

Роль дисбіотичних процесів мікробіоти піхви в розвитку спонтанних передчасних пологів

О. В. Лаба

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Однією з актуальних проблем сучасної гінекології та акушерства є передчасні пологи (ПП), з огляду на їхній вплив на рівень неонатальної смертності плода й подальший стан репродуктивного здоров'я жінки. Попри значну кількість досліджень і публікацій, чіткого визначення основних тригерів та причин виникнення ПП наразі немає.

Мета дослідження: оцінка стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком виникнення ПП.

Матеріали та методи. У проспективне дослідження включено 180 вагітних, розподілених на групи: контрольна група (КГ) – 30 умовно здорових вагітних; основна група (ОГ) – 73 вагітні із загрозою ПП (ЗПП) та 77 вагітних із наявністю факторів ризику ПП (РПП). Клінічні групи були однорідними за анамнестичними й клінічними даними, що дозволяє проводити подальші дослідження та отримувати об'єктивні достовірні результати. Стан мікробіоти піхви жінок оцінювали шляхом визначення рН вагінального вмісту, а також бактеріоскопічним і молекулярно-біологічним методами. **Результати.** У пацієнток із ЗПП достовірно частіше, ніж у вагітних КГ, виявлявся бактеріальний вагіноз (БВ) (31,5% проти 10,0% відповідно), а також частіше, ніж у вагітних із факторами РПП, реєструвався змішаний вагініт (19,2% проти 11,7% відповідно; $p < 0,05$). Частка вагітних із I ступенем чистоти піхви в ОГ була достовірно меншою порівняно з КГ (26,0% проти 70,0%, $p < 0,0001$) і з підгрупою РПП (36,3%). Однак і в групі вагітних із факторами РПП частота виявлення БВ (32,5%) значно перевищувала таку у вагітних КГ.

Висновки. Для вагітних із ЗПП (19,2%) та вагітних із факторами РПП (27,3%) характерна низька частота нормоценозу піхви. У жінок із факторами РПП виявляються такі порушення стану мікробіоти піхви: БВ (32,5%), аеробний вагініт (6,5%), неспецифічний бактеріально-кандидозний вагініт (6,5%) та інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом (10,4%).

Ключові слова: передчасні пологи, вагінальна мікробіота, бактеріальний вагіноз, бактеріально-кандидозний вагініт.

The role of dysbiotic processes of the vaginal microbiota in the development of spontaneous premature birth

O. V. Laba

One of the current problems of modern gynecology and obstetrics is the issue of premature birth (PB), given its impact on the level of neonatal fetal death and on the state of a woman's subsequent reproductive health. Despite a significant number of studies and publications, there is no clear identification of the main triggers and causes of PB.

The objective: to assess the state of the vaginal microbiota in women at risk of PB.

Materials and methods. 180 pregnant women were involved in the prospective study, they were divided into the following groups: control group (CG) – 30 relatively healthy pregnant women; main group (MG) – 73 pregnant women with the threat of PB (TPB); risk group – 77 pregnant women with risk factors (RF) for PB. Clinical groups were homogeneous in anamnestic and clinical data, which allowed for further research and obtaining objective reliable results. The vaginal microbiota of women was assessed by determining the pH, as well as by bacterioscopic and molecular biological methods.

Results. Patients with a TPB had bacterial vaginosis (BV) significantly more often than pregnant women in the CG (31.5% vs 10.0%, respectively) and mixed vaginitis was more often diagnosed than in pregnant women with RF for PB (19.2% vs 11.7%, respectively; $p < 0.05$). The rate of pregnant women with the I degree of vaginal cleanliness in the MG was significantly lower compared to the CG (26.0% vs 70.0%, $p < 0.0001$) and the group RF of PB (36.3%). However, even in the group of pregnant women with RF for PB, the frequency of BV (32.5%) significantly exceeded that in pregnant women in the CG.

