

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD643298>

EDN: SYRKZR



Особенности вагинальной микробиоты в I триместре беременности и процессы плацентогенеза

В.В. Барина¹, И.О. Буштырева¹, Д.О. Иванов², М.А. Барыкина³¹ Клиника профессора Буштыревой, Ростов-на-Дону, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;³ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Одними из основных причин перинатальных и материнских заболеваемости и смертности в мире являются задержка роста плода и преэклампсия. В основе патогенеза этих состояний лежит плацентарная недостаточность. **Цель** — изучить влияние микробиоты влагалища в I триместре беременности на формирование хориона и на риски развития плацентарной недостаточности.

Материалы и методы. У пациенток безотягощенного акушерско-гинекологического и соматического анамнеза оценены уровни плацентарных белков [хорионического гонадотропина человека и связанного с беременностью плазменного белка А (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)], значения multiple of the median (MoM) для этих уровней и характер вагинальной микробиоты в I триместре беременности с помощью метода полимеразной цепной реакции.

Результаты. 396 пациенток разделены на две группы: в 1a группу вошли беременные с MoM PAPP-A <0,5 (n=82), в 1b группу — пациентки с MoM PAPP-A ≥0,5 (n=314). Эти же пациентки разделены на две другие группы в зависимости от MoM хорионического гонадотропина человека: в 2a группу вошли пациентки с уровнем <0,5 (n=33), в 2b — с уровнем ≥0,5 (n=363). В 1b группе абсолютный и условный нормоценоз встречались статистически значимо чаще, а умеренный смешанный, выраженный анаэробный и выраженный смешанный дисбиоз — статистически значимо реже, чем в 1a группе. В зависимости от уровня MoM хорионического гонадотропина человека в 2b группе выраженный аэробный и выраженный анаэробный дисбиоз встречались статистически значимо реже, чем в 2a группе. В 1a группе количество *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. было статистически значимо выше, чем у пациенток в 1b группе. В зависимости от уровня MoM хорионического гонадотропина человека различий по количеству микроорганизмов в составе влагалищной микробиоты не было. Методом «деревья решений» выявлено, что прогнозировать MoM PAPP-A <0,5 следует, если концентрации условно-патогенных микроорганизмов при полимеразной цепной реакции в вагинальном микробиоме составляют: *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. >10^{3,85}, *Staphylococcus* spp. >10^{3,45}, *Peptostreptococcus* spp. ≤10^{4,85}, *Candida* spp. ≤10^{3,9} и *Staphylococcus* spp. ≤10^{3,95}, *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. >10^{3,85}, *Staphylococcus* spp. >10^{3,45} и *Peptostreptococcus* spp. >10^{4,85}. В представленных неравенствах отражены абсолютные значения копий ДНК микроорганизмов в форме десятичных логарифмов (геном-эквивалентов на миллилитр).

Заключение. У пациенток с пониженным уровнем плацентарных белков, по данным первого пренатального скрининга, вагинальная микробиота отличается более высоким количеством условно-патогенных микроорганизмов, чем у женщин с нормальными значениями плацентарных белков. Своевременная коррекция микробиоты влагалища на прегравидарном этапе и на ранних сроках беременности может стать важным источником профилактики плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: микробиота влагалища; преэклампсия; задержка роста плода; плацентарные белки; связанный с беременностью плазменный белок А; PAPP-A; хорионический гонадотропин человека; плацентарная недостаточность.

Как цитировать

Барина В.В., Буштырева И.О., Иванов Д.О., Барыкина М.А. Особенности вагинальной микробиоты в I триместре беременности и процессы плацентогенеза // Журнал акушерства и женских болезней. 2025. Т. 74. № 3. С. 5–16. DOI: 10.17816/JOWD643298 EDN: SYRKZR

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD643298>

EDN: SYRKZR

Characteristics of Vaginal Microbiota in the First Trimester of Pregnancy and Placental Development

Victoria V. Barinova¹, Irina O. Bushtyreva¹, Dmitry O. Ivanov², Maria A. Barykina³¹ Professor Bushtyreva Clinic, Rostov-on-Don, Russia;² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;³ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Fetal growth restriction and preeclampsia are some of the main causes of perinatal and maternal morbidity and mortality all over the world. Placental insufficiency underlies the pathogenesis of these conditions.

AIM: The aim of this study was to investigate the effect of vaginal microbiota in the first trimester of pregnancy on the formation of the chorion and the risks of placental insufficiency.

METHODS: The study included 396 patients without a burdened obstetric-gynecological anamnesis and extragenital pathology. Using polymerase chain reaction diagnostics, we assessed the levels of placental proteins [human chorionic gonadotropin (hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)] in the first prenatal screening, multiples of the median (MoM) for these levels, and the vaginal microbiota in the first trimester of pregnancy.

RESULTS: The patients were divided into two groups: group 1a included pregnant women with PAPP-A levels <0.5 MoM ($n = 82$) and group 2a consisted of patients with PAPP-A levels ≥ 0.5 MoM ($n = 314$). The same patients were divided into two other groups depending on the MoM for hCG levels: group 2a included patients with hCG levels <0.5 MoM ($n = 33$) and group 2b consisted of patients with hCG levels ≥ 0.5 MoM ($n = 363$). In group 1b, normal microbiota and conditionally normal microbiota were more common, whereas moderate mixed dysbiosis, severe anaerobic dysbiosis, and severe mixed dysbiosis were less common than in group 1a. Depending on the MoM for hCG levels, in group 2b, severe aerobic dysbiosis and severe anaerobic dysbiosis were less common than in group 2a. In group 1a, the number of *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. was higher than in patients in group 1b. We found no differences in the number of microorganisms in the vaginal microbiota depending on the MoM for hCG levels. The decision tree method revealed that if the concentrations of opportunistic microorganisms in the vaginal microbiome are as follows: *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. $> 10^{3.85}$, *Staphylococcus* spp. $> 10^{3.45}$, *Peptostreptococcus* spp. $\leq 10^{4.85}$, *Candida* spp. $\leq 10^{3.9}$, and *Staphylococcus* spp. $\leq 10^{3.95}$; as well as *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. $> 10^{3.85}$, *Staphylococcus* spp. $> 10^{3.45}$, and *Peptostreptococcus* spp. $> 10^{4.85}$, then the PAPP-A levels may be predicted to be <0.5 MoM. The presented inequalities reflect the absolute values of DNA copies of microorganisms in the form of decimal logarithms (genome equivalents per milliliter).

CONCLUSION: In patients with reduced levels of placental proteins, according to the first prenatal screening, the vaginal microbiota is characterized by higher numbers of opportunistic microorganisms compared to patients with normal values of placental proteins. Timely correction of the vaginal microbiota at the pregravid stage and in early pregnancy can be an important source of prevention of placental insufficiency.

Keywords: vaginal microbiota; preeclampsia; fetal growth restriction; placental proteins; pregnancy-associated plasma protein A; PAPP-A; human chorionic gonadotropin; placental insufficiency.

To cite this article

Barinova VV, Bushtyreva IO, Ivanov DO, Barykina MA. Characteristics of Vaginal Microbiota in the First Trimester of Pregnancy and Placental Development. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2025;74(3):5–16. DOI: 10.17816/JOWD643298 EDN: SYRKZR

Submitted: 23.12.2024

Accepted: 28.05.2025

Published online: 25.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Микробиота женской репродуктивной системы существенно влияет на процессы зачатия, вынашивания и рождения потомства, а присутствие ряда патогенных микроорганизмов запускает каскад воспалительных реакций, способных напрямую вызывать развитие акушерских осложнений в любом сроке гестации.

