та загальному рівнях [13].

На рис. 3 узагальнено основні зміни мікробіому в організмі жінки під час вагітності, ускладненої ГЦД.

Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я демонструють, що ПП є поширеним акушерським ускладненням у всьому світі, наслідки якого виявляють у 15 млн немовлят щорічно. Разом із цим ускладнення, пов'язані з ПП, є основною причиною смерті дітей віком до п'яти років, тому зниження рівня ПП є глобальним викликом сьогодення [66].

Етіопатологія ПП була широко досліджена в останні роки та включає попередній анамнез ПП, низький рівень освіти та соціально-економічний статус, етнічну приналежність, багатоплідну вагітність, короткий інтервал між вагітностями, вік матері (<16 або >36 років), ожиріння або низький індекс маси тіла, ПЕ, сильний стрес матері, аномалія матки або коротка шийка [67].

В останні роки низка дослідників намагались віднайти взаємодію між мікробіомом вагітної та спонтанними ПП. Тож розглянемо ці дані більш детально.

Під час доношеної вагітності «динамічну стабільність» МП описують як більш високу концентрацію видів *Lactobacillus*, починаючи з 20 тиж гестації, завдяки збільшенню доступності глікогену та менш складній та різноманітній мікрофлорі [11].

Цей стан може бути пов'язаний з відсутністю циклічних гормональних змін під час вагітності. *Lactobacillus* та низька бактеріальна різноманітність вважаються критичними факторами для початку пологової діяльності наприкінці вагітності.

Коли баланс між імунною системою жінки та МП порушується, висхідні мікроорганізми можуть колонізувати це місце та призвести до ПП. Зменшення кількості *Lactobacillus*, збільшення різноманітності бактерій і низький рівень β-дефензину-2 тісно пов'язані з більш високим ризиком ПП [68].

Домінування *L. crispatus* характеризує доношену вагітність, тоді як поширеність *L. iners* у II триместрі під-

вищує ризик ранніх спонтанних ПП. Дійсно, збільшення кількості *L. iners* під час вагітності є маркером нестабільності МП. На відміну від *L. crispatus*, у багатьох випадках *L. iners* може співіснувати з *Gardnerella vaginalis* [69].

Дослідження, проведене N. Tabatabaei зі співавторами, встановило, що протягом I триместра вагінальний мікробіом, що складається з *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. crispatus*, *L. acidophilus*, *L. iners*, *Ralstonia solanacearum*, *Bifidobacterium longum* і *Bifidobacterium breve*, може становити менший ризик ранніх спонтанних ПП порівняно з *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* та бактерією *Veillonellaceae* [11].

Перший триместр вважається ідеальним періодом для оцінювання МП, оскільки зміни протягом цього часу можуть бути пов'язані з довгостроковими наслідками вагітності.

Патогени пародонта та їхні продукти можуть досягати плаценти та впливати на плід через кровообіг. Крім того, вони можуть брати участь у розвитку та прогресуванні системного запалення. Висока частота пародонтозу під час вагітності пов'язана із підвищеним ризиком ПП.

С. Ye зі співавторами визначав кількість пародонтопатичних бактерій у слині та нальоті на яснах у пацієнток з ПП в анамнезі. Вони виявили пародонтопатичні бактерії, такі, як *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* та *Prevotella intermedia*, що можуть потрапити до плаценти [69].

Зміни МК жінки можуть бути пов'язані із несприятливими наслідками для вагітності [70]. Проте роль її МК в ініціюванні ПП залишається недостатньо вивченою. С. Yin зі співавторами зібрав зразки фекалій у 41 жінки із загрозою ПП і виявив відмінний мікробіомний склад кишечника. Було виявлено збільшення вмісту умовно-патогенних бактерій, таких, як *Porphyromonas*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* та *Veillonella*, тоді як вміст *Coproccoccus* і *Gemmiger* був значно нижчий у жінок з ПП.

Цікаво, що бактерії порожнини рота були домінуючою спільнотою. Це свідчить про те, що ротова порожнина може бути ендегенним резервуаром для МК та що бактерії можуть мігрувати через травний тракт [71].

