

## РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С GESTАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© Т.А. Зинина<sup>1</sup>, А.В. Тиселько<sup>2</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Женская консультация № 22», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Зинина Т.А., Тиселько А.В., Ярмолинская М.И. Роль микробиоты кишечника в развитии осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 4. – С. 41–50. <https://doi.org/10.17816/JOWD69441-50>

Поступила: 02.06.2020

Одобрена: 10.07.2020

Принята: 10.08.2020

■ Гестационный сахарный диабет объявлен одной из пандемий современности, и его распространенность составляет 5–20 % в европейской популяции. Это обуславливает необходимость поиска новых патогенетических факторов риска с целью разработки эффективных мер профилактики и лечения этого заболевания. Микробиота кишечника играет важную роль в поддержании основных функций в человеческом организме — метаболической, защитной и трофической и претерпевает значительные изменения во время беременности. В настоящее время доказано, что дисбиоз изменяет кишечный метаболизм и может приводить к развитию сахарного диабета. Обнаружены прямые взаимосвязи между представителями кишечной микрофлоры и уровнем инсулина, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности. В ряде работ были проанализированы ассоциации различных концентраций метаболитов микробиоты кишечника с вероятностью развития гестационного сахарного диабета. Исследования, проведенные в группе женщин с осложненным течением беременности, показали изменения в разнообразии и структуре кишечной микробиоты у пациенток с преэклампсией и артериальной гипертензией, поэтому все авторы подчеркивают необходимость проведения исследований, расширяющих представления о связи различных нарушений микробиоты кишечника с риском развития и особенностях течения гестационного сахарного диабета.

■ **Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет; микробиота кишечника; инсулинорезистентность; короткоцепочечные жирные кислоты; преэклампсия; артериальная гипертензия.

## THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES

© Т.А. Zinina<sup>1</sup>, A.V. Tiselko<sup>2</sup>, M.I. Yarmolinskaya<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Women's Consultation No. 22, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zinina TA, Tiselko AV, Yarmolinskaya MI. The role of intestinal microbiota in the development of complications in pregnant women with gestational diabetes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(4):41-50. <https://doi.org/10.17816/JOWD69441-50>

Received: June 2, 2020

Revised: July 10, 2020

Accepted: August 10, 2020

■ Gestational diabetes mellitus (GDM) has been declared as one of the pandemics of our time and its prevalence is 5–20% in the European population. It causes the search for new pathogenetic risk factors in order to develop effective measures for the prevention and treatment of this disease. The intestinal microbiota plays an important role in maintaining the basic functions in the human body — metabolic, protective and trophic, and it undergoes significant changes during pregnancy.

It has now been proven that dysbiosis alters intestinal metabolism and can lead to the development of diabetes. The direct relationships between intestinal microflora species and circulating levels of insulin, triglycerides and very-low-density lipoproteins were found. In a number of studies, associations of various concentrations of intestinal microbiota metabolites with the probability of developing GDM were analyzed. Studies conducted in a group of women with complicated pregnancy revealed changes in the diversity and structure of the intestinal microbiota in women with preeclampsia and arterial hypertension. Therefore, all authors emphasize the need for studies that expand our understanding of the relationship of various intestinal microbiota disorders with the risk of developing GDM and its specific progressing.

▪ **Keywords:** gestational diabetes mellitus; intestinal microbiota; insulin resistance; short chain fatty acids; preeclampsia; arterial hypertension.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) осложняет около 5–20 % беременностей [1].

До настоящего времени частота акушерских и перинатальных осложнений при ГСД превышает популяционный уровень и служит причиной материнской и детской заболеваемости [2]. Принимая во внимание большое патогенетическое сходство ГСД и сахарного диабета (СД) 2-го типа, есть все основания рассматривать ГСД как мультифакторное заболевание. Это обуславливает необходимость поиска новых патогенетических факторов риска с целью разработки эффективных мер профилактики и лечения этого состояния.

Метаболические изменения в организме беременной связаны с появлением нового органа — плаценты. Плацента представляет собой эндокринный орган, продуцирующий в кровь ряд белковых и стероидных гормонов, таких как хорионический гонадотропин, плацентарный лактогенный гормон, прогестерон и эстрогены. Метаболические изменения во время беременности связаны с повышением продукции плацентарных гормонов во второй половине беременности, нарастанием инсулинорезистентности (ИР), достигающей максимальных значений в III триместре беременности [3, 4]. Считают, что снижение чувствительности к инсулину на поздних сроках беременности является физиологическим механизмом, способствующим увеличению всасывания питательных веществ и росту плода [5, 6]. В ряде случаев у беременных с генетической предрасположенностью уровень секреции инсулина и его влияние могут быть недостаточными для поддержания эугликемии и привести к развитию ГСД. Доказано, что своевременное и эффективное лечение материнской гипергликемии может снизить заболеваемость как у матери, так и у новорожденного [7, 8]. Диетотерапия, бесспорно, представляет базовый немедикаментозный метод лечения ГСД, доказавший свою эффективность, но нет единого мнения об оптимальной диетической композиции

