Особенности микробиоценозов различных биотопов у женщин как потенциальный фактор риска невынашивания беременности

А. Е. Гончаров^{*3,1,7}, С. В. Ришук¹, Б. И. Асланов¹, Е. А. Лебедева^{1,3}, Д. В. Азаров^{1,3},
А. С. Мохов^{2,1,3}, Ю. А. Артемова⁵, М. В. Таболкина⁴, А. А. Мельцер²,
Т. В. Осьмирко¹, А. В. Тушина⁶

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

⁴ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 44», Санкт-Петербург

⁵ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17», Санкт-Петербург

⁶ СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Невынашивание беременности представляет собой одну из наиболее распространенных акушерских патологий, определяющих гибель плода при спонтанном выкидыше. В числе активно изучаемых факторов риска данного состояния рассматривается роль изменений микробиома различных биотопов. **Цель.** Определить структуру микробиоценозов влагалища и кишечника и их роль в развитии самопроизвольных выкидышей у женщин на ранних сроках беременности. **Материалы и методы.** Проведено исследование «случай-контроль», включившее 23 женщины с самопроизвольным выкидышем на 5–14-й неделе беременности и 23 женщины с нормально протекающей беременностью. Данные метагеномного секвенирования V3–V4 участков гена 16S рРНК использованы для сравнительной оценки структуры микробиома влагалища и кишечника в данных группах. **Результаты и обсуждение.** В ходе выполнения исследования выявлен ряд таксономических групп микроорганизмов, характеризующих особенности состава микробиома влагалища и кишечника женщин с невынашиванием беременности. Установлено, что снижение доли *Lactobacillus* spp. в структуре микробиома влагалища до уровня менее 90% от общего числа выявленных таксонов ассоциировано с данной патологией (OR = 5,28, 95% ДИ = 1,2–23,2). Кишечные микробиоценозы женщин со спонтанным выкидышем характеризуются меньшим таксономическим разнообразием, чем микробиом кишечника у женщин с прогрессирующей беременностью. При этом некоторые представители кишечного микробиома (*Akkermansia* sp., *Faecalibacterium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Methanobrevibacter* sp., *Lactococcus* sp.) преобладают у женщин с прогрессирующим беременностью. **Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало связь изменений микробиоценозов репродуктивного тракта и кишечника с невынашиванием беременности. Отмечается потенциально протективная функция лактобацилл. Полученные данные обосновывают необходимость активного использования молекулярно-генетических методов, направленных на оценку структуры кишечного и вагинального микробиома при оценке рисков возникновения репродуктивных неудач.

Ключевые слова: микробиом; репродуктивный тракт; желудочно-кишечный тракт; самопроизвольный выкидыш; беременность; метагеномное секвенирование

Конфликт интересов не заявлен.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90127.

Для цитирования: Гончаров А. Е., Ришук С. В., Асланов Б. И., Лебедева Е. А., Азаров Д. В., Мохов А. С. и др. Особенности микробиоценозов различных биотопов у женщин как потенциальный фактор риска невынашивания беременности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(5): 107–114. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-107-114>.

* Для переписки: Гончаров Артемий Евгеньевич, ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12. +7 (812) 234-05-42, phage1@yandex.ru. ©Гончаров А. Е. и др.

Features of Microbiocenoses of Various Biotopes in Women as Potential Miscarriage Risk Factor

AE Goncharov^{*3, 1, 7}, SV Rischuk¹, BI Aslanov¹, EA Lebedeva^{1, 3}, DV Azarov^{1, 3}, AS Mokhov^{2, 1, 3}, YuA Artemova⁵, MV Tabolkina⁴, AA Meltser², TV Osmirko¹, AV Tushina⁶

¹North-Western State Medical University named after Il Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