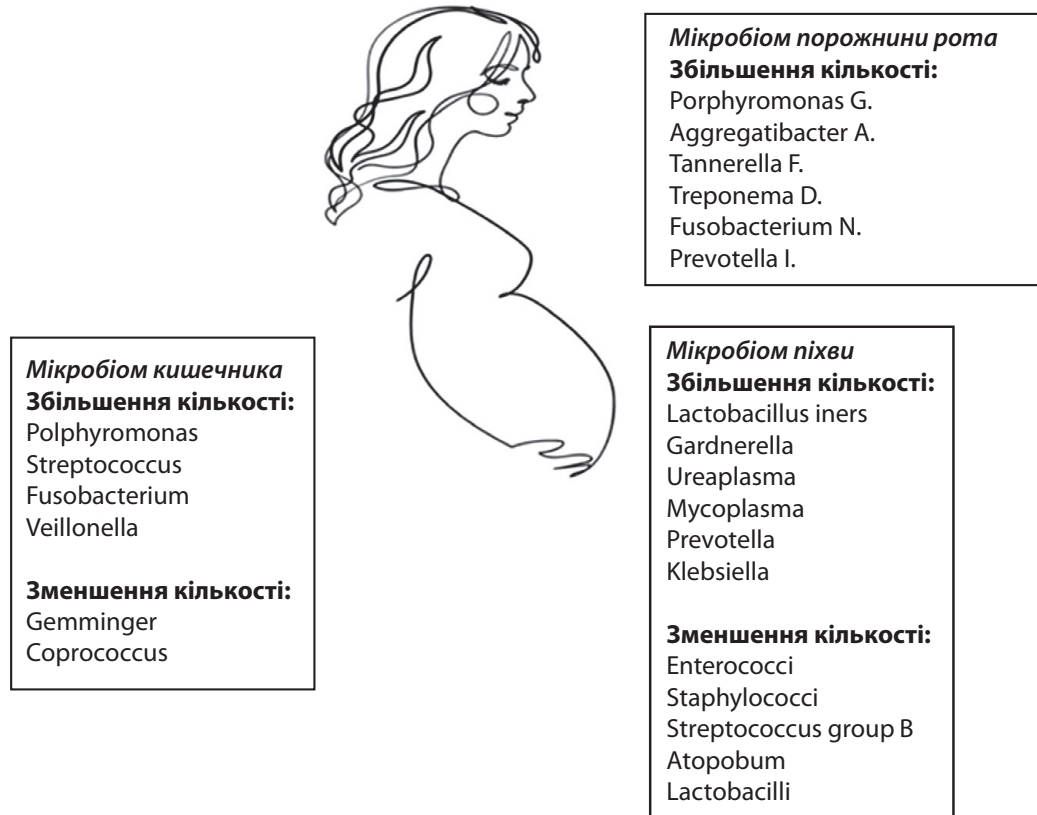


Рис. 4. Зміни мікробіому жінки з передчасними пологами в анамнезі

На рис. 4 наведено основні зміни мікробіому вагітної при ПП.

Наявність динамічного зв'язку між коменсальним мікробіомом та мікробіомом хазяїна сьогодні є актуальним аспектом фізіології людини. Подібним чином незбалансований мікробіом пов'язаний із специфічними клінічними станами. Мікробні метаболіти можуть змінювати клітинну епігенетику різними шляхами [72]. Отже, наявність дисбіотичного стану може впливати на репродуктивні процеси, включаючи запліднення, імплантацію, плацентацію та імунну систему.

Що стосується порушень вагітності, то зміни мікробіому жінки, його взаємодія з імунною системою та участь у патогенезі акушерських ускладнень залишаються недостатньо вивченими. Майбутні дослідження, що оцінюють мікробіом під час вагітності або після пологів у найбільш поширених та значущих акушерських патологіях за допомогою стандартизованих, єдиних і

перевіраних методів, можуть прояснити його роль. Цікавим може бути оцінка мікробіому на тканинах, а не в біологічних рідинах [73]. Ці додаткові докази можуть дати розуміння необхідності оцінювання мікробіому за певних ускладнень вагітності.

