



МИКРОБИОТА ПЛАЦЕНТЫ И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ АМНИОТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

© Д.Г. Дадаева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Дадаева Д.Г. Микробиота плаценты и ее роль в развитии амниотической инфекции // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 1. – С. 81–86. <https://doi.org/10.17816/JOWD69181-86>

Поступила: 13.01.2020

Одобрена: 04.02.2020

Принята: 10.02.2020

■ Микробная инвазия амниотической полости и последующее развитие инфекции служат одной из ведущих причин неблагоприятных исходов беременности и послеродового периода. Внутриамниотическую инфекцию могут вызывать как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы и вирусы, но в большинстве случаев возбудителями внутриамниотической инфекции являются представители нормальной микрофлоры различных биотопов женщины. В работе отражены данные литературы о роли микробиоты плаценты в развитии неблагоприятных исходов беременности, об источниках и о механизмах внутриамниотической инфекции.

■ **Ключевые слова:** микробиота плаценты; оральная микробиота; внутриамниотическая инфекция; преждевременные роды.

PLACENTAL MICROBIOTA AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF INTRA-AMNIOTIC INFECTION

© D.G. Dadayeva

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Dadayeva DG. Placental microbiota and its role in the development of intra-amniotic infection. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(1):81-86. <https://doi.org/10.17816/JOWD69181-86>

Received: January 13, 2020

Revised: February 4, 2020

Accepted: February 10, 2020

■ Microbial invasion of the amniotic cavity and subsequent infection process are the leading cause of adverse pregnancy and postpartum outcomes. Intra-amniotic infection can be caused by both pathogenic and opportunistic microorganisms and viruses, but in the vast majority of cases, intra-amniotic infection is associated with the normal microflora of different body sites. In this review article, the current literature data on the role of the placental microbiota in the adverse pregnancy outcomes and on the sources and mechanisms of intra-amniotic infection are summarized.

■ **Keywords:** placental microbiota; oral microbiota; intra-amniotic infection; premature birth.

Введение

Плацента — один из малоизученных органов человека, особенно в отношении микробного состава. До недавнего времени считали, что матка, плацента, плод, околоплодные воды стерильны и что именно стерильная среда обеспечивает нормальное течение беременности и рождение здорового ребенка при доношенном сроке беременности. Полагали, что единственным механизмом микробной контаминации плаценты является восходящий путь инфицирования из нижних отделов урогенитального тракта, служащий причиной возник-

новения внутриматочной инфекции, сопряженной с высоким риском преждевременных родов, неонатального сепсиса и других тяжелых перинатальных осложнений [1].

Микробиом плаценты при нормально протекающей беременности

В последние годы в связи с изучением микробиома человека (The Human Microbiome Project — HMP) были получены данные о том, что в плаценте содержатся микроорганизмы в низкой концентрации. Микробиом плаценты зависит от возможной антенатальной инфек-

ции у матери, а также от срока родоразрешения.

Основными объектами для микробиологического исследования являлись околоплодные воды, ткань плаценты в зависимости от срока беременности, а также при осложнениях беременности и родов (преждевременные роды, хориоамнионит).

Исследования проводили при помощи бактериологического метода, полимеразной цепной реакции, масс-спектрометрии.

Бактериологический метод более информативен в отношении выявления условно-патогенных микроорганизмов, он позволяет установить видовой состав аэробных, факультативно-анаэробных и некоторых облигатно-анаэробных бактерий. Существенные недостатки культурального метода заключаются в длительном сроке культивирования микроорганизмов (в среднем 5 дней) и необходимости сохранения их жизнеспособности до момента поступления биоматериала в лабораторию.

В нашей стране в последние годы для диагностики дисбиотических состояний влагалища широко используют тест отечественного производства Фемофлор-16 (ДНК-Технология, Москва). Тест Фемофлор-16, основанный на количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, был внедрен в клиническую лабораторную диагностику в 2009 г. и нашел достаточно широкое применение. С помощью теста определяют общую концентрацию бактериальной ДНК — общую бактериальную массу и концентрацию (абсолютную и относительную).