Conclusions. Pregnant women with a TPB (19.2%) and pregnant women with RF (27.3%) are characterized by a low frequency of vaginal normocenosis. Pregnant women with clinically confirmed threat of PB have disturbances in the state of the vaginal microbiota: BV (32.5%), aerobic vaginitis (6.5%), nonspecific bacterial-candidiasis vaginitis (6.5%), sexually transmitted diseases (10.4%).

Keywords: premature birth, vaginal microbiota, bacterial vaginosis, bacterial-candidiasis vaginitis.

Передчасні пологи (ПП) залишаються однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства, ускладнюючи 5–18% вагітностей у світі, та є провідною причиною материнської та перинатальної захворюваності й смертності [1]. Надто раннє народження може призводити до неонатальної смерті, а також до високого ризику розвитку інфекцій у ранньому віці, кардіометаболічних і запальних розладів, уражень нервової системи у подальшому житті дітей, які вижили [2, 3].

Більшість ПП мають спонтанний та ідіопатичний характер, причини яких значною мірою залишаються не встановленими. Для виокремлення основних тригерів ПП, щодо участі яких у патогенезі ПП не сформовано однозначної думки, важливо узагальнити основні етапи вагітності, зокрема стан мікробіоти піхви вагітних і ключові особливості імунної толерантності матері й плода, порушення якої пов'язане з низкою ускладнень вагітності [4–7].

Вплив мікробіому на моделювання ризику ПП проаналізовано в дослідженнях E. Bayar et al. [8, 9]. Під час дослідження когорти жінок африканського походження (на ранніх термінах вагітності), в яких спостерігалися різкі зміни в різноманітності мікробіоти з підвищеною поширеністю множинних ваготипів і дисбактеріозу [9], встановлено, що певні дисбіотичні ваготипи асоціюються з формуванням ризику ПП, імовірно, внаслідок підвищення концентрації прозапальних цитокінів у вагінальній рідині на ранніх термінах вагітності, зокрема хемоатрактанту CXCL10 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 10) [10]. Цікаво, що застосування антибіотиків до зачаття у жінок із ПП в анамнезі не зменшувало частоти ПП і може бути пов'язане з більш ранніми пологами та зменшенням маси тіла при народженні [11], що свідчить про те, що складна динаміка мікробіому піхви із самого початку вагітності є важливою для оптимального успіху вагітності [12, 13].

Дослідження мікробіоти ендометріальної рідини у жінок із безпліддям, які проходили екстракорпоральне запліднення, за даними I. Moreno et al., продемонструвало зв'язок між ендометріальною мікробіотою, де не домінують *Lactobacillus*, та зниженням частоти імплантації, вагітності та живонародження [14]. Запропоновано низку механізмів, що обмежують бактеріальну інвазію в матку з нижніх відділів статевих шляхів (які можуть впливати на перебіг вагітності), з метою забезпечення підтримки толерогенного середовища, необхідного для успішного перебігу вагітності. Бактеріальна інвазія матки та амніотичної порожнини, виявлена у підгрупі вагітних, теоретично може спричинити запалення та порушення імунної адаптації до вагітності, спричиняючи розвиток ПП [11], а мікроорганізми, подібні до мікробіоти піхви, також можна виділити з плаценти [15, 16].

З огляду на суперечливість поглядів щодо ролі мікробіального фактора в патогенезі спонтанних ПП, постає **мета дослідження:** оцінка стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком виникнення ПП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося впродовж 2020–2022 рр. на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнтів, вимог щодо інформованої згоди та конфіденційності персональних і медичних даних (висновок Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького, протокол № 5 від 23.05.2022 р.).

У проспективне дослідження (відповідно до поставленої мети) залучено 180 вагітних, розподілених на дві групи: контрольна група (КГ) – 30 умовно здорових вагітних; основна група – 150 вагітних, з яких: 73 – з клінічно верифікованою загрозою ПП (ЗПП) та 77 – з факторами ризику ПП (РПП).