На сегодняшний день существуют ограниченные данные о том, что маточный и влагалищный микробиом могут влиять на исходы беременности. Так, вагинальный и маточный дисбиоз ассоциированы с неблагоприятными исходами криопереноса эмбрионов в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий [1]. Кроме того, показано, что дополнительное вагинальное назначение препаратов с содержанием лактобактерий влияло на состав микробиоты эндометрия и улучшало репродуктивные исходы в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [2]. Это подтверждает, что одним из путей попадания микробиоты влагалища в полость матки является восходящий путь. Перистальтические маточные сокращения способствуют захвату влагалищной микробиоты шейкой матки и попаданию ее в эндометрий. Маточная микробиота, в свою очередь, непосредственно влияет на формирование хориона в I триместре беременности.

Аномалии развития плода, такие как малый вес для гестационного срока и задержка роста (ЗРП), а также гипертензивные расстройства во время беременности, в том числе преэклампсия, являются одними из основных причин перинатальных и материнских заболеваемости и смертности в мире. Эти состояния также способствуют долгосрочным негативным последствиям для матери и плода. Два этих патологических состояния — преэклампсия и ЗРП — зачастую сопровождают друг друга. Классическая парадигма, отводящая ведущую этиологическую и патогенетическую роль плаценте, основана на утверждении, что аномально прогрессирующее сосудистое ремоделирование приводит к эндотелиальной дисфункции и, следовательно, к развитию гипертензии во время беременности, нарушению питания плода и формированию ЗРП [3–8].

Одной из причин ЗРП и развития преэклампсии является снижение перфузии плацентарной крови. Высокое сопротивление кровотока по спиральным артериям приводит к нарушению плацентарной перфузии, что способствует локальной ишемии и нарушению формирования хориона, а в дальнейшем и плаценты. Именно с этим и связаны низкие значения плацентарных белков, определяемые в сыворотке крови в сроки первого пренатального скрининга. Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь между сниженными уровнями плацентарных белков в I триместре беременности, в первую очередь связанного с беременностью плацентарного белка А (PAPP-A), и развитием различных форм плацентарной недостаточности по мере прогрессирования

гестации, включая преэклампсию, ЗРП, мертворождение и различные проявления внутриутробной гипоксии.

По данным литературы, низкие значения multiple of the median (MoM) PAPP-A считают ассоциированными с высокими рисками плацентарной недостаточности, в первую очередь с ЗРП [9]. Снижение MoM PAPP-A до уровня менее 10-го перцентиля эквивалентно значению 0,5 MoM PAPP-A и ниже, а снижение MoM PAPP-A до уровня менее 5-го перцентиля — 0,4 MoM.

Низкие (<0,5–0,4) MoM хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) считают ассоциированными с более высокой частотой рождения ребенка с массой тела ниже 5-го или 10-го перцентиля [10, 11] и выкидышем [12]. Чрезвычайно низкие уровни (<1-го перцентиля или <0,25 MoM) были связаны с повышенным риском спонтанной потери беременности до 24 нед. [11, 12].

R. Allen и J. Aquilina в 2018 г. провели перспективное исследование для оценки точности измерения сывороточных биомаркеров в I триместре в прогнозировании неблагоприятных исходов беременности, таких как преэклампсия и ЗРП. В исследовании приняли участие 1045 женщин. Оценивали такие биомаркеры, как PAPP-A, ХГЧ, плацентарный фактор роста (PlGF) и альфа-фетопротеин. Результаты показали, что низкие уровни PlGF и PAPP-A были значительно связаны с риском формирования ЗРП. Биомаркеры альфа-фетопротеин и ХГЧ не были ассоциированы с ЗРП и формированием преэклампсии [13].

S. Genc и соавт. в 2022 г. также исследовали взаимосвязь между низкими значениями материнских биомаркеров в I триместре и неблагоприятными исходами беременности. Рождение малого к сроку гестации плода было ассоциировано с низкими значениями PAPP-A (менее 5-го перцентиля, >0,37 MoM), а для значения MoM ХГЧ менее 5-го перцентиля были характерны гестационный сахарный диабет, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды [14].

Множество публикаций посвящены роли вагинальной микробиоты в генезе преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек, однако данные о влиянии микрофлоры влагалища на характер плацентации ограничены. При этом очевидна взаимосвязь вирусов и плацентарной недостаточности: четко показана роль вируса Зика, передаваемого половым путем, в генезе ЗРП и нарушения формирования плаценты [15]. Однако количество публикаций о влиянии условно-патогенной микрофлоры (УПМ) влагалища на формирование плаценты невелико.

Так, группа китайских ученых в экспериментальной модели на мышах показала, что вульвовагинальный кандидоз, вызванный *Candida albicans*, нарушал формирование трофобласта, что проявлялось гистологически в истончении зоны лабиринта плаценты и спонгиозотрофобласта. Плаценты у мышей, инфицированных *Candida albicans*, были по массе меньше, чем у здоровых мышей, а плоды рождались маловесными [16]. Ограничены данные и о влиянии *Gardnerella vaginalis* на гистологическую структуру

плаценты. Гистологически в плацентах женщин, инфицированных *Gardnerella vaginalis* с клиническими проявлениями, обнаруживали воспалительные изменения, были повышены уровни сосудистого эндотелиального фактора роста и синцитиальных ядерных агрегатов, что является признаком сосудистого ремоделирования в плаценте [17].

Эти данные могут представлять интерес, поскольку формирование хориона в I триместре беременности зависит от исходного состояния эндометрия. Скомпрометированный эндометрий у пациенток с привычным невынашиванием беременности, рецидивирующими дисбиозами влагалища, нарушенной микробиотой других локусов женского организма (кишечника, ротовой полости и др.) на фоне ожирения, диабета и других метаболических заболеваний, становится причиной нарушения формирования хориона и в дальнейшем плаценты, способствуя развитию плацентарной недостаточности. Микробиота эндометрия, в свою очередь, во многом формируется за счет микробиоты влагалища восходящим путем. В связи с этим представляет интерес наличие или отсутствие взаимосвязи между нарушенной микробиотой влагалища на прегравидарном этапе и на ранних сроках беременности в I триместре с дефектами формирования хориона и плаценты, что косвенно можно оценить по уровню сывороточных маркеров в I триместре, то есть в сроки первого пренатального скрининга.

Цель — оценить влияние микробиоты влагалища в I триместре беременности на формирование хориона и на последующие риски развития плацентарной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки вклада микробиоты влагалища в характер формирования хориона и в последующем плаценте, оценены уровни плацентарных белков (ХГЧ и РАРР-А) в сроки первого пренатального скрининга (в 11⁺⁰–13⁺⁶ нед. гестации) и характер вагинальной микробиоты в I триместре. В пилотное одноцентровое ретроспективное поперечное исследование случай–контроль включены пациентки без отягощенного акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, наблюдавшиеся и родоразрешенные в условиях ООО «Клиника профессора Буштыревой» (г. Ростов-на-Дону). Выборку пациентов формировали согласно критериям STROBE, способ формирования выборки — неслучайный стратифицированный сплошной отбор. Критерии, использованные для стратификации, — МоМ ХГЧ и МоМ РАРР-А

Критерии включения: возраст 18–40 лет, неосложненное течение I триместра беременности. Критерии невключения: бесплодие, невынашивание беременности, хирургические аборт, внутриматочные вмешательства, аномалии развития женской репродуктивной системы в анамнезе, ожирение, сахарный диабет 1-го или 2-го типа, выявленные на прегравидарном этапе,

а также гестационный сахарный диабет, диагностированный в I триместре. Критерии исключения: отказ беременной от участия в исследовании на любом этапе, прерывание беременности в сроке до 22 нед.