макронутриентов, которая наилучшим образом позволит поддерживать материнскую эуликемию. Около 30–50 % женщин не могут достичь физиологического метаболического контроля и нуждаются в лечении инсулином [9]. Есть мнение, что для каждой пациентки существует свой оптимальный набор продуктов, позволяющий поддерживать эуликемию, и зависит он от индивидуального состава микробиоты кишечника. Нарушения состава и функции кишечного микробиома может быть одним из провоцирующих факторов развития патологической ИР и привести к развитию ГСД.

Микробиота кишечника играет важную роль в поддержании основных функций в человеческом организме: метаболической, защитной и трофической. Она является одним из контролирующих факторов, участвующих в процессах пищеварения. К этим процессам относятся ферментация полисахаридов, продукция короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), утилизация водорода, продукция лактата, метаболизм аминокислот, желчных кислот, холина, продукция витаминов и некоторых биологически активных соединений — противовоспалительных, антимикробных, иммуностимулирующих [10, 11]. Для обозначения изменений состава, структуры и функции микробиоты кишечника, ассоциированных с состоянием здоровья и заболеваниями, в настоящее время используют термин «дисбиоз». Одна из наиболее важных метаболических функций микробиоты — производство КЖК (ацетат, пропионат и бутират) путем ферментации сложных углеводов (олигосахаридов, резистентного крахмала и растительных клеток). Короткоцепочечные жирные кислоты передают сигналы через рецепторы, связанные с G-белком, которые влияют на важнейшие процессы (например, воспаление, экспрессию белков с плотным соединением и энтероэндокринную регуляцию) и играют решающую роль в поддержании pH, препятствуя распространению некоторых видов патогенных бактерий. Особого внимания заслуживает

способность кишечной микробиоты изменять экспрессию генов человеческих моноцитов и снижать выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов моноцитами, стимулировать генерацию регуляторных Т-клеток, тем самым подавляя функцию воспалительных Т-клеток. Бутират (масляная кислота) способен блокировать высвобождение хемокина — интерферон- $\gamma$ -индуцибельного белка 10 (IP-10) в субэпителиальных миофибробластах толстой кишки человека. Таким образом, иммунорегуляторные свойства КЖК влияют не только системно на иммунные клетки, но и локально на клетки кишечной ткани. Функции микробиома (совокупность всех микроорганизмов, населяющих организм человека) сопоставимы, например, с деятельностью такого органа, как печень, и поэтому, по мнению многих исследователей, его можно считать самостоятельным органом [12–16].

В настоящее время доказано, что дисбиоз изменяет кишечный метаболизм и может привести к развитию ряда дисметаболических состояний. В обзоре A.S. Meijnikman et al. (2018) подтверждено влияние нарушений в составе кишечной микробиоты на развитие аномальной кишечной проницаемости, повышенной абсорбции липополисахаридов (ЛПС), аномальной продукции КЖК. Изменение состава и функции микробиоты предположительно имеет большое значение в развитии таких состояний, как ожирение, ИР и СД [17, 18]. Дефицит масляной кислоты может приводить к ингибированию цикла трикарбоновых кислот в колоноцитах. Установлено, что достаточное количество масляной кислоты обеспечивает митохондриальную функцию и предотвращает аутофагию в колоноцитах. Аутофагия может приводить к повышению всасывания экзогенных антигенов, таких как ЛПС, что сопровождается развитием хронического воспаления и ИР. Кроме того, масляная кислота действует как ингибитор гистондеацетилазы, которая способствует дифференцировке и пролиферации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и контролирует секрецию инсулина [19, 20]. С помощью технологии секвенирования, включая исследования ассоциаций в рамках всего метагенома, в работе J. Qin et al. была обнаружена корреляция между конкретными видами кишечных бактерий, продуктами их метаболизма и развитием СД 2-го типа [21].

Сахарный диабет 2-го типа ассоциирован с повышенной экспрессией генов, участвующих

в окислительном стрессе, и провоспалительным сообществом бактерий в микробиоме. Было высказано предположение, что микробные маркеры кишечника могут быть маркерами СД 2-го типа. Ряд исследований продемонстрировал, что присутствие вида *Akkermansia muciniphila* в кишечнике, которое составляет 3–5 % кишечной микробиоты, отрицательно коррелирует с массой тела у грызунов и людей, хотя физиологические механизмы данного явления недостаточно изучены. Не совсем ясно, где инициируются воспалительные процессы, но измененная микробиота желудочно-кишечного тракта может быть одной из причин развития воспаления и ИР [22, 23].