Критерії включення в ОГ:

- для вагітних із ЗПП: вік 19–48 років; верифікована загроза спонтанних ПП; інформована згода на включення в дослідження;
- для вагітних із РПП: вік 19–48 років; наявність факторів РПП без ЗПП на момент включення в дослідження; інформована згода на включення в дослідження.

Основними факторами ризику надранніх і ранніх ПП, які значною мірою зумовлюють перинатальну смертність і захворюваність недоношених новонароджених, є: молодий вік (до 24 років), запальні захворювання репродуктивних органів в анамнезі, дисгормональна патологія репродуктивних органів, плацентарна недостатність.

Критерії виключення з дослідження:

- вік вагітної < 19 та > 48 років;
- багатоплідна вагітність;
- вагітність внаслідок допоміжних репродуктивних технологій;
- антенатальна загибель плода;
- ПП за медичними показаннями;
- вроджені вади розвитку плода;
- тяжка екстрагенітальна патологія, зокрема цукровий діабет, гіпертиреоз;
- злоякісні новоутворення будь-якої локалізації;
- залежність від алкоголю та/або психоактивних речовин;
- психічні захворювання або недієздатність;
- вірус імунодефіциту людини (ВІЛ-інфекція), позитивна реакція Вассермана (RW+), туберкульоз;
- непереносимість лікарських засобів, що застосовуються в дослідженні.

Методи дослідження пацієнток включали:

- клініко-лабораторне обстеження та вивчення анамнезу життя (здійснювалися рутинними методами, аналізувався соматичний та репродуктивний анамнез, спадковий анамнез (ПП у матері), менструальна, статеві і репродуктивна функції, перенесені гінекологічні захворювання й оперативні втручання, перебіг, ускладнення та наслідки попередніх вагітностей);
- клінічне обстеження (загальний огляд, оцінка стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної систем; антропометричне дослідження з визначенням індексу маси тіла, пальпація молочних залоз і щитоподібної залози, гінекологічне та зовнішнє акушерське обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах);
- дослідження стану мікробіоти піхви (визначення рН вагінального вмісту за допомогою бактеріоскопічного та молекулярно-біологічного методів). рН-метрію вагінального середовища проводили з використанням індикаторних тест-смужок CITOLAB-pH. Використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу (детектуючий ампліфікатор Rotor-Gene (Corbett Research Ltd., Австралія) з використанням реагентів Seegene (Південна Корея). Дослідження передбачало виявлення ДНК *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*), *Trichomonas*

vaginalis (якісно), *Candida* spp. та кількісне визначення титрів *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. Нормобіocenоз піхви трактували відповідно до інструкцій фірми виробника: загальна бактеріальна маса – 10^6 – 10^8 ; *Lactobacillus* – 10^6 – 10^8 КУО/мл (колонієутворювальних одиниць в 1 мл); аеробні й анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості ($0,1\%$ – 1%) $< 10^4$ ГЕ/мл (генних еквівалентів на мл); *M. genitalium*, *Ureaplasma parvum*, гриби *Candida* spp. відсутні або $< 10^4$ ГЕ/мл. При перевищенні вказаних показників стан мікробіоти піхви розцінювали як аеробний, анаеробний або змішаний дисбіоз (у поєднанні з дріжджовими грибами *Candida* spp.) залежно від переважаючих мікроорганізмів.

Для бактеріоскопічного дослідження матеріал із піхви отримували із заднього та бокового склепіння, мазки фарбували за Грамом. Під час мікроскопічного дослідження мазка визначали кількість лейкоцитів, епітеліальних клітин, характер мікрофлори (лактобактерії, паличкові та кокові форми бактерій, «ключові клітини», *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida* spp.) у полі зору. Оцінка стану мікробіоти піхви проводилася двічі: при включенні в дослідження та через 14 днів після завершення лікування (за показаннями) дисбіотичних процесів піхви.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Під час аналізу варіаційних рядів перевіряли нормальність розподілу. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак із нормальним розподілом. Для оцінки достовірності різниці отриманих результатів між групами використовували непарний t-критерій (для двох груп із нормальним розподілом); U-критерій Манна – Уїтні (для двох груп із ненормальним розподілом); χ^2 -критерій – для порівняння часток. Отримані результати наведені у вигляді середніх величин, стандартних відхилень ($M \pm \sigma$) та медіани (Me). Відмінності середніх величин вважали статистично значущими при $p < 0,05$ (рівень достовірності не менше ніж 95%).