Каждой пациентке в сроке беременности 11⁺⁰–13⁺⁶ нед. проводили первый пренатальный скрининг: исследование уровней свободной бета-субъединицы ХГЧ и РАРР-А в сыворотке крови с помощью электрохемилюминесцентного анализа и ультразвуковое скрининговое исследование антенатального развития плода для выявления хромосомных аномалий, пороков развития, рисков ЗРП, преждевременных родов, формирования преэклампсии. Затем использовали программное обеспечение Astraia (Astraia software GmbH, Германия) для комплексного расчета индивидуальных рисков. Одновременно получали биологический материал из влагалища стерильным зондом методом соскоба с задней или боковой стенки влагалища для выполнения теста Фемофлор-16 (ООО «ДНК-Технологии», Россия). Этот тест представляет собой расширенное молекулярно-биологическое исследование качественного и количественного состава микрофлоры мочеполовых путей у женщин, включая оценку общей бактериальной массы, состояния нормофлоры и определение широкого спектра клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов: *Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp., *Leptotrihia* spp., *Fusobacterium* spp., *Veilonella* spp., *Megasphaera* spp., *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum* и *parvum*), *Candida* spp., *Mycoplasma genitalium*. Зонд помещали в пробирку Эппендорфа со специальной транспортной средой и отправляли для дальнейшего исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). По соотношению уровней лактобактерий и УПМ (аэробной и анаэробной) выделяли:

- абсолютный нормоценоз (>80% лактобактерии, <104 УПМ);
- условный нормоценоз (>80% лактобактерии, >104 УПМ);
- умеренный аэробный дисбиоз (лактобактерии 20–80%, >10% аэробов, <10% анаэробов);
- умеренный анаэробный дисбиоз (лактобактерии 20–80%, <10% аэробов, >10% анаэробов);
- умеренный смешанный дисбиоз (лактобактерии 20–80%, >10% аэробов, >10% анаэробов);
- выраженный аэробный дисбиоз (лактобактерии <20%, >10% аэробов, <10% анаэробов);
- выраженный анаэробный дисбиоз (лактобактерии <20%, <10% аэробов, >10% анаэробов);
- выраженный смешанный дисбиоз (лактобактерии <20%, >10% аэробов, >10% анаэробов).

Кроме того, для сравнения использовали числовые данные в виде абсолютного числа копий ДНК микроорга-

низмов. Результаты теста представлены в таблицах в виде качественных заключений, а также логарифмических шкал в случаях широкого диапазона разброса данных и больших величин.

Статистическая обработка данных

Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы и межквартильного размаха. Статистическая значимость результатов рассчитана при доверительной вероятности 95%. Для сравнения групп по количественному признаку использовали критерий Манна–Уитни. Различия признавали значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Кроме того, проведен корреляционный анализ по Спирмену.

Для статистической обработки данных использовали алгоритм «дерева решений» или «дерева классификации». Его применяют в статистике для анализа данных и предсказательной аналитики. Он представляет собой древовидные структуры с перечнем решающих правил вида «если..., то...». Кроме того, использован ROC-анализ, дающий дополнительные инструменты для изучения построенных моделей и их верификации. Для количественной интерпретации данных рассчитывали площадь под ROC-кривой — площадь, ограниченную ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций.

Обработка исходных признаков осуществлена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 14.0.0.15 (Statsoft, США), Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США), IBM SPSS 27.0.0.1 (SPSS Inc., США). Для нахождения решающих правил в пакете SPSS применен инструмент Decision Tree (дерева решений) с кросс-проверкой. Для снижения размерности исходных параметров использован модуль «Скрининг предикторов» пакета Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 396 пациенток. Все пациентки разделены на две группы: в 1а группу вошли беременные с МоМ PAPP-A, по данным первого пренатального

скрининга в сроке 11^{+0} – 13^{+6} нед., $<0,5$ ($n=82$), в 1b группу — пациентки с МоМ PAPP-A $\geq 0,5$ ($n=314$). Кроме того, эти же пациентки разделены еще на две группы в зависимости от МоМ ХГЧ: в 2а группу вошли женщины с МоМ ХГЧ $<0,5$ ($n=33$), в 2b группу — пациентки с МоМ ХГЧ $\geq 0,5$ ($n=363$). Группы были сопоставимы по возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, паритету беременностей и родов, антропометрическим данным. Исходы беременностей в этих группах в зависимости от уровней PAPP-A и ХГЧ представлены в табл. 1. Раннюю преэклампсию в представленной выборке не наблюдали ни у одной из пациенток. Все преждевременные роды были поздними — после 34 нед. беременности. Статистически значимые отличия выявлены между группами пациенток, разделенных в зависимости от уровня МоМ PAPP-A, по частоте ЗРП, поздней преэклампсии, нарушениям фетоплацентарного кровотока. В группах женщин, разделенных в зависимости от уровня МоМ ХГЧ, статистически значимые отличия зафиксированы только по частоте преждевременных родов.

Анализ и сравнение микробиоты влагалища проводили на основании диагностического ПЦР-теста. Из всех представителей микробиоты влагалища, оцениваемой в этом тесте, из анализа исключены *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma hominis*, поскольку они встречались спорадически во всей выборке пациенток, поэтому не подлежали статистическому анализу.

Оценивали состояние вагинальной микробиоты в обследуемых группах в зависимости от уровня МоМ PAPP-A и ХГЧ (табл. 2). В группе пациенток с МоМ PAPP-A $>0,5$ абсолютный и условный нормоценоз встречались статистически значимо чаще ($p=0,0001$ и $p=0,0037$ соответственно), а умеренный смешанный, выраженный анаэробный и выраженный смешанный дисбиоз — статистически значимо реже ($p=0,0001$, $p=0,0009$ и $p=0,0003$ соответственно). В группе пациенток с МоМ ХГЧ $\geq 0,5$ выраженный аэробный дисбиоз и выраженный анаэробный дисбиоз встречались статистически значимо реже ($p=0,05$ и $p=0,02$ соответственно), чем в группе с МоМ ХГЧ $<0,5$.

Таблица 1. Осложнения беременности у женщин без отягощенного акушерско-гинекологического и соматического анамнеза в зависимости от уровня multiple of the median связанного с беременностью плазменного белка А и хорионического гонадотропина человека в сроке первого пренатального скрининга

Table 1. Pregnancy complications in women without a burdened obstetric-gynecological anamnesis and extragenital pathology depending on the multiple of the median for pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin levels in the first prenatal screening

Осложнение беременности	Группа 1а ($n=82$), n (%)	Группа 1b ($n=314$), n (%)	Уровень p различий между группами 1а и 1b	Группа 2а ($n=33$), n (%)	Группа 2b ($n=363$), n (%)	Уровень p различий между группами 2а и 2b
Задержка роста плода	48 (58,5)	7 (2,2)	0,001*	4 (12,1)	51 (14)	0,212
Малый к сроку гестации плод	10 (12,2)	25 (8,0)	0,252	3 (9,0)	32 (8,8)	0,192
Поздняя преэклампсия	12 (14,6)	4 (1,3)	0,02*	1 (3,0)	15 (4,1)	0,182
Нарушение фетоплацентарного кровотока, по данным доплерометрии	67 (81,7)	12 (3,8)	0,001*	6 (18,2)	73 (20,1)	0,231
Преждевременные роды	1 (1,2)	7 (2,2)	0,182	7 (21,2)	1 (0,3)	0,03*