Краще розуміння дисрегуляції материнського мікробіому може пролити світло на діагностичні та профілактичні заходи для покращення здоров'я матері та новонародженого. Майбутні терапевтичні стратегії, ймовірно, будуть застосовуватися для модулювання складу мікробіому, серед яких можна згадати використання про- та пребіотиків та зміни харчування [74].

Тим не менш необхідні подальші дослідження, щоб надати конкретні інструменти, які можна використовувати для розроблення персоналізованих терапевтичних підходів для індивідуалізованої профілактики та лікування.

Інформація про авторів

Артюменко Володимир Вікторович – д-р мед. наук, проф., заслужений лікар України, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (050) 316-44-87

ORCID: 0000-0003-2490-375X

Мніх Людмила Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет

ORCID: 0000-0002-2159-6814

Домакова Наталія Василівна – лікар-спеціаліст, акушер-гінеколог, КНП «Біляївська багатопрофільна лікарня» Біляївської міської ради

ORCID: 0009-0009-1523-1710

Information about the authors

Artyomenko Volodymyr V. – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (050) 316-44-87

ORCID: 0000-0003-2490-375X

Mnikh Liudmyla V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University

ORCID: 0000-0002-2159-6814

Domakova Nataliia V. – MD, Obstetrician-gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise «Bilyaiv Multidisciplinary Hospital» of the Bilyaiv City Council