Дисбиоз приводит к активации воспалительных и аутоиммунных путей, стимуляции эндоканнабиноидной системы, aberrантной секреции кишечного пептида, нарушению передачи сигналов инсулина, накоплению жира в организме. В настоящее время известно, что эндогенные каннабиноиды регулируют энергетический баланс в организме на различных уровнях, в которых задействованы: 1) лимбическая система (гедонистический эффект пищи); 2) гипоталамус (интегративные функции); 3) желудочно-кишечный тракт; 4) жировая ткань. Основными причинами повышения тонуса эндоканнабиноидной системы предположительно являются повышение уровня арахидоновой кислоты (предшественника эндоканнабиноидов) при избыточном содержании жира в рационе, лептино- и инсулинорезистентность, генетические нарушения механизмов инактивации эндоканнабиноидов [24, 25].

Инсулин играет основную роль в использовании жировой ткани, печени и скелетных мышц в качестве биологических буферов при избыточном поступлении питательных веществ. Это важно, потому что избыточное потребление и преобразование ряда макронутриентов может активировать воспаление [26].

Известно, что количество и различные виды жирных кислот могут играть важную роль в формировании ИР. В организме человека стабильный уровень глюкозы в крови и предотвращение резких перепадов ее уровня обеспечивают несколько систем. Центральный гормон, участвующий в этой метаболической системе связи, — инсулин. Усиление воспаления, как проявление дисбиоза, может нарушать эти сложные системы регуляции. Первичными медиаторами воспаления являются фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и воспалительные протеинкиназы,

такие как с-JUN N-терминальная киназа и киназа IκB [27]. То что воспаление может быть связано с ИР, предполагали еще более ста лет назад, когда установили, что некоторые противовоспалительные препараты (салицилаты и аспирин) снижали уровень гликемии у больных СД. В настоящее время известно, что эти препараты представляют собой ингибиторы фосфорилирующего действия комплекса ферментов киназы IκB [28].

Избыточное потребление ряда макронутриентов может косвенно вызывать воспаление в гипоталамусе путем активации толл-подобных рецепторов (TLR-4) в микроглии головного мозга, что в конечном счете вызывает воспалительное повреждение нейронов в гипоталамусе и может привести к развитию заболеваний, связанных с нарушением питания. Было продемонстрировано, что при длительном использовании диет, богатых жирами, уменьшается число нейронов, ответственных за генерацию сигналов сытости в гипоталамусе. На основании экспериментальных моделей на животных была выявлена связь состояния кишечной микробиоты и оси «кишечник – мозг». Установлено, что кишечные бактерии продуцируют и/или потребляют широкий спектр нейротрансмиттеров. Одним из кишечных микробных метаболитов является γ-аминомасляная кислота (ГАМК), которая продуцируется несколькими штаммами *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Известно, что *L. reuteri* способен продуцировать гистамин, а ацетилхолин вырабатывается как бактериями, так и грибами. Кроме того, в кишечнике человека обнаружены ферменты триптофан-декарбоксилазы, в силу этого можно предположить, что кишечная микробиота продуцирует нейротрансмиттер триптамин. Кроме того, активность кишечной микробной β-глюкуронидазы может повышать концентрацию катехоламинов в виде норадреналина и дофамина [29].

Микробиота может быть источником хронического воспаления кишечника через эндотоксемию, опосредованную липополисахаридным компонентом грамотрицательных бактерий, который взаимодействует с TLR-4. Уровень TNFα повышается в подвздошной кишке на фоне диеты, богатой жирами, еще до того, как у экспериментальных животных увеличивается вес. При избыточном потреблении жиров фрагменты ЛПС, попадающие в кровоток, переносятся хиломикронами в лимфатическую систему, где могут взаимодействовать с рецепторами TLR-4, повышая уровни TNFα,

что может способствовать развитию резистентности к инсулину в самых разных органах, начиная с гипоталамуса [30, 31].

На состав кишечной микробиоты, помимо генетических факторов, влияют сопутствующие заболевания, использование антибиотиков, пищевые привычки и беременность.

В настоящее время существуют данные, что при физиологической беременности изменяется состав микробиоты кишечника с I по III триместр. Подтверждено, что у женщин, у которых развился ГСД, наблюдалось снижение богатства (альфа-разнообразие) и увеличение индивидуального разнообразия (бета-разнообразие) микробиоты уже в первой половине беременности. Микробиота у них обогащена таксонами *Eisenbergiella*, *Tyzzereella 4* и *Lachnospiraceae* NK4A136. Более того, эти кишечные бактерии были ассоциированы с дисбиозом в предыдущих исследованиях [5, 32]. M. Crusell et al. (2018) выявили корреляцию патологического увеличения веса во время беременности (как фактор риска ГСД) с родом *Eisenbergiella*, другие авторы установили ассоциацию с обилием *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* и *Escherichia coli*, снижением численности *Bifidobacterium* и *Akkermansia muciniphila* и более низким α-разнообразием [33, 34]. Как *Eisenbergiella*, так и *Tyzzereella 4* положительно коррелировали с уровнями глюкозы в крови натощак, что может быть основанием для рассмотрения их в качестве предикторов развития ГСД во второй половине беременности.