Примечание. Критерий Манна–Уитни. * $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Характеристики вагинального биоценоза в I триместре у беременных обследуемых групп**Table 2.** Characteristics of vaginal biocenosis in the first trimester in pregnant women in the study groups

Состояние биоценоза	Группа 1а (n=82), n (%)	Группа 1б (n=314), n (%)	Уровень <i>p</i> различий между группами 1а и 1б	Группа 2а (n=33), n (%)	Группа 2б (n=363), n (%)	Уровень <i>p</i> различий между группами 2а и 2б
Абсолютный нормоценоз	12 (14,6)	143 (45,5)	0,0001*	9 (27,3)	146 (40,2)	0,15
Условный нормоценоз	7 (8,5)	72 (22,9)	0,0037*	6 (18,2)	73 (20,1)	0,79
Умеренный аэробный дисбиоз	6 (7,3)	21 (6,7)	0,85	0 (0,0)	27 (7,4)	0,11
Умеренный анаэробный дисбиоз	10 (12,2)	32 (10,2)	0,601	5 (15,1)	37 (10,2)	0,38
Умеренный смешанный дисбиоз	18 (21,9)	9 (2,9)	0,0001*	2 (6,1)	25 (6,9)	0,86
Выраженный аэробный дисбиоз	4 (4,9)	9 (2,8)	0,34	3 (9,1)	10 (2,8)	0,05*
Выраженный анаэробный дисбиоз	11 (13,4)	12 (3,8)	0,0009*	5 (15,1)	18 (4,9)	0,02*
Выраженный смешанный дисбиоз	14 (17,1)	16 (5,1)	0,0003*	3 (9,1)	27 (7,4)	0,72

Примечание. **p* < 0,05.

Таблица 3. Состав микробиоты влагалища в I триместре у беременных в зависимости от уровня multiple of the median связанного с беременностью плазменного белка А в сроке первого пренатального скрининга**Table 3.** Composition of the vaginal microbiota in the first trimester of pregnancy depending on the multiple of the median for pregnancy-associated plasma protein A in the first prenatal screening

Микроорганизм	Группа 1а	Группа 1б	Значение <i>p</i>
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,6 [6,2; 7,4]	6,4 [6,2; 7,4]	0,722
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	3,8 [3,4; 4,6]	3,6 [3,2; 4,4]	0,183
<i>Streptococcus</i> spp.	3,9 [3,4; 4,8]	3,8 [3,4; 4,8]	0,616
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,7 [3,2; 3,9]	3,4 [3,1; 3,8]	0,024*
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	5,3 [3,9; 6,5]	4,2 [3,5; 5,2]	0,003*
<i>Eubacterium</i> spp.	4,9 [4,0; 6,4]	4,2 [3,6; 5,2]	0,004*
<i>Sneathia</i> spp. / <i>Leptotrichia</i> spp. / <i>Fusobacterium</i> spp.	4,9 [4,0; 6,3]	3,6 [3,2; 4,9]	0,146
<i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veillonella</i> spp. / <i>Dialister</i> spp.	4,5 [3,7; 5,8]	4,1 [3,6; 5,1]	0,029*
<i>Lachnobacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp.	4,3 [3,6; 4,9]	4,2 [3,6; 4,8]	0,923
<i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corynebacterium</i> spp.	4,1 [3,6; 4,7]	3,8 [3,4; 4,5]	0,075
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4,0 [3,5; 5,0]	3,6 [3,3; 4,3]	0,110
<i>Atopobium vaginae</i>	2,5 [1,7; 6,3]	2,3 [1,5; 4,5]	0,260
<i>Candida</i> spp.	3,9 [3,4; 4,8]	4,3 [3,6; 5,1]	0,243
<i>Ureaplasma urealyticum</i> и <i>parvum</i>	4,5 [3,2; 5,5]	4,1 [3,4; 5,0]	0,367

Примечание. Представлены абсолютные значения копий ДНК микроорганизмов в форме десятичных логарифмов (геном-эквивалентов на миллилитр) в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Критерий Манна-Уитни. **p* < 0,05.

Таблица 4. Состав микробиоты влагалища в I триместре у беременных в зависимости от уровня multiple of the median хорионического гонадотропина человека в сроке первого пренатального скрининга**Table 4.** Composition of the vaginal microbiota in the first trimester of pregnancy depending on the multiple of the median for human chorionic gonadotropin in the first prenatal screening

Микроорганизм	Группа 2а	Группа 2б	Значение <i>p</i>
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,5 [6,2; 7,7]	6,4 [6,2; 7,4]	0,422
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	3,9 [3,5; 5,5]	3,6 [3,2; 4,5]	0,141
<i>Streptococcus</i> spp.	4,2 [3,6; 6,3]	3,8 [3,4; 4,6]	0,138
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,6 [3,4; 4,1]	3,4 [3,1; 3,8]	0,110
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	4,5 [3,8; 6,4]	4,5 [3,6; 5,6]	0,512
<i>Eubacterium</i> spp.	4,7 [3,8; 6,3]	4,5 [3,7; 5,5]	0,288
<i>Sneathia</i> spp. / <i>Leptotrichia</i> spp. / <i>Fusobacterium</i> spp.	3,9 [3,2; 5,5]	4,4 [3,3; 5,3]	0,564
<i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veillonella</i> spp. / <i>Dialister</i> spp.	4,4 [3,6; 5,4]	4,3 [3,7; 5,4]	0,994
<i>Lachnobacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp.	4,4 [3,7; 5,1]	4,2 [3,6; 4,9]	0,705
<i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corynebacterium</i> spp.	4,1 [3,7; 4,5]	3,9 [3,4; 4,6]	0,389
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3,6 [3,4; 4,6]	3,8 [3,4; 4,5]	0,592
<i>Atopobium vaginae</i>	3,0 [2,2; 6,8]	2,3 [1,5; 4,5]	0,167
<i>Candida</i> spp.	3,4 [3,4; 4,0]	4,3 [3,6; 5,1]	0,132
<i>Ureaplasma urealyticum</i> и <i>parvum</i>	4,1 [2,9; 5,2]	4,2 [3,4; 5,1]	0,785

Примечание. Представлены абсолютные значения копий ДНК микроорганизмов в форме десятичных логарифмов (геном-эквивалентов на миллилитр) в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Критерий Манна-Уитни.

Абсолютное количество представителей вагинальной микробиоты оценивали по данным ПЦР-теста также в зависимости от уровня МоМ РАРР-А и ХГЧ (табл. 3, 4). В таблицах для удобства указаны абсолютные значения количества микроорганизмов в виде логарифмических шкал, применяемых при широком диапазоне разброса данных и их больших величинах. Обнаружены статистически значимые отличия между группами по количеству *Staphylococcus* spp. (3,7 [3,2; 3,9] при МоМ РАРР-А <0,5 и 3,4 [3,1; 3,8] при МоМ РАРР-А ≥0,5; $p=0,003$), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. (5,3 [3,9; 6,5] в 1а группе и 4,2 [3,5; 5,2] в 1б группе; $p=0,003$), *Eubacterium* spp. (4,9 [4,0; 6,4] в 1а группе и 4,2 [3,6; 5,2] в 1б группе; $p=0,004$) и *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. (4,5 [3,7; 5,8] в 1а группе и 4,1 [3,6; 5,1] в 1б группе, $p=0,029$). Таким образом, количество условно-патогенных микроорганизмов в группе пациенток со значением МоМ РАРР-А <0,5 была статистически значимо выше, чем у женщин с МоМ РАРР-А выше 0,5.