Формування ОГ та КГ відповідно до чітко визначених критеріїв включення/виключення забезпечило їх однорідність за анамнестичними й клінічними даними, що дозволяє проводити подальші дослідження та отримувати об'єктивні достовірні результати.

Ведення вагітних здійснювалося відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 29.05.2018 р. № 1024 «Про внесення зміни до додатка 10 до Методичних рекомендацій щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги, затверджених наказом МОЗ України від 15 липня 2011 р. № 417».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Бактерії відіграють вирішальну роль у формуванні вагінального середовища з погляду біохімічних і запальних властивостей. Дисбактеріоз, а особливо бактеріальний ва-

гіноз (БВ), асоціюється з низкою ускладнень вагітності, включно з передчасним розривом плодових оболонок, ПП, спонтанними ПП, що свідчить про можливу роль вагінального мікробіому в підтриманні нормального перебігу вагітності та позитивних репродуктивних результатів [17]. Зрозуміло, що мікробіом жіночих репродуктивних шляхів впливає як на безпліддя, так і на перебіг вагітності. Вважається, що цей вплив обумовлений різними механізмами, пов'язаними з мікроорганізмами [18]. До них належать: розвиток запальних захворювань органів малого таза за наявності специфічних бактерій у матці, непрохідність маткових труб, кореляція між певними бактеріями [19] та ендометріозом, а також особливості мікробіому ендометрія та цервікально-вагінального каналу при потрапленні бактерій у верхні статеві шляхи зі спермою під час запліднення. Однак на сьогодні кількість доступних даних обмежена через труднощі отримання біологічного матеріалу з репродуктивної системи здорових жінок.

Бактеріоскопічне дослідження мазків із піхви та діагностика БВ за критеріями Amsel (наявність однорідних виділень із неприємним запахом, підвищений рН вагінального секрету ($> 4,5$), позитивний аміний тест і мікроскопія вагінального мазка) у жінок продемонструвало, що у вагітних КГ переважали І (21; 70,0%) та ІІ (5; 15,0%) ступені чистоти піхви. У 3 (10,0%) вагітних КГ діагностовано БВ та в 1 (3,3%) – вульвовагінальний кандидоз за відсутності будь-яких скарг (табл. 1).

У пацієток із ЗПП достовірно частіше, ніж у здорових вагітних, відзначався БВ (23; 31,5%) ($p_{\text{ЗПП-К}} = 0,0059$). У жінок із РПП виявлявся змішаний вагініт (9; 11,7%). Відповідно у ЗПП частка вагітних із І ступенем чистоти піхви (19; 26,0%) була меншою порівняно з вагітними підгрупи РПП (28; 36,3%). У вагітних із факторами РПП частота виявлення БВ (21; 27,3%) достовірно перевищувала таку у вагітних КГ (3; 10%) ($p_{\text{РПП-К}} = 0,0221$).

У вагінальних мазках, за якими було верифіковано змішаний неспецифічний вагініт, відзначали ознаки запального процесу – понад 50 лейкоцитів у полі зору, велика кількість епітеліальних клітин, численні грампозитивні та грамнегативні коки та палички на тлі поодиноких лактобактерій. У 23 (15,6%) пацієток із ЗПП та РПП виявлено змішаний (бактеріально-кандидозний) вагініт, вульвовагінальний кандидоз зафіксовано лише в 1 (3,3%) вагітної КГ.