Ряд исследователей подтвердили, что развитие ИР связано не только с изменением соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, но и с развитием метаболического дисбиоза, обусловленного уменьшением количества бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii* [35–38].

В ряде работ было выявлено несколько корреляций между уровнем микробных эндотоксинов и биохимическими и гормональными показателями, характерными для метаболического синдрома. Обнаружены прямые взаимосвязи между *Collinsella* и уровнем инсулина, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности; между *Sutterella* и уровнем С-реактивного белка; между соотношением *Ruminococcaceae/Lachnospiraceae* и уровнем лептина; между концентрацией грелина и *Bacteroidaceae*; между количеством *Coprococci* и желудочно-кишечным полипептидом. Установлена обратная связь между обилием *Blautia* и содержанием

инсулина; соотношением *Faecalibacterium/Fusobacterium* и уровнем глюкозы в крови; между *Odoribacter* и уровнем артериального давления; между *Ruminococcaceae* и желудочно-кишечным полипептидом, а также содержанием *Prevotellaceae* и уровнем грелина.

Активация специфически связанных с G-белком рецепторов, экспрессируемых на L-клетках, при дисбиозе запускает секрецию глюкагоноподобного пептида (GLP-1). Пропионат, бутират и ацетат индуцируют локальное высвобождение пептида YY (PYY) и GLP-1 из энтероэндокринных L-клеток, регулирующих пищеварение и изменяющих функцию печени, посредством модулирования метаболизма липидов с косвенным влиянием на хранение жирных кислот в печени. Известно, что кишечные пептиды контролируют энергетический гомеостаз, метаболизм глюкозы, барьерную функцию кишечника и метаболическое воспаление [6, 39–41].

Y. Guangyong (2019) проанализировали функциональные изменения кишечной микробиоты на основе данных секвенирования 16S рРНК у женщин с ГСД в состоянии компенсации углеводного обмена (ГСД1), у женщин с ГСД, не достигших компенсации (ГСД2), и в группе контроля. Обнаружены нарушения в сигнальном пути инсулина, рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR), и сигнальном пути адипоцитокина, которые были дефицитными у пациентов группы ГСД2 по сравнению с контролем и пациентами из группы ГСД1. После корреляционного анализа вышеупомянутых показателей с *Faecalibacterium*, *Blautia* и *Eubacterium hallii* групп было установлено, что PPAR положительно коррелировал с относительной распространенностью *Faecalibacterium* ( $r = 0,52$ ,  $p = 8,2$ ) и отрицательно с относительной численностью *Blautia* ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,0015$ ). Количество *Blautia* и *Eubacterium hallii* групп постепенно увеличивалось в порядке от группы контроля до ГСД1 и ГСД2, в то время как при анализе *Faecalibacterium* были получены противоположные результаты. Эти данные свидетельствуют, что обогащение *Blautia* сочетается с неблагоприятным метаболическим профилем у беременных с ГСД [42, 43].

Кишечные бактерии могут использовать пищевые метиламины (холин, L-карнитин и фосфатидилхолин) и продуцировать триметилмин (ТМА), который затем окисляется до триметиламиноксида (ТМАО) печеночным ферментом

флавинодержущей монооксигеназой. Красное мясо, яйца, молочные продукты и морская рыба служат основными диетическими источниками метиламинов. Предположили, что повышенные уровни ТМАО в крови связаны с избыточным потреблением красного мяса, риском развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время патогенетическая роль ТМАО в метаболизме глюкозы изучена мало. Кроме того, информация о таксономическом составе бактерий, продуцирующих ТМАО при состояниях, когда в организме распространены *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria phyla*, ограничена. Все большее количество исследований связывают повышенный уровень ТМАО с развитием СД [44, 45].