«Золотой стандарт» идентификации микроорганизмов — анализ нуклеотидной последовательности генов «домашнего хозяйства», который начали использовать в клинической практике с 2008 г., не получил широкого распространения. Времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) революционно изменила подход к рутинной идентификации микроорганизмов в клинических микробиологических лабораториях. Этот метод отличают высокая производительность, эффективность и низкая цена. Применение стандартизированных методик MALDI-TOF MS позволяет идентифицировать до вида большинство клинически значимых бактерий. С помощью этой технологии анализируют спектральные характеристики значительного числа белковых молекул, преимущественно рибосомаль-

ных белков, являющихся уникальным «отпечатком пальца» конкретного микроорганизма.

Долгое время считали, что плацента сохраняет стерильность при нормально развивающейся беременности. Однако в последние годы появились сообщения об обнаружении бактерий в образцах плаценты и оболочек, при этом инфекция по результатам гистологического анализа не подтверждалась [2–4]. Фактически присутствие плацентарных или мембранных бактерий при отсутствии гистологически подтвержденной инфекции регистрировали неоднократно в течение последних нескольких десятилетий [2, 5, 6]. Это привело к необходимости дальнейшего изучения и пересмотра роли внутриматочных бактерий в патологии беременности и послеродового периода.

Одно из самых ранних исследований по выявлению условно-патогенных бактерий было проведено с помощью гистологического анализа. Было установлено, что плодные оболочки при физиологически протекающей беременности часто содержат бактерии, но по результатам гистологического исследования инфекция отсутствует [3]. По данным более поздних исследований с использованием аналогичных методик, внутриклеточные бактерии обнаружены в трофобласте, базальной децидуальной оболочке у пациенток с преждевременными родами без хориоамнионита [7]. По-видимому, интраамниальная бактериальная контаминация в отсутствие воспаления оказывает достаточно слабое воздействие, а преждевременные роды прежде всего обусловлены процессами воспаления, а не бактериальной инвазией [8].

К. Aagaard et al. (2014) описали яркий и разнообразный комменсальный микробиом плаценты при физиологически протекающей беременности. В результате исследования более 300 образцов плаценты с применением методов секвенирования было обнаружено микробное сообщество с низким удельным весом, в котором доминировали *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* и *Fusobacteria*, присутствовавшие практически во всех пробах [9]. Проанализировав полученные данные, ученые выявили ассоциации микроорганизмов плаценты с отдаленным анамнезом антенатальной инфекции, такой как инфекция мочевыводящих путей в I триместре беременности, а также с преждевременными родами в сроке менее 37 нед.

У пациенток с отягощенным течением беременности и родов (антенатальная инфекция,

лечение антибиотиками, преждевременные роды) зафиксировано статистически значимое различие в таксономических группах плацентарного микробиома. Так, если у здоровых беременных в плаценте преобладали *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Enterobacteriaceae*, то такие виды, как *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, были ассоциированы с преждевременными родами.

Микробиом плаценты при осложненной беременности и экстрагенитальной патологии

Согласно современным представлениям микробная инвазия амниотической полости и последующее развитие инфекции служат одной из ведущих причин неблагоприятных исходов беременности. Внутриамниотическую инфекцию могут вызывать как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы и вирусы, однако в подавляющем большинстве случаев возбудителями внутриамниотической инфекции являются представители нормальной микрофлоры различных биотопов женщины — влагалища, кишечника, ротовой полости и дыхательных путей. Во время беременности плацента, плодные оболочки и цервикальная слизистая пробка защищают развивающийся плод от патогенных микроорганизмов. Микробная инвазия амниотической полости, плаценты и последующее развитие инфекции — одна из ведущих причин неблагоприятных исходов беременности и развития послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений.

Микробная контаминация околоплодных вод не всегда вызывает развитие клинически значимой воспалительной реакции. Так, частота выявления микроорганизмов в околоплодных водах у беременных без клинических проявлений инфекционного поражения может достигать до 30 % [10]. Неблагоприятные перинатальные исходы наблюдаются у пациенток, у которых реализуется инфекционный процесс в околоплодных водах [11–13].