Отримані результати досліджень стану дисбіотичних процесів мікробіоти піхви та виокремлення їх ролі у розвитку спонтанних ПП значною мірою узгоджуються з даними інших авторів.

За результатами наукових досліджень I. Solt, встановлено зв'язок між станом мікробіому жіночих репродуктивних шляхів з етіологією станів матері та плода, включно із затримкою росту плода, пізніми абортми та мертвонародженням [20]. J. Odendaal et al. та A. C. Freitas et al. відзначають, що ПП є основною причиною неонатальної захворюваності та смертності [21, 22]. За даними M. A. Elovitz et al., щороку у світі народжується близько 15 млн недоношених дітей, з яких майже 1 млн помирає від ускладнень [23].

Когортні дослідження R. G. Brown et al. та S. S. Witkin et al. продемонстрували, що у здорових жінок із нормальним перебігом вагітності переважає

Таблиця 1

Результати бактеріоскопічного дослідження вагінальних виділень у жінок досліджуваної когорти (абс. ч., %)

Результати бактеріоскопії мазків із піхви	Групи вагітних		
	ОГ		КГ (n = 30)
	ЗПП (n = 73)	РПП (n = 77)	
I ступінь чистоти	19 (26,0) $p_{\text{ЗПП-К}} < 0,0001$	28 (36,3) $p_{\text{РПП-К}} = 0,0009$	21 (70,0)
II ступінь чистоти	17 (23,3)	19 (24,7)	5 (16,7)
БВ	23 (31,5) $p_{\text{ЗПП-К}} = 0,0059$	21 (27,3) $p_{\text{РПП-К}} = 0,0221$	3 (10,0)
Змішаний (бактеріально-кандидозний) вагініт	14 (19,2)	9 (11,7)	–
ВВК	–	–	1 (3,3)

Примітки: р – достовірність відмінностей між ОГ та КГ; БВ – бактеріальний вагіноз; ВВК – вульвовагінальний кандидоз.

Таблиця 2

Стан мікробіоти піхви у вагітних досліджуваної когорти (за даними ПЛР) при включенні у дослідження (абс. ч., %)

Стан мікробіоти піхви	Групи вагітних		
	ОГ		КГ (n = 30)
	ЗПП (n = 73)	РПП (n = 77)	
Нормоценоз	14 (19,2) $p_{\text{ЗПП-К}} < 0,0001$	21 (27,3) $p_{\text{РПП-К}} < 0,0001$	24 (80,0)
Проміжний стан	18 (24,7) $p_{\text{ЗПП-К}} = 0,0256$	21 (27,3) $p_{\text{РПП-К}} = 0,0221$	3 (10,0)
БВ	26 (35,6) $p_{\text{ЗПП-К}} < 0,0001$	25 (32,5) $p_{\text{РПП-К}} < 0,0001$	1 (3,3)
АВ	10 (13,7)	5 (6,5)	–
БКВ	5 (7,8)	5 (6,5)	–
ВВК	–	–	2 (6,7)
ІПСШ	11 (15,1)	8 (10,4)	–

Примітки: р – достовірність відмінностей між ОГ та КГ; БВ – бактеріальний вагіноз; АВ – аеробний вагініт; БКВ – бактеріально-кандидозний вагініт; ВВК – вульвовагінальний кандидоз; ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом.

домінування *Lactobacillus* spp. у мікробіомі протягом усього періоду вагітності [24, 25].

Попри наявність численних досліджень, донині не сформовано єдиних стандартів у веденні вагітних із РПП [26–28]. Існують відмінності в критеріях та методах дослідження, виокремленні показань до медичних втручань, які пропонуються в клініках із веденням ПП, а також у термінах і частоті оглядів.