В 2018 г. в большом перекрестном исследовании были изучены связи между концентрацией ТМАО в плазме на ранних сроках и во второй половине беременности и вероятностью развития ГСД [46]. У 276 женщин с ГСД и 552 беременных в группе контроля определяли плазменные концентрации ТМАО методом жидкостной хроматографии со стабильным изотопным разбавлением тандемной масс-спектрометрией. В первой части исследования «случай – контроль» при скорректированном отношении шансов (ОШ) развития ГСД сравнивали самый высокий квартиль ТМАО с самым низким квартилем, и он составил 1,94 (95 % ДИ 1,28–2,93). Каждый прирост стандартной девиации (SD) ТМАО в плазме был связан с повышением шансов ГСД на 22 % (95 % ДИ 5–41) [46, 47]. Во второй части исследования у женщин, находившихся в самом высоком квартиле, также были повышены шансы развития ГСД (скорректированное ОШ 2,06; 95 % ДИ 1,28–3,31) по сравнению с женщинами в самом низком квартиле. Скорректированное ОШ для ГСД на прирост SD ТМАО в плазме составило 1,26 (95 % ДИ 1,08–1,47). Авторы сделали вывод, что полученные данные подтверждают положительную связь между концентрациями ТМАО в плазме и риском развития ГСД [46, 47].

Заболеваемость ГСД растет параллельно с увеличением избыточного веса и тяжести ожирения у женщин репродуктивного возраста. В краткосрочной перспективе у женщин с ГСД повышается риск развития преэклампсии, частоты преждевременных родов и оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения, в долгосрочной — риск развития ожирения, СД 2-го типа, гипертензивных нарушений как у матери, так и новорожденного [48, 49].

Известно, что дисбиоз вызывает воспалительный ответ организма, изменяя функцию эндотелия, которая определяет состояние сердечно-сосудистой системы. В обзоре L.F. Gomez-Arango et al. представлены данные о механизмах влияния микробиоты кишечника на артериальное давление. Бактерии, принадлежащие к родам *Streptococcus*, *Escherichia*, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, могут синтезировать нейротрансмиттеры. Изменения состава и функциональной активности кишечной микробиоты могут выступать патологическими факторами развития артериальной гипертензии. Это подтверждают данные о зависимости между продукцией КЖК и уровнем артериального давления [6, 50–52].

Основные продуценты бутирата в кишечнике человека принадлежат к типу *Firmicutes* (*Coprococci*, *Eubacterium*, *Roseburia* и *Faecalibacterium*). Бактерии, продуцирующие КЖК, могут влиять на артериальное давление опосредованно через ингибитор активатора плазминогена-1 (РАИ-1). Установлено, что бутират увеличивает содержание мРНК РАИ-1 в культивируемых гепатоцитах [53].

В эксперименте было показано, что в микробиоте кишечника крыс с гипертонической болезнью содержится меньше бифидобактерий и меньше видов бактерий, продуцирующих КЖК. Лечение миноциклином (группа тетрациклинов) увеличивало количество бактерий, продуцирующих КЖК, и в то же время снижало артериальное давление. Результаты исследования подтверждают необходимость дальнейшего изучения аллельных вариантов рецепторов КЖК в качестве генов-кандидатов для взаимодействий между хозяином и микробиотой, способствующих повышению чувствительности к соли и развитию гипертензии.

L.F. Gomez-Arango et al. [6] подтвердили, что систолическое артериальное давление отрицательно коррелирует с обилием продуцентов бутирата *Odoribacter* и *Clostridiaceae* у беременных с избыточной массой тела и ожирением при сроке беременности 16 нед. Результаты этого исследования позволяют предположить, что экспрессия гена бутираткиназы *Odoribacteraceae* и *Clostridiaceae* у беременных при сроке гестации 16 нед. связана со снижением артериального давления. Неясно, какой путь выработки бутирата в основном использует кишечная микробиота, но, согласно исследованиям, бутираткиназа присутствует в большинстве кишечных экосистем. При пероральном приеме

бутирата снижалась концентрация интерлейкина-1 и TNF $\alpha$  в ответ на диету с высоким содержанием жиров у мышей. Следовательно, снижение уровня бутирата может способствовать повышению артериального давления у беременных.

По данным исследования, проведенного в группе женщин с осложненным течением беременности, отмечены изменения в богатстве, разнообразии и структуре кишечной микробиоты у женщин с преэклампсией. Уменьшение количества *Ruminococcus*, *Clostridiales* и повышение уровня гамма-протеобактерий и энтеробактерий наблюдалось у женщин с преэклампсией по сравнению со здоровыми беременными [54–57].

J. Liu et al. исследовали кишечную микробиоту у женщин с преэклампсией и выявили уменьшение содержания пробиотических бактерий *Coprococcus catus* и увеличение *Clostridium perfringens* и *Bulleidia moorei* (патогенные бактерии) [54].