Внутриамниотическая инфекция (или хориоамнионит), под которой понимают инфекцию хориона, амниона, амниотической жидкости, плаценты и любое их сочетание, обуславливает примерно 40 % всех случаев преждевременных родов [14] и 60–70% случаев позднего самопроизвольного выкидыша [15]. Спектр инфекционных агентов, способных вызывать внутриамниотическую инфекцию, исключительно широк. Подавляющее боль-

шинство микроорганизмов, обнаруживаемых при этом, относится к представителям нормальной микрофлоры, в основном нижних отделов урогенитального тракта: *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Fusobacterium nucleatum*, *Leptotrichia amnionii*, *Leptotrichia* spp., *Sneathia sanguinegens*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Campylobacter ureolyticus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*.

Различают три основных пути проникновения инфекционных агентов в полость плодного пузыря:

- восходящий — из нижних отделов генитального тракта (рассматривают как основной путь);
- гематогенный — из хронических очагов инфекции матери;
- ятрогенный — бактериальная инвазия амниотической жидкости при проведении инвазивных диагностических или лечебных процедур.

Единственным механизмом микробной контаминации плаценты считали восходящий путь инфицирования из нижних отделов половых путей. Возникающая при этом внутриматочная инфекция сопряжена с высоким риском преждевременных родов, неонатального сепсиса и других тяжелых перинатальных осложнений [1]. Однако было установлено, что плацентарный микробиом наиболее сходен с микробиомом полости рта (наддесневой бляшки и спинки языка) и не очень совпадает с кишечным и влагалищным микробиомами. Это подтверждает теорию о том, что восходящий путь не является доминирующим во всех случаях бактериальной колонизации плаценты. По-видимому, гематогенное распространение играет особую роль в формировании плацентарного микробиома [9].

Существенный вклад в понимание роли микробиоты полости рта как потенциального источника внутриматочной инфекции внесли Y. Fardini et al. (2010). Полагали, что большинство внутриматочных инфекций зарождается в нижних отделах генитального тракта, мочевых путей, при этом инфекционные агенты восходящим путем попадают в матку, инфицируя плодные оболочки, околоплодные воды, пуповину и непосредственно плод с развити-

ем внутриутробного сепсиса. Y. Fardini et al. в исследовании на мышах обнаружили бактериальные виды, не встречающиеся в урогенитальном тракте, такие как *Fusobacterium nucleatum*, *Bergeyella*, *Eikenella*, *Capnocytophaga* spp. Все эти бактерии представляют собой комменсальные виды ротовой полости, что подтверждает теорию гематогенной передачи как альтернативного пути инфицирования плаценты.

Fusobacterium nucleatum — патоген полости рта, который часто встречается в плаценте после преждевременных родов, при преждевременном разрыве плодных оболочек и мертворождении [16–18]. Фузобактерии в относительно значительном количестве выявляют в плаценте, что подтверждает гипотезу о гематогенном распространении из полости рта в плаценту [9], и эта теория дополнительно подкрепляется обнаружением бактерий в пуповинной крови при физиологически протекающей беременности [19]. Доказательства того, что бактерии ротовой полости *F. nucleatum* могут инфицировать плаценту гематогенным путем и служить причиной неблагоприятных исходов беременности, были получены в экспериментах на беременных мышах. Было показано, что в результате внутривенных инъекций, содержащих *F. nucleatum*, бактерии колонизировали плаценту и быстро пролиферировали, индуцируя смерть плода в результате инфекции, локализованной в матке, при этом системная инфекция не развивалась [17].

Хорошо известно, что микробы полости рта могут проникать в кровоток в результате пародонтита или стоматологических процедур [20] и что существует ассоциация пародонтита с преждевременными родами [21, 22].