ORCID: 0009-0009-1523-1710

ПОСИЛАННЯ

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-10. doi: 10.1038/nature06244.
2. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
3. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ*. 2017;32(4):300-13. doi: 10.1264/jsme2.ME17017.
4. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(1):122-8. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.
5. Garcia-Garcia RM, Arias-Ivarez M, Jord n-Rodr guez D, Rebollar PG, Lorenzo PL, Herranz C, et al. Female reproduction and the microbiota in mammals: Where are we? *Theriogenol*. 2022;194:144-53. doi: 10.1016/j.theriogenol.2022.10.007.
6. Condó G, Guerini M, Castello M, Perugini P. Acne Vulgaris, Atopic Dermatitis and Rosacea: The Role of the Skin Microbiota-A Review. *Biomed*. 2022;10(10):2523. doi: 10.3390/biomedicines10102523.
7. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births—An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):3-10. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.001.
8. Balan P, Chong YS, Umashankar S, Swarup S, Loke WM, Lopez V, et al. Keystone Species in Pregnancy Gingivitis: A Snapshot of Oral Microbiome During Pregnancy and Postpartum Period. *Front Microbiol*. 2018;9:2360. doi: 10.3389/fmicb.2018.02360.
9. Goltsman DSA, Sun CL, Proctor DM, DiGiulio DB, Robaczewska A, Thomas BC, et al. Metagenomic analysis with strain-level resolution reveals fine-scale variation in the human pregnancy microbiome. *Genome Res*. 2018;28(10):1467-80. doi: 10.1101/gr.236000.118.
10. Dunlop AL, Knight AK, Satten GA, Cutler AJ, Wright ML, Mitchell RM, et al. Stability of the vaginal, oral, and gut microbiota across pregnancy among African American women: The effect of socioeconomic status and antibiotic exposure. *PeerJ*. 2019;7:e8004. doi: 10.7717/peerj.8004.
11. Tabatabaei N, Eren AM, Barreiro LB, Yotova V, Dumaine A, Allard C, et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: A case-control study. *BJOG*. 2019;126(3):349-58. doi: 10.1111/1471-0528.15299.
12. Mora-Janiszewska O, Faryniak-Zuzak A, Darmochwa-Kolarz D. Epigenetic Links between Microbiota and Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1831. doi: 10.3390/ijms23031831.
13. Cortez RV, Taddei CR, Sparvoli LG, ngelo AGS, Padilha M, Mattar R, et al. Microbiome and its relation to gestational diabetes. *Endocrine*. 2019;64(2):254-64. doi: 10.1007/s12020-018-1813-z.
14. Neuman H, Koren O. The Pregnancy Microbiome. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2017;88:1-9. doi: 10.1159/000455207.
15. Jin M, Li D, Ji R, Liu W, Xu X, Li Y. Changes in intestinal microflora in digestive tract diseases during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(1):243-9. doi: 10.1007/s00404-019-05336-0.
16. Bushman FD. De-discovery of the placenta microbiome. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(3):213-4. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1093.
17. Chen HJ, Gur TL. Intrauterine microbiota: missing, or the missing Link? *Trends Neu18. rosci*. 2019;42(6):402-13. doi: 10.1016/j.tins.2019.03.008.
18. Dudley D. The placental microbiome: yea, nay or maybe? *BJOG*. 2020;127(2):170. doi: 10.1111/1471-0528.15994.
19. Einenkel R, Zygumnt M, Muzzio DO. Microorganisms in the healthy upper reproductive tract: from denial to beneficial assignments for reproductive biology. *Reprod Biol*. 2019;19(2):113-8. doi: 10.1016/j.repbio.2019.04.001.
20. Fischer LA, Demerath E, Bittner-Eddy P, Costalonga M. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(5):383-92.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.029.