Между группами, выделенными в зависимости от уровня МоМ ХГЧ, статистически значимых различий по количеству микроорганизмов в составе влагалищной микробиоты не было (табл. 4).

Таким образом, можно заключить, что у пациенток с МоМ РАРР-А <0,5 количество *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. была статистически значимо выше, чем у пациенток с МоМ РАРР-А ≥0,5.

Корреляционный анализ не показал статистически значимых корреляций между уровнями МоМ РАРР-А и ХГЧ <0,5 и представителями вагинальной микробиоты в группах.

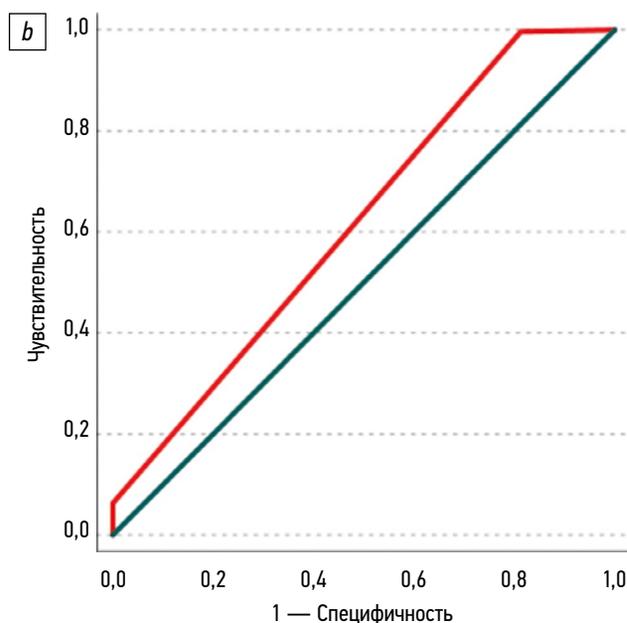
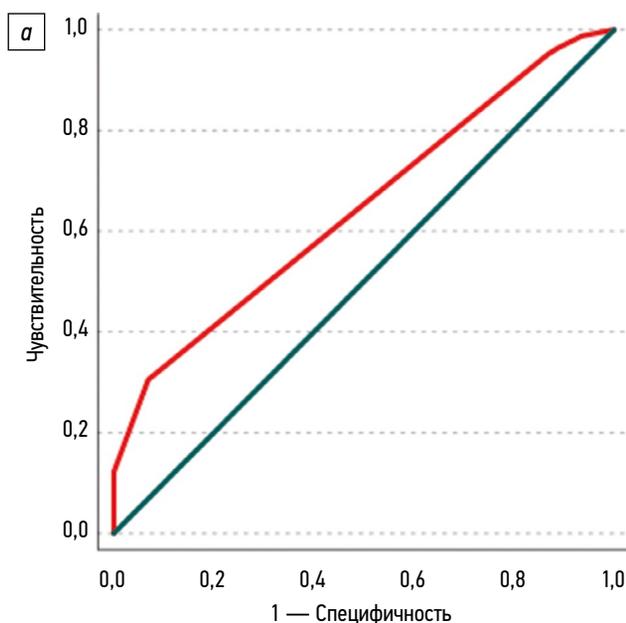


Рис. 2. ROC-кривые для групп 1а (а) и 1б (б).

Fig. 2. ROC curves for groups 1a (a) and 1b (b).

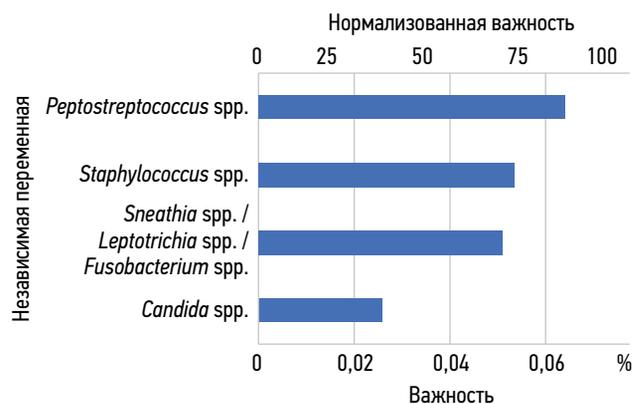


Рис. 1. Нормализованная важность к «дереву решений» для групп пациенток с уровнем multiple of the median связанного с беременностью плазменного белка А <0,5 и ≥0,5.

Fig. 1. Normalized importance on a decision tree for groups of patients with a multiple of the median for pregnancy-associated plasma protein A levels <0.5 and ≥0.5.

«Деревья решений» применяют в статистике для анализа данных и предсказательной аналитики. Они представляют собой древовидные структуры с перечнем решающих правил вида «если..., то...». «Деревья решений» использованы в настоящем исследовании для поиска соотношений микроорганизмов в вагинальном биотопе, позволяющих прогнозировать низкие значения плацентарных белков и, следовательно, риски плацентарной недостаточности.

В структуре наиболее значимых факторов, влияющих на низкие показатели МоМ РАРР-А <0,5, оказались группы бактерий: *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. и *Candida* spp. (рис. 1).

Анализ «деревья решений» показал, что уровень МоМ РАРР-А <0,5 можно прогнозировать, если количество



Рис. 3. Нормализованная важность к «дереву решений» для групп пациенток с уровнем multiple of the median хорионического гонадотропина человека $<0,5$ и $\geq 0,5$.

Fig. 3. Normalized importance on a decision tree for groups of patients with a multiple of the median for human chorionic gonadotropin $<0,5$ and $\geq 0,5$.

условно-патогенных микроорганизмов, по данным используемого теста, в вагинальном микробиоме следующие: по первому правилу — *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. $>10^{3,85}$, *Staphylococcus* spp. $>10^{3,45}$, *Peptostreptococcus* spp. $\leq 10^{4,85}$, *Candida* spp. $\leq 10^{3,9}$ и *Staphylococcus* spp. $\leq 10^{3,95}$; по второму правилу — *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. $>10^{3,85}$, *Staphylococcus* spp. $>10^{3,45}$ и *Peptostreptococcus* spp. $>10^{4,85}$.

В представленных неравенствах отражены абсолютные значения копий ДНК микроорганизмов в форме десятичных логарифмов (геном-эквивалентов на миллилитр). Площадь под ROC-кривой для групп 1a и 1b составила 0,65 (рис. 2), что свидетельствует о том, что представленная модель работает хорошо. Чувствительность метода составила 0,769, специфичность — 0,641. Отношение шансов 5,952 (95% доверительный интервал 2,903–12,206).

Нормализованная важность микроорганизмов для групп 2a и 2b (при разделении пациенток по уровню МоМ ХГЧ) показана на рис. 3.