²City Mariinsky Hospital, Saint-Petersburg, Russian Federation

³Institute of experimental medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴City polyclinic № 44, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵City polyclinic № 17, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁶City Hospital of St. Great Martyr George, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁷Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Miscarriage is one of the most common obstetric pathologies that determine the spontaneous death of the fetus. The role of changes in the microbiome of various biotopes is considered as a risk factor of this disease. **Aim** of the research is to assess the microbiocenoses structure of the reproductive system and the intestine associated with the development of spontaneous miscarriages in early pregnancy. **Materials and methods.** A case-control study was conducted and organized. The group of «cases» included 23 women with spontaneous miscarriage at 5–14 weeks of pregnancy and the control group included 23 women with normal pregnancies. Based on the data of metagenomic sequencing of V3–V4 regions of the 16S rRNA gene, a comparative assessment of the structure of the vaginal and intestinal microbiome in these groups was carried out. **Results.** As a result of the study, a number of taxonomic groups of microorganisms in the vagina and intestines associated with miscarriage. It was found that the decrease in the proportion of *Lactobacillus* spp. in the structure of the vaginal microbiome, less than 90% of the total number of identified taxa is associated with this pathology (OR = 5.28 (95% CI = 1.2–23.2)). The gut microbiocenoses of women with spontaneous miscarriage are characterized by less taxonomic diversity than the gut microbiome of women with advanced pregnancy. At the same time, some representatives of the intestinal microbiome (*Akkermansia* sp., *Faecalibacterium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Methanobrevibacter* sp., *Lactococcus* sp.) predominate in women with a normal pregnancy. **Conclusion.** The study demonstrated a significant role of changes in microbiocenosis of the reproductive tract and intestines in miscarriage. There is a potentially protective function of lactobacilli. The obtained data substantiates the need for active use of molecular genetic methods focused on the assessing the structure of the vaginal and intestinal microbiota in assessing the risks of reproductive failures.

Keywords: microbiome; reproductive tract; gastrointestinal tract; spontaneous miscarriage; pregnancy; metagenomic sequencing. No conflict of interest to declare.

The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research under Scientific Project No. 19-315-90127.

For citation: AE Goncharov, SV Rischuk, BI Aslanov, EA Lebedeva, DV Azarov, Mokhov AS, et al. Features of Microbiocenoses of Various Biotopes in Women as Potential Miscarriage Risk Factor. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(5): 107–114 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-107-114>.

Введение

Невынашивание беременности представляет собой одну из наиболее распространенных акушерских патологий, определяющих гибель плода при спонтанном выкидыше [1].

Этиология и патогенез данного патологического состояния является предметом растущего внимания специалистов в различных областях биомедицины. Активно изучаются генетические, иммунологические, метаболические и инфекционные факторы, влияющие на течение и исход беременности [2]. Продemonстрировано, что одним из наиболее значимых факторов, определяющих наступление и исход беременности, являются изменения состава микробиоты женского репродуктивного тракта [3–6], в том числе ассоциированные с инфекциями, передающимися преимущественно половым путем [7,8].

В то же время следует отметить, что исследования, проведенные до настоящего времени,

не позволяют в полной мере определить структуру «здорового» и «патологического» варианта микробиома репродуктивного тракта, включая некультивируемую его часть [9,10], в связи с чем не разработаны биомаркеры репродуктивного здоровья.

Также относительно мало известно о значении микробиоты других локализаций в качестве фактора, влияющего на исход беременности. Имеются отдельные исследования, указывающие на важную роль микробиома кишечника в качестве органа, определяющего нормальное функционирование репродуктивной системы [11].

В данной связи актуальными представляются исследования, направленные на изучение роли микробиоценозов репродуктивной системы и кишечника в генезе невынашивания беременности на ранних сроках.

Цель работы – определить структуру микробиоценозов влагалища и кишечника и их роль

^{**} For correspondence: Artemy E. Goncharov, Institute of experimental medicine, 12, Akademika Pavlova Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation. +7 (812) 234-05-42, phage1@yandex.ru. ©Goncharov AE et al.

в развитии самопроизвольных выкидышей у женщин на ранних сроках беременности.