В другом исследовании отмечено увеличение количества *Blautia*, *Ruminococcus*, *Bilophila* и *Fusobacterium*, а также снижение *Faecalibacterium*, *Gemmiger*, популяции *Akkermansia*, *Dialister* и *Methanobrevibacter* в образцах, взятых до родов у женщины с преэклампсией по сравнению с контрольной группой. Кроме того, исследователи сообщили, что уровни печеночных ферментов и артериальное давление у беременных положительно коррелировали с содержанием *Anaerococcus*, *Ruminococcus* и *Oribacterium*. Отмечена отрицательная корреляция между уровнем ЛПС в материнской крови и содержанием *Akkermansia*, тогда как уровень IL-6 положительно коррелировал с концентрацией *Oribacterium* и *Bilophila* [58].

Возможность изменения кишечной микробиоты путем диетических вмешательств во время беременности вызывает все больший интерес, учитывая потенциальное воздействие на здоровье матери и новорожденного. На сегодняшний день представлено недостаточно данных о связи между составом диеты, состоянием кишечной микробиоты при беременности, осложненной ГСД. С помощью диеты можно в короткие сроки изменить состав микробиоты [59, 60]. Исторически основным принципом диеты при ГСД является ограничение легкоусвояемых углеводов, потому что это приводит к снижению уровня глюкозы в крови после приема пищи, что нивелирует влияние гипергликемии на плод и снижает

риск развития макросомии [61]. Однако в работе T. Korem et al. (2017) продемонстрирована высокая межличностная вариабельность постпрандиальной гликемии, что было ранее подтверждено в работах D. Zeevi et al. (2015) [62, 63]. Недавние исследования позволяют предположить, что существуют значительные различия между индивидуальными реакциями на определенные макронутриенты и что источником этих различий могут быть генетические, эпигенетические и микробные воздействия. В литературе широко обсуждается необходимость персонализированного подхода к диете у пациентов с нарушением углеводного обмена. Метаболический ответ на различные продукты питания, основанный на индивидуальном составе кишечной микробиоты, является одной из новых и важных тем, представляющих интерес в области персонализированного питания [64, 65].

Прием пробиотиков — один из возможных путей изменения состава и функции кишечного микробиома. По данным недавнего рандомизированного контролируемого исследования пробиотического вмешательства у женщин с нормальным весом во время беременности при комбинированном подходе к диете и приему пробиотиков частота ГСД снизилась с 34 до 13 % [66].

Подтверждено снижение частоты случаев преэклампсии у беременных, принимавших пробиотики. Авторы предположили, что артериальное давление нормализовалось за счет высвобождения пептидов, ингибирующих ангиотензин-превращающий фермент и уменьшающих выработку провоспалительных цитокинов [67–69].

Многие исследователи подчеркивают необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований для подтверждения или опровержения эффективности использования пробиотиков с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ГСД.

Ряд исследований в настоящее время доказали положительный метаболический эффект диеты, основанной на характеристиках кишечной микробиоты пациентов. Эти данные важны и свидетельствуют о том, что необходимо придерживаться индивидуального подхода к питанию беременных с метаболическими нарушениями. Потенциальное влияние модификации образа жизни, определенных диетических вмешательств на состав и функцию микробиоты

кишечника вызывает значительный интерес с точки зрения поиска оптимальной стратегии профилактики и лечения ГСД.

## Заключение

Представленные в обзоре данные позволяют утверждать, что кишечная микробиота существенно влияет на метаболические процессы в организме беременной, определяет ее течение и исходы. Любые изменения структуры и состава материнской микробиоты могут быть факторами риска развития гестационного сахарного диабета и таких осложнений беременности, как преэклампсия, гипертензивные нарушения. Совершенствование методов диагностики видового состава и функционального состояния микробиоты, разработка персональных диетических рекомендаций могут быть эффективным резервом терапии осложнений беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом. Исходя из этого все авторы сходятся во мнении о необходимости проведения исследований, расширяющих представления о связи различных нарушений микробиоты кишечника с развитием заболеваний, которые включены в перечень пандемий современности, — гестационного сахарного диабета, ожирения, гипертензивных нарушений.

## Дополнительная информация

Обзор подготовлен в рамках темы ФНИ 2019/2021 «Разработка рациональной стратегии ведения преконцепционного, гестационного и постнатального периодов, а также модели прогнозирования и профилактики перинатальных осложнений для обеспечения безопасного родоразрешения в группах повышенного риска». Номер государственной регистрации АААА-А19-119030490046-1.