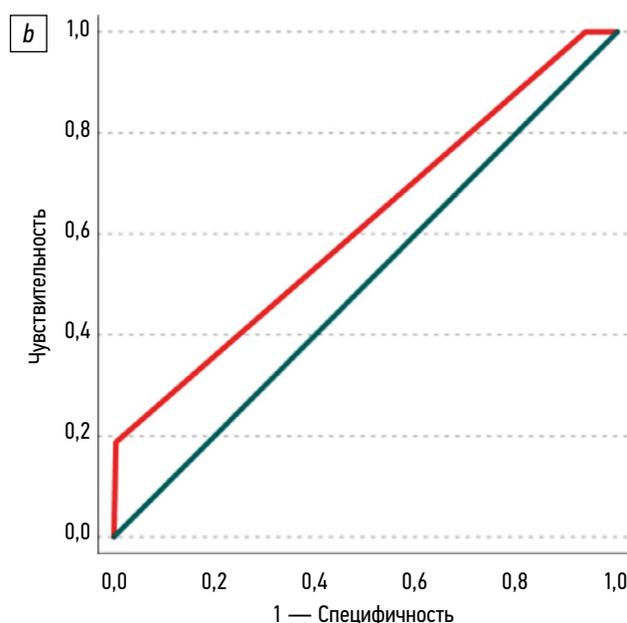
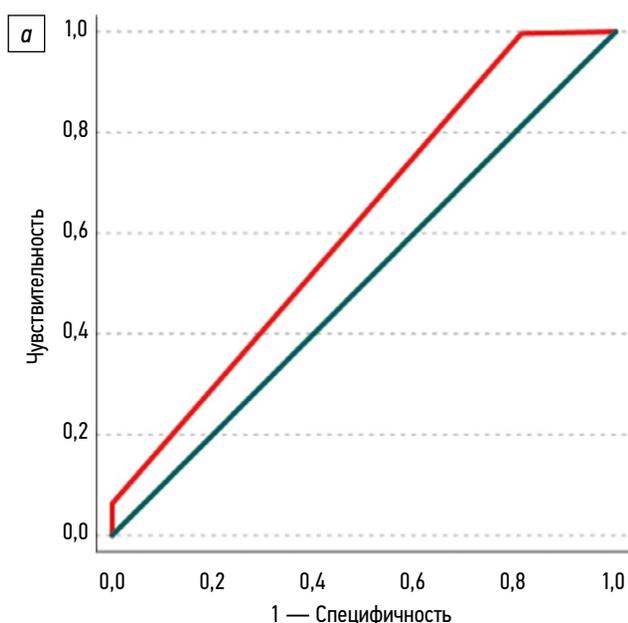


Рис. 4. ROC-кривые для групп 2a (a) и 2b (b).

Fig. 4. ROC curves for groups 2a (a) and 2b (b).

Кроме того, анализ «деревья решений» показал, что уровень МоМ ХГЧ $<0,5$ можно прогнозировать по данным генетической двойки, если количество *Candida* spp. от $>10^{3,25}$ до $\leq 10^{3,55}$, а *Eubacterium* spp. $>10^{4,3}$. Площадь под ROC-кривой для групп 2a и 2b составила 0,62 (рис. 4), что свидетельствует о том, что представленная модель работает хорошо. Чувствительность метода составила 0,907, специфичность — 0,857. Отношение шансов 58,385 (95% доверительный интервал 6,766–503,827).

Таким образом, анализ исходов беременностей в выборке показал, что при уровне МоМ PAPP-A $<0,5$ частота ЗРП, поздней преэклампсии и нарушений фетоплацентарной гемодинамики были статистически значимо выше, чем при МоМ PAPP-A $\geq 0,5$, а частота преждевременных родов была выше в группе пациенток с МоМ ХГЧ $<0,5$. По микробиоте влагалища статистически значимо отличались пациентки с МоМ PAPP-A $<0,5$ и $\geq 0,5$: в группе пациенток с МоМ PAPP-A $\geq 0,5$ абсолютный и условный нормоценоз встречались статистически значимо чаще ($p=0,0001$ и $p=0,0037$ соответственно), а умеренный смешанный, выраженный анаэробный и выраженный смешанный дисбиоз — статистически значимо реже ($p=0,0001$, $p=0,0009$ и $p=0,0003$ соответственно). В группе пациенток с МоМ ХГЧ $\geq 0,5$ выраженный аэробный и выраженный анаэробный дисбиоз встречались статистически значимо реже ($p=0,05$ и $p=0,02$ соответственно). Абсолютное количество условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp.) было статистически значимо выше у женщин с МоМ PAPP-A $<0,5$. Кроме того, по результатам анализа с помощью «деревьев решений» показано, что количество *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp.

$>10^{3,85}$, *Staphylococcus* spp. $>10^{3,45}$, *Peptostreptococcus* spp. $\leq 10^{4,85}$, *Candida* spp. $\leq 10^{3,9}$ и *Staphylococcus* spp. $\leq 10^{3,95}$, *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. $>10^{3,85}$, *Staphylococcus* spp. $>10^{3,45}$ и *Peptostreptococcus* spp. $>10^{4,85}$ позволяет прогнозировать уровень МоМ PAPP-A $<0,5$. При этом уровень в вагинальном микробиоме *Eubacterium* spp. $>10^{4,3}$ и количество *Candida* spp. от $>10^{3,25}$ до $\leq 10^{3,55}$ позволяет прогнозировать уровень МоМ ХГЧ, по данным генетической двойки, $<0,5$, то есть низкие значения уровня плацентарных белков встречаются у пациенток со средним и высоким количеством условно-патогенных микроорганизмов. Вероятно, есть опосредованная связь между состоянием влагалищной микробиоты и процессами плацентогенеза на ранних сроках беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Функциональная система мать–плацента–плод — это временная система в женском организме, появляющаяся в момент имплантации оплодотворенной яйцеклетки и завершающая свое существование после рождения плода и изгнания плаценты. На функционирование этой системы влияют различные регуляторные звенья, включая нервную, эндокринную, иммунную, сердечно-сосудистую системы. Научные данные последних лет, связанные с совершенствованием диагностических методов, расшифровкой генома человека и открытием микробиома человека, все больше указывают на то, что микробиота, населяющая различные биотопы человеческого организма, непосредственно влияет на предрасположенность к тем или иным патологическим состояниям. Так, уже общеизвестно, что высокое разнообразие микробиоты влагалища причастно к преждевременному разрыву плодных оболочек и преждевременным родам, *Helicobacter pylori* является этиологическим фактором развития язвенной болезни желудка и рака, а *Clostridium difficile* — псевдомембранозного колита. Различные нарушения состава микробиоты кишечника характерны для пациентов с ожирением, сахарным диабетом и аллергическими реакциями. Все это наводит на мысль о том, что микробиоту человека вполне можно считать такой же регуляторной системой, как и нервную, эндокринную, сердечно-сосудистую системы.

Место формирования хориона при беременности и будущей плаценты — эндометрий — не является стерильной средой. По каким путям бактерии попадают в полость матки, на сегодняшний день все еще остается дискуссионным вопросом. Основные теории включают восходящий путь из влагалища, гематогенный и лимфогенные пути из кишечника и ротовой полости [15].

Восходящий путь попадания бактерий из влагалища в полости матки считают самым вероятным [18]. В ряде экспериментов показано, что меченые частицы, по размерам идентичные сперматозоидам (микроагрегаты человеческого белка альбумина) попадают в полость матки из влагалища в течение нескольких минут [19].

Перистальтические маточные сокращения, способствующие попаданию сперматозоидов в эндометрий из влагалища, могут также осуществлять механизм обсеменения эндометрия бактериями. Молекулярно-генетические исследования в этой области доказывают наличие резидентной микрофлоры в эндометрии человека и ее потенциальное влияние на репродуктивное здоровье женщин, особенно на процессы имплантации оплодотворенной яйцеклетки, формирование плаценты и исходы беременности [20–34].

Таким образом, микробиота эндометрия, задействованная в процессах имплантации и возникновения хориона и плаценты, формируется в том числе за счет микробиоты влагалища. Представленные в исследовании данные могут подтверждать потенциальную роль вагинальной микробиоты в развитии плаценти-ассоциированных осложнений беременности.

По результатам исследования при анализе исходов беременностей видно, что из оцениваемых в стандартном первом пренатальном скрининге плацентарных белков, низкие уровни PAPP-A приводят к развитию плаценти-ассоциированных осложнений беременности, а именно преэклампсии и ЗРП. В то же время низкие уровни ХГЧ коррелируют с прерыванием беременности — преждевременными родами. Это в целом соответствует общеизвестным научным данным [9–14].