Материалы и методы

Для выявления особенностей микробиоты репродуктивного тракта и толстого кишечника, ассоциируемых с невынашиванием беременности, было организовано исследование «случай-контроль». В группу «случаев» вошли 23 женщины с самопроизвольным выкидышем на 5–14-й неделе беременности. Группа контроля включила также 23 женщины с нормально протекающей беременностью из двух географически дистантных регионов России – 13 жительниц Чукотского автономного округа (образцы № 1–13), 10 женщин, проживающих в Санкт-Петербурге (образцы № 14–23).

Женщины, вошедшие в группы «случай» и «контроль», не имели гинекологической и экстрагенитальной сопутствующей патологии. В составе групп не обнаружено значимых различий по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1).

У участниц исследований были отобраны мазки из заднего свода влагалища и фекалии. ДНК из обоих типов биологического материала была выделена при помощи наборов «Рибо-преп» (Интерлабсервис, Москва) согласно инструкции производителя. Для амплификации региона V3–V4 гена 16s рРНК использованы олигонуклеотидные праймеры (5'-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAG-3' и 5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTG TATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC) и режим амплификации согласно протоколу Illumina (США) (https://emea.support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/16s/16s-metagenomic-library-prep-guide-15044223-b.pdf).

Метагеномное секвенирование проводили на платформе Illumina MiSeq. После предварительного

контроля качества полученные прямые и обратные последовательности были объединены с помощью программы FLASH 1.2.11 с параметрами --min-overlap 100 и --max-overlap 170 [12]. Дальнейший анализ проводился в среде QIIME 2 [13]. Шумоподавление и контроль качества осуществлялось методом q2 dada2 с параметрами --p-trim-left 0 и --p-trunc-len 439 --p-max-ee 2 [14]. Уникальные варианты последовательностей ампликонов (ASV) были классифицированы методом q2-feature-classifier classify-sklearn [15] с помощью наивного байесовского классификатора таксономии, обученного на базе данных Greengenes [16]. Показатели альфа-разнообразия рассчитывались методом q2-diversity [17].

Статистическая обработка результатов исследования «случай-контроль» проводилась с помощью пакета программ EpiInfo. Оценка значимости факторов риска проводилась путем определения отношения шансов с 95% доверительным интервалом.

Результаты и обсуждение

В результате секвенирования было получено в общей сложности 8,1 млн прочтений (ридов). После проведенных этапов подготовки данных для анализа остались доступны 2,8 млн ридов (табл. 2).

Последующий анализ результатов метагеномного секвенирования не позволил выявить статистически значимых различий показателей альфа-разнообразия микробных сообществ влагалища в исследуемых группах женщин (рис. 1), что, вероятно, связано с недостаточной статистической мощностью исследования. Следует отметить, что в предыдущих работах [18] указывалось на более низкие показатели разнообразия микробного сообщества вагинального микробиома у пациенток с продолжающейся беременностью.

В то же время в нашем исследовании продемонстрировано, что кишечные микробиоценозы

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Table 1. Characteristics of study groups

Параметры Parameters	Спонтанный выкидыш Spontaneous miscarriage	Беременность Pregnancy	p
Возраст, медиана (лет) Age, median (years)	34	33	> 0,05
ИМТ, медиана (кг/м²) BMI, median (kg/m²)	21,8	22,3	> 0,05

Таблица 2. Количество ридов на разных этапах биоинформатического анализа

Table 2. Sequencing reads at different stages of bioinformatics analysis

Биотоп/ Biotope	Исходные риды, n Raw reads, n	Объединенные риды, n (%) Merged by FLASH reads, n (%)	Риды, прошедшие шумоподавление и контроль качества, n (%) / Filtered reads n (%)
Влагалище Vagina	3 837 813	3 562 142 (92,8)	1 678 037 (43,7)
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	4 351 318	3 732 416 (85,7)	1 140 253 (26,2)

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 1. Показатели альфа-разнообразия микробиоты влагалища по индексу Шеннона
Picture 1. Indicators of alpha diversity of the vaginal microbiota according to the Shannon index

Рисунок 2. Показатели альфа-разнообразия микробиоты кишечника по индексу Шеннона
Figure 2. Indicators of alpha diversity of the intestinal microbiota according to the Shannon index

женщин из группы «случай» характеризуются несколько меньшим таксономическим разнообразием по сравнению с микробиоценозами женщин из контрольной группы (рис. 2).