Проведене порівняльне рандомізоване дослідження оцінки стану мікробіоти піхви жінок із використанням результатів бактеріоскопічного дослідження матеріалу з піхви з фарбуванням за Грамом (порівняно з використанням методу ПЛР в режимі реального часу) вказало на незначну статистичну похибку в результатах [29, 30]. Однак слід також зазначити, що методика ПЛР виявилася більш клінічно орієнтованою та інформативною. Це підтверджено нашими подальшими дослідженнями: молекулярно-біологічні методи, зокрема ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу, дозволяють ефективно оцінити стан мікробіоти піхви та обґрунтувати лікувально-профілактичні заходи.

У вагітних із ЗПП (14; 19,2%; $p < 0,0001$) та РПП (21; 27,3%; $p < 0,0001$), порівняно з КГ, спостерігалася низька частота нормоценозу піхви (табл. 2).

Водночас проміжний стан мікробіоти піхви зафіксовано майже у третини пацієнток проспективної ко-

горти: 18 (24,7%) – у підгрупі ЗПП та 21 (27,3%) – у підгрупі РПП. Такий стан характеризується зниженням кількості захисних лактобактерій за незначного збільшення кількості умовно-патогенної флори. Ці пацієнтки потребують особливої уваги та своєчасних профілактичних заходів із метою запобігання розвитку подальших порушень мікробіоти й прогресуванню змін до дисбіозу піхви. Достовірної різниці між показниками стану мікробіоти піхви вагітних ОГ не виявлено.

Частота виявлення анаеробного дисбіозу була порівнюваною у вагітних із ЗПП (26; 35,6%) та вагітних із факторами РПП (25; 32,5%) і достовірно вищою ($p < 0,0001$), ніж у жінок КГ (1; 3,3%).

Виявлено інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, що не було діагностовано за результатами бактеріоскопічного дослідження. Так, у 4 (5,5%) вагітних із ЗПП та у 3 (3,9%) вагітних із факторами РПП виявлено ДНК *Chlamydia trachomatis*, в 1 (1,4%) випадку в групі із ЗПП – ДНК *M. genitalium*. Крім того, в 11 (7,3%) пацієнток ОГ діагностовано трихомоніаз: 6 (8,2%) – у підгрупі ЗПП та 5 (6,5%) – у підгрупі РПП.

Отримані результати підкреслюють важливість тестування пацієнток груп ризику на інфекції, що передаються статевим шляхом, ще до настання вагітності для проведення відповідного лікування, спрямованого на попередження ПП. Отримання позитивних практичних

результатів можливе лише за умови впровадження консенсусних рекомендацій і національних програм запобігання ПП [31, 32].

ВИСНОВКИ

1. Для вагітних із ЗПП (19,2%) та вагітних із факторами РПП (27,3%) характерна низька частота нормоценозу піхви.

2. Проміжний стан мікробіоти піхви, який характеризується зниженням кількості захисних лактобак-

терій на тлі незначного збільшення кількості умовно-патогенної флори, виявляється у майже третини пацієнток основної когорти (вагітні із ЗПП – 24,7%, вагітні з факторами РПП – 27,3%).

3. У вагітних із факторами РПП (у терміні 22–32 тиж. гестації) відзначаються такі порушення стану мікробіоти піхви: БВ (32,5%), аеробний вагініт (6,5%), неспецифічний бактеріально-кандидозний вагініт (6,5%) та інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом (10,4%).

Відомості про автора

Лаба Оксана Володимирівна – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. E-mail: labaoksana@ukr.net

ORCID: 0000-0002-1237-796X

Information about the author

Laba Oksana V. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University. E-mail: labaoksana@ukr.net