При внутриамниотической инфекции обнаруживают целый ряд бактерий, связанных с заболеваниями периодонта, они ассоциированы с 13 % всех случаев преждевременных родов [14]. К их числу относятся *Bergeyella* spp., *Dialister* spp., *F. nucleatum*, *Oribacterium sinus*, *Peptostreptococcus oralis*, *Prevotella oris*, *Rothia dentocariosa*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *Veillonella* spp. [14]. Необходимо отметить, что многие из этих бактерий могут колонизировать также кожу лица (например, *S. salivarius* и *F. nucleatum*) и/или влагалище (например, *P. oralis*, *P. oris*, *S. salivarius*, *Veillonella* spp. и *Dialister* spp.). Был описан случай выявления одного и того же штамма *Bergeyella* spp. в амниотической жидкости и субгингивальной бляшке у женщины с хориоамнионитом, при этом во влагалище этот микроорганизм отсутствовал [23].

Наличие некоторых бактерий в составе микрофлоры полости рта (например, *Actinomyces nasehunii*) ассоциировано с более низкой массой тела ребенка при рождении и преждевременными родами, в то время как присутствие лактобацилл — с более высокой массой тела при рождении и более поздними родами [24]. Таким образом, состав микрофлоры полости рта у беременных влияет на исход беременности и развитие плода. Это позволило расширить представления об акушерской патологии, связанной с дисфункцией плаценты.

Побочные эффекты патологической прибавки веса матери во время беременности обусловлены воспалительными процессами в плацентарной ткани и фетоплацентарными нарушениями. И хотя патогенетические механизмы этих нарушений окончательно не определены, новые исследования указывают на роль плацентарной микробиоты [25]. Во время беременности патологическая прибавка веса дополнительно изменяет или усиливает изменения кишечной микробиоты. Эти изменения влияют на микробный состав амниотической жидкости и плаценты [26]. В исследовании K. Antony (2015) была установлена связь изменений в плацентарной микробиоте у женщин с преждевременными родами и патологической прибавкой веса во время беременности, но не с предшествующим беременностью ожирением. При этом численность *Firmicutes*, *Actinobacteria* увеличивалась, а количество протеобактерий в плаценте уменьшалось. Кроме того, метагеномный анализ показал, что плацентарная микробиота у женщин с преждевременными родами и патологической прибавкой веса характеризовалась более низкой экспрессией генов, кодирующих синтез фолата. Формирующаяся в условиях фолатного дефицита плацентарная недостаточность приводит к многочисленным неблагоприятным перинатальным исходам беременности у этой когорты женщин [27].

Значение микробиома плаценты в становлении микробиоты кишечника новорожденного

Еще несколько лет назад теория Тиссье о том, что эмбрион является стерильным в утробе матери и микробная колонизация новорожденного начинается во время и после рождения, была общепризнана. Однако молекулярно-генетические исследования состава кишечной микрофлоры, проведенные в последнее десятилетие, свидетельствуют, что процесс микробной ко-

лонизации начинается внутриутробно и ребенок получает микрофлору матери в течение всей беременности, во время родов и в процессе грудного вскармливания. Таким образом, микроорганизмы начинают заселять человеческий плод еще в утробе матери.

У новорожденных в кишечнике в течение первой недели жизни складываются сложные микробные сообщества, бактериальный состав которых изменяется до достижения относительно зрелого состояния в возрасте от 1 года до 3 лет [28–30]. Остается неясным, что формирует эти самые ранние микробные сообщества и в какой момент младенец впервые подвергается воздействию микроорганизмов [30–32].

В первую неделю жизни микробиом кишечника доношенного новорожденного в основном состоит из актинобактерий (в том числе бифидобактерий), протеобактерий, бактероидов и гораздо реже фирмикутов (в том числе *Lactobacillus* spp., которые доминируют в составе вагинальной микрофлоры матери) [33]. Напротив, у новорожденных с массой тела менее 1200 г в кишечнике преобладают как фирмикуты, так и *Tenericutes phyla*, причем в значительно меньшей степени присутствуют актинобактерии [4]. Эти наблюдения говорят о том, что ребенок может быть впервые колонизирован бактериями в утробе матери из источника бактерий с низкой биомассой, такого как плацента.