Полученные результаты также свидетельствуют о том, что в группе пациенток с МоМ PAPP-A $\geq 0,5$ абсолютный и условный нормоценоз встречались статистически значимо чаще, а умеренный смешанный, выраженный анаэробный и выраженный смешанный дисбиоз — статистически значимо реже, то есть здоровое состояние вагинальной микробиоты с доминированием лактобактерий ассоциировано с нормальными значениями PAPP-A. У пациенток с низким МоМ ХГЧ также чаще встречался выраженный аэробный и выраженный анаэробный дисбиоз, чем у пациенток с высоким МоМ ХГЧ. Кроме того, у беременных с МоМ PAPP-A $<0,5$ абсолютное количество *Staphylococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. было статистически значимо выше. Другой статистический анализ с помощью «деревьев решений» показал схожие закономерности: количество *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. $>10^{3,85}$, *Staphylococcus* spp. $>10^{3,45}$, *Peptostreptococcus* spp. $\leq 10^{4,85}$, *Candida* spp. $\leq 10^{3,9}$ и *Staphylococcus* spp. $\leq 10^{3,95}$, *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. $>10^{3,85}$, *Staphylococcus* spp. $>10^{3,45}$ и *Peptostreptococcus* spp. $>10^{4,85}$ в вагинальном микробиоме позволяло прогнозировать МоМ PAPP-A $<0,5$. Кроме того, МоМ ХГЧ, по данным генетической двойки, $<0,5$ следует прогнозировать при уровне *Eubacterium* spp. $>10^{4,3}$ и количестве *Candida* spp. от $>10^{3,25}$ до $\leq 10^{3,55}$ в вагинальном микробиоме. Если рассматривать восходящий механизм формирования микробиоты эндометрия за счет микробиоты влагалища как основной, то можно заключить, что дисбиотически измененная

вагинальная микробиота создает условия для нарушения состава микробиоты эндометрия. Дисбиотически измененный эндометрий является основной причиной нарушений имплантации, инвазии трофобласта, вследствие чего формируется плацента с дефицитным кровотоком и развиваются плаценто-ассоциированные осложнения беременности [30]. Прямой корреляционной связи между параметрами вагинальной микробиоты и уровнями плацентарных белков нет, но есть данные о наличии различий вагинальной микробиоты в группах женщин с нормальным и низким уровнями плацентарных белков. С учетом вышеуказанных патогенетических цепочек можно либо предположить опосредованную связь вагинального микробиома и нарушенного плацентогенеза на ранних сроках гестации, либо думать о наличии неких других факторов, влияющих одновременно и на вагинальную микробиоту, и на уровень плацентарных белков.

Современные представления о профилактике плаценто-ассоциированных осложнений беременности включают назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты при высоких рисках развития преэклампсии и ЗРП по результатам первого пренатального скрининга. Если принимать во внимание, помимо всех параметров пренатального скрининга, состояние микробиоты влагалища для программного расчета рисков развития преэклампсии и ЗРП, то, вероятно, точность скрининга можно повысить.

Кроме того, своевременная коррекция дисбиоза влагалища (местная — за счет санации влагалища, а также системная — за счет пробиотических препаратов) на прегравидарном этапе и в первые 12 нед. беременности с учетом представленных результатов исследования может служить фактором профилактики плаценто-ассоциированных нарушений беременности. Для подтверждения этих предположений необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с пониженным уровнем МоМ PAPP-A и ХГЧ, по данным первого пренатального скрининга, вагинальная микробиота отличается наличием дисбиотически измененного вагинального микробиома по сравнению с таковым у пациенток с нормальными значениями плацентарных белков. Вагинальная микробиота на ранних сроках гестации может быть одним из факторов, определяющих нарушения имплантации, процессы инвазии трофобласта и, как следствие, влиять на формирование плаценты с дефицитным кровотоком и развитие больших акушерских синдромов. Реализация этого механизма, вероятно, происходит за счет восходящего пути попадания бактерий из влагалища в полость матки и перистальтических маточных сокращений.

Представленные данные о различии влагалищной микробиоты при уровнях плацентарных белков <0,5

и $\geq 0,5$ МоМ могут быть использованы как прогностические для совершенствования алгоритмов программного расчета в первом пренатальном скрининге. Включение наравне с другими параметрами (уровнем плацентарных белков, копчико-теменным размером, анамнестическими данными, артериальным давлением, массой тела и др.) количества бактерий в микробиоте влагалища, по данным ПЦР-теста (*Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp., *Candida* spp.), потенциально способно увеличить точность расчета рисков плаценто-ассоциированных осложнений беременности.

Кроме того, своевременная ранняя коррекция микробиоты влагалища с учетом выявленных факторов, как местная (за счет вагинальных свечей), так и системная (за счет перорального приема пробиотиков), на прегравидарном этапе и на ранних сроках беременности может потенциально служить важным ресурсом для профилактики плацентарной недостаточности в составе комплексной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.В. Баранова — определение концепции, анализ данных, написание черновика, пересмотр и редактирование рукописи; И.О. Буштырева, Д.О. Иванов — пересмотр и редактирование рукописи; М.А. Барыкина — проведение исследования, анализ данных, написание черновика рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Александру Юрьевичу Ильину — медицинскому статисту, выдающемуся математику — за помощь в обработке данных.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ООО «Клиника Профессора Буштыревой» (протокол № 34 от 20.12.2021). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Исследование и его протокол не регистрировали.

Источники финансирования. Исследование проведено с использованием денежных средств ООО «Клиника Профессора Буштыревой», участвовавшего в организации, планировании и проведении исследования, сборе, хранении, анализе и интерпретации данных, подготовке рукописи и принятии решения о ее публикации, а также в осуществлении надзора за исследованием. Финансирующая организация не устанавливала ограничений на использование данных и распространение результатов исследования.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внутренних рецензента из состава редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: V.V. Barinova: conceptualization, formal analysis, writing—original draft, writing—review & editing; I.O. Bushtyрева, D.O. Ivanov: writing—review & editing; M.A. Barykina: investigation, formal analysis, writing—original draft. All authors approved the version of the manuscript to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of it are appropriately reviewed and resolved.

Acknowledgments: The authors express their gratitude to Aleksandr Yurievich Ilyin, a medical statistician and outstanding mathematician, for his assistance in data processing.

Ethics approval: The study was approved by the local Ethics Committee of Professor Bushtyрева Clinic (Protocol No. 34 dated December 20, 2021). All participants provided written informed consent to participate in the study. The study and its protocol were not registered.

Funding sources: This study was supported by Professor Bushtyрева Clinic, which was involved in study arrangement, design, and conduct; data collection, analysis, and interpretation; manuscript writing and publication decisions, and supervision. The sponsor had no restrictions on the use or dissemination of the study results.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests over the past three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: The authors did not use any previously published information (text, illustrations, or data) in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are included in this article.

Generative AI: No generative AI was used in preparing this article.