ORCID: 0000-0002-1237-796X

ПОСИЛАННЯ

- Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2019;210:69-80. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.041.
- Goedicke-Fritz S, Härtel C, Krasteva-Christ G, Kopp MV, Meyer S, Zemmin M. Preterm Birth Affects the Risk of Developing Immune-Mediated Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1266. doi: 10.3389/fimmu.2017.01266.
- Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):387-91. doi: 10.1053/j.semper.2017.07.009.
- Robertson SA, Moldenhauer LM. Immunological determinants of implantation success. *Int J Dev Biol.* 2014;58(2-4):205-17. doi: 10.1387/jidb.140096sr.
- Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med.* 2013;19(5):548-56. doi: 10.1038/nm.3160.
- Deshmukh H, Way SS. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:185-210. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012743.
- Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J Clin Invest.* 2018;128(10):4224-35. doi: 10.1172/JCI122182.
- Bayar E, Bennett PR, Chan D, Sykes L, MacIntyre DA. The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol.* 2020;42(4):487-99. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w.
- Serrano MG, Parikh HI, Brooks JP, Edwards DJ, Arodz TJ, Edupuganti L, et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy. *Nat Med.* 2019;25(6):1001-11. doi: 10.1038/s41591-019-0465-8.
- Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* 2019;25(6):1012-21. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2.
- Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Copper R, Conner M. Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):617-23. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.049.
- Espinoza J, Erez O, Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):630-7. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.050.
- 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.
- Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jiménez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
- 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.
- 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.
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011;118(5):533-49. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
- Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, D'Argenio V. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Female Infertility. *High Throughput.* 2020;9(2):12. doi: 10.3390/ht9020012.
- Leonardi M, Hicks C, El-Asaad F, El-Omar E, Condous G. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. *BJOG.* 2020;127(2):239-49. doi: 10.1111/1471-0528.15916.
- Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):165-75. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.024.
- Odendaal J, Black N, Bennett PR, Brosens J, Quenby S, MacIntyre DA. The endometrial microbiota and early pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2024;39(4):638-46. doi: 10.1093/humrep/dead274.
- Freitas AC, Bocking A, Hill JE, Monney DM, VOGUE Research Group. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome.* 2018;6(1):117. doi: 10.1186/s40168-018-0502-8.
- Elovitz MA, Gajer P, Riis V, Brown AG, Humphrys MS, Holm JB, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun.* 2019;10(1):1305. doi: 10.1038/s41467-019-09285-9.
- Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med.* 2018;16(1):9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x.
- Wilkin SS, Moron AF, Ridenhour BJ, Minis E, Hatanaka A, Sarmiento SGP, et al. Vaginal Biomarkers That Predict Cervical Length and Dominant Bacteria in the Vaginal Microbiomes of Pregnant Women. *mBio.* 2019;10(5):e02242-19. doi: 10.1128/mBio.02242-19.
- Dawes L, Groom K, Jordan V, Waugh J. The use of specialised preterm birth clinics for women at high risk of spontaneous preterm birth: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):58. doi: 10.1186/s12884-020-2731-7.
- Petrenko Y, Strubchevka K. Preterm labor: issues of prognosis, prevention and management (Literature review). *Reprod Health Woman.* 2021;(3):57-64. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234245.
- Mosendz O. Causes and clinical picture of very early preterm birth. *Reprod Health Woman.* 2021;(6):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244377.
- Laba O, Pyrohova V. Study of the state of the vaginal microbiota in women with risk and threat of preterm birth. *Reprod Health Woman.* 2022;(5):39-44. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265477.
- Pyrohova V, Laba O. Evaluation of the effectiveness of correction of vagina dysbiosis with the use of vaginal probiotic complex in women with risk factors of spontaneous premature birth. *Reprod Health Woman.* 2022;(6):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267684.
- Artyomenko V, Mnikh L, Domakova N. Woman's microbiome and obstetrical and perinatal risks: What do they have in common? *Reprod Health Woman.* 2023;(6):37-45. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289995.
- Beniuk V, Hychka N, Kovaluk T, Beniuk S, Oleshko V, Komar V, et al. Modern trends in the treatment of bacterial vaginosis in primigravida in the first half of gestation. *Reprod Health Woman.* 2024;(3):88-94. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306430.

Стаття надійшла до редакції 18.06.2025. – Дата першого рішення 23.06.2025. – Стаття подана до друку 30.07.2025