Заключение

Анализ немногочисленных данных по исследованию микробиоты плаценты показал, что плацента колонизирована разными микроорганизмами, но количество их незначительно. Существуют различия в качественном составе микроорганизмов плаценты женщин с физиологически протекающей беременностью и при патологическом течении беременности, а также при преждевременных родах. Микроорганизмы из полости рта гематогенным путем могут попадать в плаценту. Однако до сих пор неизвестно, какое влияние оказывает тот или иной микроорганизм, обнаруженный в плаценте, на развитие возможных осложнений беременности, послеродового периода, развития плода и новорожденного. Именно поэтому необходимы дальнейшие исследования как в области микробиома плаценты, так и в области ранних специфических маркеров микробной инвазии амниотической полости и развития внутриам-

ниотической инфекции. Это будет способствовать разработке стратегий предотвращения неблагоприятных исходов беременности.

Литература

1. Nuriel-Ohayon M, Hadar N, Omry K. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Fron Microbiol.* 2016;7:1031. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031>.
2. Fortner KB, Grotegut CA, Ransom CE, et al. Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes. *PLoS One.* 2014;9(1):e83338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083338>.
3. Steel JH, Malatos S, Kennea N, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res.* 2005;57(3):404–411. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000153869.96337.90>.
4. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):226.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.018>.
5. Hillier SL, Martius J, Krohn M, et al. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med.* 1988;319(15):972–978. <https://doi.org/10.1056/NEJM198810133191503>.
6. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol.* 2007;38(10):1439–1446. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.05.025>.
7. Cao B, Mysorekar IU. Intracellular bacteria in placental basal plate localize to extravillous trophoblasts. *Placenta.* 2014;35(2):139–142. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.12.007>.
8. Prince A, Derrick MC, Maxim D, et al. The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6):345–367. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023051>.
9. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
10. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis.* 1982;145(1):1–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/145.1.1>.
11. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(4):330–358. <https://doi.org/10.1111/aji.12189>.
12. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:317–326. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.05.001>.

13. DiGuilio DB, Romero R, Kusanovic JP. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64:38-57. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x>.
14. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:58. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00058>.
15. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):116-133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>.
16. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. Infection and labor. V: Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:817-824. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90409-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90409-2).
17. Han YW, Redline RW, Li M, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: Implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun.* 2004;72:2272-2279. <https://doi.org/10.1128/iai.72.4.2272-2279.2004>.
18. Han YW, Fardini Y, Chen C, et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 2):442-445. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181cb9955>.
19. Jimenez E, Fernandez L, Marín ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol.* 2005;51(4):270-274. <https://doi.org/10.1007/s00284-005-0020-3>.
20. Han YW, Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res.* 2013;92(6):485-491. <https://doi.org/10.1177/0022034513487559>.
21. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):551-559. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181b1341f>.
22. Macones GA, Parry S, Nelson DB, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: Results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):147.e1-147.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.10.892>.
23. Han YW, Ikegami A, Bissada NF, et al. Transmission of an uncultivated *Bergeyella* strain from the oral cavity to amniotic fluid in a case of preterm birth. *J Clin Microbiol.* 2006;44(4):1475-1483. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.4.1475-1483.2006>.
24. Dasanayake AP, Li Y, Wiener H, et al. Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes. *J Periodontol.* 2005;76(2):171-178. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.2.171>.
25. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: maternal health and the placental microbiome. *Placenta.* 2017;54:30-37. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.003>.
26. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):894-899. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894>.
27. Antony KM, Ma J, Mitchell KB. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;212(5):1-16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.041>.
28. Reinhardt C, Reigstad CS, Bäckhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(3):249-256. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e318183187c>.
29. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28(1):19-25. <https://doi.org/10.1097/00005176-199901000-00007>.
30. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11971-11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
31. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ.* 2013;185(5):385-394. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121189>.
32. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>.
33. Sood R, Zehnder JL, Druzin ML, Brown PO. Gene expression patterns in human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(14):5478-5483. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508035103>.

■ Информация об авторе (Information about the author)

Джамия Гамбулатовна Дадаева — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: djamilya2010@mail.ru.

Dzhamilya G. Dadayeva — MD, Post-Graduate Student. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: djamilya2010@mail.ru.