Provenance and peer-review: This work was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review involved two internal reviewers.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Su W, Gong C, Zhong H, et al. Vaginal and endometrial microbiome dysbiosis associated with adverse embryo transfer outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024;22(1):111. EDN: UROVDX doi: 10.1186/s12958-024-01274-y
- Wei Q, Chen H, Zou H, et al. Impact of vaginal microecological differences on pregnancy outcomes and endometrial microbiota in frozen embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2024;41(4):929–938. EDN: GGCSZG doi: 10.1007/s10815-024-03066-0
- Zhu J, Zhang J, Syaza Razali N, et al. Mean arterial pressure for predicting preeclampsia in Asian women: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(8):e046161. EDN: WENHZG doi: 10.1136/bmjopen-2020-046161
- Hardee I, Wright L, McCracken C, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies in women with congenital heart disease: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(8):e017834. EDN: NDIFFRB doi: 10.1161/JAHA.120.017834
- Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111334. EDN: FYEEDP doi: 10.1016/j.biopha.2021.111334
- Liu Y, Li N, An H, et al. Impact of gestational hypertension and preeclampsia on low birthweight and small-for-gestational-age infants in China: a large prospective cohort study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(4):835–842. EDN: UECEGBD doi: 10.1111/jch.14176
- Quitterer U, Abdalla S. Pathological AT1R–B2R protein aggregation and preeclampsia. *Cells*. 2021;10(10):2609. EDN: JSNDSP doi: 10.3390/cells10102609
- Kornacki J, Gutaj P, Kalantarova A, et al. Endothelial dysfunction in pregnancy complications. *Biomedicines*. 2021;9(12):1756. EDN: LTHVTE doi: 10.3390/biomedicines9121756
- Turkgeldi, L. S., Turkgeldi, E., Kiyak, H., et al. Abnormal first and second trimester maternal serum marker levels for aneuploidy screening and adverse pregnancy outcomes. *East J Med*. 2021;26(3):418–425. EDN: HSTQKN doi: 10.5505/ejm.2021.77775
- Chaveeva P, Papastefanou I, Dagklis T, et al. External validation and comparison of Fetal Medicine Foundation competing-risks model for small-for-gestational-age neonate in the first trimester: multicenter cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025. doi: 10.1002/uog.29219
- Côté ML, Giguère Y, Forest JC, et al. First-trimester PlGF and PAPP-A and the risk of placenta-mediated complications: PREDICTION prospective study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2025;47(2):102732. EDN: LOVHVQ doi: 10.1016/j.jogc.2024.102732
- Gladstone RA, Snelgrove JW, McLaughlin K, et al. Placental growth factor (PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt1): powerful new tools to guide obstetric and medical care in pregnancy. *Obstet Med*. 2025. doi: 10.1177/1753495X251327462
- Allen R, Aquilina J. Prospective observational study to determine the accuracy of first-trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(21):2789–2806. doi: 10.1080/14767058.2017.1355903
- Genc S, Ozer H, Emeklioglu CN, et al. Relationship between extreme values of first trimester maternal pregnancy associated plasma protein-A, free-β-human chorionic gonadotropin, nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(3):433–440. EDN: GVCQHM doi: 10.1016/j.tjog.2022.02.043
- Yockey LJ, Varela L, Rakib T, et al. Vaginal exposure to zika virus during pregnancy leads to fetal brain infection. *Cell*. 2016;166(5):1247–1256.e4. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.004
- Dong Z, Fan C, Hou W, et al. Vaginal exposure to candida albicans during early gestation results in adverse pregnancy outcomes via inhibiting placental development. *Front Microbiol*. 2022;12:816161. EDN: ZAIJDI doi: 10.3389/fmicb.2021.816161
- Wong YP, Cheah FC, Wong KK, et al. Gardnerella vaginalis infection in pregnancy: Effects on placental development and neonatal outcomes. *Placenta*. 2022;120:79–87. EDN: QVZIRD doi: 10.1016/j.placenta.2022.02.018
- Riganelli L, Iebba V, Piccioni M, et al. Structural variations of vaginal and endometrial microbiota: hints on female infertility. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:350. EDN: YPGTTA doi: 10.3389/fcimb.2020.00350
- Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D, et al. Physiology of upward transport in the human female genital tract. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1101:1–20. doi: 10.1196/annals.1389.032
- Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(10):2519–2541. EDN: TLJZCV doi: 10.1007/s10815-021-02247-5
- Odendaal J, Black N, Bennett PR, et al. The endometrial microbiota and early pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2024;39(4):638–646. EDN: NSAXDP doi: 10.1093/humrep/dead274
- Qing X, Xie M, Liu P, et al. Correlation between dysbiosis of vaginal microecology and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(7):e0306780. EDN: IGHDIW doi: 10.1371/journal.pone.0306780
- Reschini M, Benaglia L, Ceriotti F, et al. Endometrial microbiome: sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. *Sci Rep*. 2022;12(2):8467. EDN: AKJLIY doi: 10.1038/s41598-022-12095-7
- Feng T, Liu Y. Microorganisms in the reproductive system and probiotic's regulatory effects on reproductive health. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022;20:1541–1553. doi: 10.1016/j.csbj.2022.03.017. EDN: FQBENO
- Di Simone N, Santamaria Ortiz A, Specchia M, et al. Recent insights on the maternal microbiota: impact on pregnancy outcomes. *Front Immunol*. 2020;11:528202. EDN: OKUFWA doi: 10.3389/fimmu.2020.528202
- Fu M, Zhang X, Liang Y, et al. Alterations in vaginal microbiota and associated metabolome in women with recurrent implantation failure. *mBio*. 2020;11:3. EDN: JTDUMI doi: 10.1128/mBio.03242-19

27. Vasundhara D, Raju VN, Hemalatha R, et al. Vaginal & gut microbiota diversity in pregnant women with bacterial vaginosis & effect of oral probiotics: an exploratory study. *Indian J Med Res.* 2021;153(4):492–502. EDN: BKYBGI doi: 10.4103/ijmr.IJMR_350_19

28. Gao X, Louwers YV, Laven JSE, et al. Clinical relevance of vaginal and endometrial microbiome investigation in women with repeated implantation failure and recurrent pregnancy loss. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1):622. EDN: EIWRUL doi: 10.3390/ijms25010622

29. Keburia LK, Smolnikova VU, Pripitnevich TV, et al. Uterine microbiota and its effect on reproductive outcomes. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;(2):22–27. EDN: YYXPNB doi: 10.18565/aig.2019.2.22-27

30. Sukhanov AA, Dikke GB, Kukarskaya II, et al. Morphological characteristics of the endometrium in the preconception period, chorion and placenta during pregnancy resulting from *in vitro* fertilization in patients with chronic endometritis (secondary analysis of the results of the TULIP 2 randomized controlled trial). *Obstetrics and Gynecology.* 2024;(5):118–132. EDN: JMQJXS doi: 10.18565/aig.2024.122

ОБ АВТОРАХ

* **Барينو́ва Викто́рия Влади́славовна**, канд. мед. наук; адрес: 344011, Ростов-на-Дону, пер. Соборный, д. 58/7; ORCID: 0000-0002-8584-7096; eLibrary SPIN: 5068-0680; e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Буштырева Ири́на Оле́говна, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-9296-2271; eLibrary SPIN: 5009-1565; e-mail: kio4@mail.ru

Иванов Дми́трий Оле́гович, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Барыкина Мари́я Алекса́ндровна; ORCID: 0009-0005-3485-8763; eLibrary SPIN: 2541-5967; e-mail: mariabarykina480@gmail.com

AUTHORS INFO

* **Victoria V. Barinova**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 58/7 Soborny Lane, Rostov-on-Don, 344011, Russia; ORCID: 0000-0002-8584-7096; eLibrary SPIN: 5068-0680; e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Irina O. Bushtyрева, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-9296-2271; eLibrary SPIN: 5009-1565; e-mail: kio4@mail.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Maria A. Barykina; ORCID: 0009-0005-3485-8763; eLibrary SPIN: 2541-5967; e-mail: mariabarykina480@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author