## Литература

1. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526-528. <https://doi.org/10.2337/dc11-1641>.
2. Schneider S, Hoefft B, Freerksen N, et al. Neonatal complications and risk factors among women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gyn Scan*. 2011;90(3):233-237. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2010.01040.x>.
3. Айламазян Э.К., Абашова Е.И., Аржанова О.Н., и др. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины / под ред. Э.К. Айламазяна. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. —

- 432 с. [Aylamazyan EK, Abashova EI, Arzhanova ON, et al. Sakharnyy diabetes i reproduktivnaya sistema zhenshchiny. Ed. by E.K. Aylamazyan. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 432 p. (In Russ.)]
4. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: An underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089-1094. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3931-6>.
  5. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>.
  6. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. *Diabetes*. 2016;65(8):2214-2223. <https://doi.org/10.2337/db16-0278>.
  7. Nguyen TH, Yang JW, Mahone M, Godbout A. Are there benefits for gestational diabetes mellitus in treating lower levels of hyperglycemia than standard recommendations? *Can J Diabetes*. 2016;40(6):548-554. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2016.05.009>.
  8. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S137-S143. <https://doi.org/10.2337/dc18-S013>.
  9. Wong VW, Jalaludin B. Gestational diabetes mellitus: Who requires insulin therapy? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51(5):432-436. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01329.x>.
  10. Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: Their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):461-468. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318284abb5>.
  11. Ситкин С.И., Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 5. – С. 396–425. [Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of clinical medicine*. 2018;46(5):396-425. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425>.
  12. Scheithauer TP, Dallinga-Thie GM, de Vos WM, et al. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Mol Metab*. 2016;5(9):759-770. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.002>.
  13. Nastasi C, Candela M, Bonefeld CM, et al. The effect of short-chain fatty acids on human monocyte-derived dendritic cells. *Sci Rep*. 2015;5:16148. <https://doi.org/10.1038/srep16148>.
  14. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577-591. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>.
  15. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221-1238. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>.
  16. Metzler-Zebeli BU, Newman MA, Ladinig A, et al. Transglycosylated starch accelerated intestinal transit and enhanced bacterial fermentation in the large intestine using a pig model. *Br J Nutr*. 2019;122(1):1-13. <https://doi.org/10.1017/S0007114519000849>.
  17. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans. *Endocr Rev*. 2018;39(2):133-153. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00192>.
  18. Sircana A, Framarin L, Leone N, et al. Altered gut microbiota in Type 2 diabetes: Just a coincidence? *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):98. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1057-6>.
  19. Chriett S, Zerzaihi O, Vidal H, et al. The histone deacetylase inhibitor sodium butyrate improves insulin signaling in palmitate-induced insulin resistance in L6 rat muscle cells through epigenetically-mediated up-regulation of Irs1. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;439:224-232. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.09.006>.
  20. Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: Experimental evidence for therapeutic intervention. *Epigenomics*. 2015;7(4):669-680. <https://doi.org/10.2217/epi.15.20>.
  21. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>.
  22. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9066-9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
  23. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut*. 2014;63(9):1513-1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>.
  24. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(3):829-851. <https://doi.org/10.3390/nu5030829>.
  25. Романцова Т.И., Дедов И.И., Кузнецов И.С. Эндоканнабиноидная система: структура и потенциальные возможности в регуляции массы тела // Ожирение и метаболизм. – 2006. – Т. 3. – № 4. – С. 2–11. [Romantsova TI, Dedov II, Kuznetsov IS. Endokannabinoidnaya sistema: struktura i potentsial'nye vozmozhnosti v regulyatsii massy tela. *Obesity and metabolism*. 2006;3(4):2-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5138>.
  26. Gregor MF, Hotamistigli GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Ann Rev Immunol*. 2011;29:415-445. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>.



27. Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R, et al. Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Ann Med*. 2013;45(3):242-253. <https://doi.org/10.3109/07853890.2012.705015>.
28. Williamson RT, Lond MD. On treatment of glycosia and diabetes mellitus with sodium salicylate. *Brit Med J*. 1901;1(2100):760-762. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.2100.760>.
29. Van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of host metabolism and appetite. *J Nutr*. 2017;147(5):727-745. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240481>.
30. Ding S, Chi MM, Scull BP, et al. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One*. 2010;5(8):e12191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012191>.
31. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res*. 2009;50(1):90-97. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800156-JLR200>.
32. Wen L, Duffy A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and Type 2 diabetes. *J Nutr*. 2017;147(7):1468S-1475S. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240754>.
33. Crusell M, Hansen TH, Nielsen T, 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. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0472-x>.
34. Ma S, You Y, Huang L, et al. Alterations in gut microbiota of gestational diabetes patients during the first trimester of pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:58. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00058>.
35. Gohir W, Whelan FJ, Surette MG, et al. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptional diet. *Gut Microbes*. 2015;6(5):310-320. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1086056>.
36. 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>.
37. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr*. 2010;104(1):83-92. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000176>.
38. Stanislavski MA, Dabelea D, Wagner BD, et al. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome*. 2017;5(1):113. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0332-0>.
39. Wang J, Zheng JM, Shi W, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*. 2018;67(9):1614-1625. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-315988>.
40. Ferrocino I, Ponzio V, Gambino R, et al. Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *Sci Rep*. 2018;8(1):12216. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30735-9>.
41. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(35):11060-11065. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502875112>.
42. Ye G, Zhang L, Wang M, 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. <https://doi.org/10.1155/2019/6081248>.
43. Kameyama K, Itoh K. Intestinal colonization by a Lachnospiraceae bacterium contributes to the development of diabetes in obese mice. *Microbes Environ*. 2014;29(4):427-430. <https://doi.org/10.1264/jsme2.me14054>.
44. Obeid R, Awwad HM, Rabagny Y, et al. Plasma trimethylamine N-oxide concentration is associated with choline, phospholipids, and methyl metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):703-711. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.121269>.
45. Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, et al. Diabetes is associated with higher trimethylamine N-oxide plasma levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(4):251-256. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569330>.
46. Li P, Zhong C, Li S, et al. Plasma concentration of trimethylamine-N-oxide and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(3):603-610. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy116>.
47. Huo X, Li J, Cao YF, et al. Trimethylamine N-Oxide metabolites in early pregnancy and risk of gestational diabetes: A nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5529-5539. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00710>.
48. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: Risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):639-649. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.96>.
49. Carr DB, Newton KM, Utzschneider KM, et al. Gestational diabetes or lesser degrees of glucose intolerance and risk of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(2):153-163. <https://doi.org/10.3109/10641950903115012>.
50. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*. 2011;33(8):574-581. <https://doi.org/10.1002/bies.201100024>.
51. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front Microbiol*. 2014;5:146. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00146>.
52. Mell B, Jala VR, Mathew AV, et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics*. 2015;47:187-197. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00136.2014>.