21. Fricke WF, Ravel J. Microbiome or no microbiome: are we looking at the prenatal environment through the right lens? [Internet]. *Microbiome*. 2021;9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00947-1>.
22. Gschwind R, Fournier T, Butel M-J, Wydau-Dematteis S. Établissement du microbiote - Une colonisation in utero déterminante pour la santé future? *Med Sci (Paris)*. 2018;34(4):331-7. doi: 10.1051/medsci/20183404014.
23. Heerema-Mckenney A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS*. 2018;126(7):570-88. doi: 10.1111/apm.12847.
24. Heil BA, Paccamonti DL, Sones JL. Role for the mammalian female reproductive tract microbiome in pregnancy outcomes. *Physiol Genomics*. 2019;51(8):390-9. doi: 10.1152/physiolgenomics.00045.2019.
25. Hornef M, Penders J. Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol*. 2017;10(3):598-601. doi: 10.1038/mi.2016.141.
26. Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.
27. Silverstein RB, Mysorekar IU. Group therapy on in utero colonization: seeking common truths and a way forward. *Microbiome*. 2021;9(1):7. doi: 10.1186/s40168-020-00968-w.
28. de Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature*. 2019;572(7769):329-34. doi: 10.1038/s41586-019-1451-5.
29. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0.
30. Chumak ZV, Artyomenko W, Shapoval MV, Mnikh LV, Kozhukhar GV, Derishov SV. Determining the level of stromal and epithelial cells activity in normal and hyperplastic endometrium of late reproductive and perimenopausal women. *J Med Life*. 2023;16(2):210-14. doi: 10.25122/jml-2022-0305.
31. 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.
32. Salmanov AG, Artyomenko V, Koc-tjuk IM, Mashyr NV, Berestoy OA, Be-raia DY. Cervicitis as a cause of preterm birth in women. *Wiad Lek*. 2022;75(11 pt 2):2715-21. doi: 10.36740/WLek202211201.
33. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1492-95. doi: 10.1097/AOG.0000000000003892.
34. Wojczakowski W, Kimber-Trojnar Ż, Dziwiz F, Słodzińska M, Słodziński H, Leszczyńska-Gorzela B. Preeclampsia and Cardiovascular Risk for Offspring. *J Clin Med*. 2021;10(14):3154. doi: 10.3390/jcm10143154.
35. Kruse AB, Kuerschner AC, Kunze M, Woelber JP, Al-Ahmad A, Wittmer A, et al. Association between high risk for preterm birth and changes in gingiva parameters during pregnancy—a prospective cohort study. *Clin Oral Investig*. 2018;22(3):1263-71. doi: 10.1007/s00784-017-2209-9.
36. Artyomenko W, Berlinskaya LI. Placental syndrome as possible risk factor for preeclampsia development (Literature review). *Health of woman*. 2018;5(132):113-7. doi: 10.15574/HW.2018.132.113.
37. Popovici D, Crauciuc E, Socolov R, Balan R, Hurjui L, Scripcariu I, et al. Early Diagnosis and Treatment of Dental Caries in Pregnancy. *Maedica (Bucur)*. 2018;13(2):101-4. doi: 10.26574/maedica.2018.13.2.101.
38. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
39. Willmott T, McBain AJ, Humphreys GJ, Myers J, Cottrell E. Does the Oral Microbiome Play a Role in Hypertensive Pregnancies? *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:389. doi: 10.3389/fcimb.2020.00389.
40. Pakhareno LV, Basiuha IO, Zhurakivskiy VM, Lasytchuk OM, Kurtash NYA. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. *Reprod Health Woman*. 2023;2(65):21-5.
41. Vamos CA, Thompson EL, Avendano M, Daley EM, Quinonez RB, Boggess K. Oral health promotion interventions during pregnancy: A systematic review. *Community Dent Oral Epide-*