53. Smith TJ, Piscatelli JJ, Andersen V, et al. *n*-Butyrate induces plasminogen activator inhibitor type 1 messenger RNA in cultured Hep G2 cells. *Hepatology*. 1996;23(4):866-871. <https://doi.org/10.1002/hep.510230430>.
54. Liu J, Yang H, Yin Z, 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):713-719. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2853-z>.
55. Wang J, Gu X, Yang J, et al. Gut microbiota dysbiosis and increased plasma LPS and TMAO levels in patients with preeclampsia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:409. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00409>.
56. Dunn AB, Hanson L, Vande Vusse L, Leslie S. Through the microbial looking glass: premature labor, preeclampsia, and gestational diabetes: A scoping review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2019;33(1):35-51. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000375>.
57. Chen X, Li P, Liu M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut*. 2020;69(3):513-522. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319101>.
58. Lv LJ, Li SH, Li SC, et al. Early-Onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:224. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00224>.
59. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>.
60. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, et al. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):52-60. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.020>.
61. Hernandez TL, Anderson MA, Chartier-Logan C, et al. Strategies in the Nutritional Management of Gestational Diabetes. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(4):803-815. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3182a8e0e5>.
62. Korem T, Zeevi D, Zmora N, et al. Bread affects clinical parameters and induces gut microbiome-associated personal glycemic responses. *Cell Metab*. 2017;25:1243-1253. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.002>.
63. Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*. 2015;163(5):1079-1795. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>.
64. Bashiardes S, Godneva A, Elinav E, Segal E. Towards utilization of the human genome and microbiome for personalized nutrition. *Curr Opin Biotechnol*. 2018;51:57-63. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.11.013>.
65. Zmora N, Zeevi D, Korem T, et al. Taking it personally: Personalized utilization of the human microbiome in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2016;19(1):12-20. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.016>.
66. Nitert MD, Barrett HL, Foxcroft K, et al. SPRING: An RCT study of probiotics in the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:50. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-50>.
67. Brantsaeter AL, Myhre R, Haugen M, et al. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2011;174(7):807-815. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr168>.
68. Lye HS, Kuan CY, Ewe JA, et al. The improvement of hypertension by probiotics: Effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. *Int J Mol Sci*. 2009;10(9):3755-3775. <https://doi.org/10.3390/ijms10093755>.
69. Homayouni A, Bagheri N, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus (GDM) and probiotics: Mechanism of action: A review. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(6):538-545. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190712193828>.

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

Татьяна Александровна Зинина — врач — акушер-гинеколог. СПбГБУЗ «Женская консультация № 22», Санкт-Петербург. **E-mail:** zininat@mail.ru.

Алена Викторовна Тиселько — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>. SPIN-код: 5644-9891. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-код: 3686-3605. Researcher ID: P-2183-2014. Scopus Author ID: 7801562649. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Tatyana A. Zinina — MD. Women's Consultation No. 22, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** zininat@mail.ru.

Alyona V. Tiselko — MD, PhD, DSci (Medicine), Leading Researcher. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>. SPIN-code: 5644-9891. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.

Maria I. Yarmolinskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-code: 3686-3605. Researcher ID: P-2183-2014. Scopus Author ID: 7801562649. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.