- miol. 2015;43(5):385-96. doi: 10.1111/cdoe.12167.
42. Wang J, Zheng J, Shi W, Du N, Xu X, Zhang Y, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*. 2018;67(9):1614-25. doi: 10.1136/gutjnl-2018-315988.
43. Lv LJ, Li SH, Li SC, Zhong ZC, Duan HL, Tian C, et al. Early-Onset Preeclampsia Is Associated with Gut Microbial Alterations in Antepartum and Postpartum Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:224. doi: 10.3389/fcimb.2019.00224.
44. Artyomenko V, Velychko V, Lahoda D. New approaches to early detection of polycystic ovary syndrome in obese women. *Reprod Endocrinol*. 2022;(66):20-5.
45. Huang L, Cai M, Li L, Zhang X, Xu Y, Xiao J, et al. Gut microbiota changes in preeclampsia, abnormal placental growth and healthy pregnant women. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):265. doi: 10.1186/s12866-021-02327-7.
46. Liu J, Yang H, Yin Z, Jiang X, Zhong H, Qiu D, et al. Remodeling of the gut microbiota and structural shifts in Preeclampsia patients in South China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(4):713-19. doi: 10.1007/s10096-016-2853-z.
47. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):17-38. doi: 10.2337/dc22-S002.
48. Moon JH, Kwak SH, Jang HC. Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*. 2017;32(1):26-41. doi: 10.3904/kjim.2016.203.
49. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(18):e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
50. Artyomenko V, Nastradina N, Kozhukhar H. Changes in the microbiome in women with polycystic ovary syndrome: Literature review. *Reprod Endocrinol*. 2023 [cited 2023;68:30-5. doi: 10.18370/2309-4117.2023.68.30-35.
51. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwendorp M, Herrema H. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocr Rev*. 2018;39(2):133-53. doi: 10.1210/er.2017-00192.
52. Sircana A, Framarin L, Leone N, Bertutti M, Castellino F, Parente R, et al. Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):98. doi: 10.1007/s11892-018-1057-6.
53. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: An overview. *Bull Natl Res Cent*. 2019;43:187. doi: 10.1186/s42269-019-0227-2.
54. Mora-Janiszewska O, Faryniak-Zuzak A, Darmochwal-Kolarz D. Epigenetic Links between Microbiota and Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1831. doi: 10.3390/ijms23031831.
55. D'Aquila P, Carelli LL, De Rango F, Passarino G, Bellizzi D. Gut Microbiota as Important Mediator between Diet and DNA Methylation and Histone Modifications in the Host. *Nutrients*. 2020;12(3):597. doi: 10.3390/nu12030597.
56. Ramos-Molina B, Sánchez-Alcoholado L, Cabrera-Mulero A, Lopez-Dominguez R, Carmona-Saez P, Garcia-Fuentes E, et al. Gut Microbiota Composition Is Associated with the Global DNA Methylation Pattern in Obesity. *Front Genet*. 2019;10:613. doi: 10.3389/fgene.2019.00613.
57. Tachibana K, Sakurai K, Watanabe M, Miyaso H, Mori C. Associations between changes in the maternal gut microbiome and differentially methylated genes of diabetes-associated genes in fetuses: A pilot study from a birth cohort study. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):550-3. doi: 10.1111/jdi.12598.
58. Morkkala K, Houutu N, Vahlberg T, Munukka E, Rönnemaa T, Laitinen K. Gut microbiota aberrations precede diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2017;54(12):1147-49. doi: 10.1007/s00592-017-1056-0.
59. Zheng W, Xu Q, Huang W, Yan Q, Chen Y, Zhang L, et al. Gestational Diabetes Mellitus Is Associated with Reduced Dynamics of Gut Microbiota during the First Half of Pregnancy. *mSystems*. 2020;5(2):e00109-20. doi: 10.1128/mSystems.00109-20.
60. Hu P, Chen X, Chu X, Fan M, Ye Y, Wang Y, et al. Association of Gut Microbiota during Early Pregnancy with Risk of Incident Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(10):e4128-e4141. doi: 10.1210/clinem/dgab346.
61. Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Rühlemann MC, Damm P, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018;6(1):89. doi: 10.1186/s40168-018-0472-x.
62. Ye G, Zhang L, Wang M, Chen Y, Gu S, Wang K, et al. The Gut Microbiota in Women Suffering from Gestational Diabetes Mellitus with the Failure of Glycemic Control by Lifestyle Modification. *J Diabetes Res*. 2019;2019:6081248. doi: 10.1155/2019/6081248.
63. Ferrocino I, Ponzio V, Gambino R, Zarovska A, Leone F, Monzeglio C, et al. Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *Sci Rep*. 2018;8(1):12216. doi: 10.1038/s41598-018-30735-9.
64. Hasan S, Aho V, Pereira P, Paulin L, Koivusalo SB, Auvinen P, et al. Gut microbiome in gestational diabetes: A cross-sectional study of mothers and offspring 5 years postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(1):38-46. doi: 10.1111/aogs.13252.
65. Taddei CR, Cortez RV, Mattar R, Tortoni MR, Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(2):e12993. doi: 10.1111/aji.12993.
66. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(2):106-15. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4.
67. Ansari A, Bose S, You Y, Park S, Kim Y. Molecular Mechanism of Microbiota Metabolites in Preterm Birth: Pathological and Therapeutic Insights. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8145. doi: 10.3390/ijms22158145.
68. Di Simone N, Santamaria OA, Specchia M, Tersigni C, Villa P, Gasbarrini A, et al. Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes. *Front Immunol*. 2020;11:528202. doi: 10.3389/fimmu.2020.528202.
69. Ye C, Katagiri S, Miyasaka N, Kobayashi H, Khemwong T, Nagasawa T, et al. The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: A longitudinal study in Japanese pregnant women. *Clin Oral Investig*. 2020;24(12):4261-70. doi: 10.1007/s00784-020-03287-4.
70. Laba OV, Pyrohova VI. Doslidzhennia stanu mikrobioty pikhvy u zhinko iz ryzykom i zahrozoiu peredchasnykh polohiv. *Reprod Zdorovia Zhinky*. 2022;5(60):39-44.
71. Yin C, Chen J, Wu X, Liu Y, He Q, Cao Y, et al. Preterm Birth Is Correlated with Increased Oral Originated Microbiome in the Gut. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:579766. doi: 10.3389/fcimb.2021.579766.
72. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, Voncken JW, et al. The Interplay between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front Immunol*. 2020;11:378. doi: 10.3389/fimmu.2020.00378.
73. Almeqdad M, Mana MD, Roper J, Yilmaz ÖH. Gut organoids: Mini-tissues in culture to study intestinal physiology and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019;317(3):405-19. doi: 10.1152/ajpcell.00300.2017.
74. Pyrohova VI, Laba OV. Otsinka efektyvnosti korektsii dysbiozu pikhvy z vykorystanniam vahinalnoho prebiotychnoho kompleksu u zhinko iz chynnykamy ryzyku spontannykh peredchasnykh polohiv. *Reprod Zdorovia Zhinky*. 2022;6(61):44-9.

Стаття надійшла до редакції 07.08.2023. – Дата першого рішення 10.08.2023. – Стаття подана до друку 14.09.2023