Показатель альфа-разнообразия для микробиоты данного биотопа был статистически значимо выше у женщин с прогрессирующей беременностью (критерий Краскела-Уоллиса для индекса Шеннона

Рисунок 3. Бета-разнообразие микробиоты влагалища пациенток со спонтанным выкидышем и прогрессирующей беременностью

Figure 3. Beta diversity of the vaginal microbiota in patients with spontaneous miscarriage and progressive pregnancy

Рисунок 4. Бета-разнообразие микробиоты кишечника пациенток со спонтанным выкидышем и прогрессирующей беременностью

Figure 4. Beta diversity of the intestinal microbiota of patients with spontaneous miscarriage and progressive pregnancy

составил 28,98 ($p = 7,27$). В то же время статистически значимых различий между показателями альфа-разнообразия микробиоты влагалища в исследуемых группах женщин не было выявлено (критерий Краскела-Уоллиса 0,99 ($p = 0,32$)).

Оценка бета-разнообразия микробиоценозов влагалища и кишечника с использованием метода «unweighted unifrac» и анализа главных компонент (PCoA – principal components analysis) позволяет предположить наличие типов микробиоты, характерных для нормального течения беременности и для состояний, приводящих к спонтанному выкидышу. Как видно на рисунке 3, микробные сообщества влагалища женщин с невынашиванием беременности и женщин с прогрессирующей беременностью формируют два отдельных кластера, различия в генетических дистанциях между которыми достоверны ($p = 0,001$), аналогичным образом кластеризуется кишечная микробиота (рис. 4).

Анализ таксономической структуры микробных сообществ влагалища свидетельствует

о преобладании представителей семейства *Lactobacillaceae* у здоровых женщин (табл. 3).

Сравнение представленности отдельных таксонов в составе вагинального микробиоценоза свидетельствует о важной протективной функции лактобацилл: снижение доли *Lactobacillus spp.* в структуре микробиома влагалища до уровня менее 90% от общего числа выявленных таксонов ассоциировано с невынашиванием беременности (OR= 5,28 (95% ДИ = 1,2 – 23,2)). На фоне этого снижения у пациенток из группы «случай» возрастает доля условно-патогенной микробиоты влагалища, что, по-видимому, в совокупности со снижением доли *Lactobacillus spp.* может приводить к негативным последствиям для плода.

В предыдущих исследованиях обсуждалась роль лактобацилл в поддержании репродуктивного здоровья женщины. В случае восходящих инфекций репродуктивного тракта была продемонстрирована защитная роль представителей данного рода, которая частично объясняется наличием у лактобацилл

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 3. Представленность микроорганизмов наиболее распространенных таксономических групп в составе микробиома влагалища пациенток с прогрессирующей беременностью и со спонтанным выкидышем
Table 3. Abundance of microorganisms of the most common taxonomic groups in the vaginal microbiome of patients with progressive pregnancy and spontaneous miscarriage

Таксон* Taxon*	Средняя представленность в структуре вагинального микробиома, % Abundance in the structure of the vaginal microbiome, %		p
	Женщины с прогрессирующей беременностью Women with progressive pregnancy	Пациентки со спонтанным выкидышем Patients with spontaneous miscarriage	
<i>Lactobacillus spp.</i>	88,6117	69,1694	0,001
<i>Gardnerella spp.</i>	1,3804	9,5535	0,001
<i>Streptococcus spp.</i>	0,1732	4,5559	0,001
<i>Aerococcus spp.</i>	0,0471	1,7260	0,001
<i>Anaerococcus spp.</i>	0,4919	1,3905	0,001
<i>Sneathia spp.</i>	2,1278	1,0676	0,001
<i>Pseudomonas spp.</i>	1,1865	0,5857	0,001
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	0,6129	2,8516	0,001
Семейство <i>Micrococcaceae</i>	0	1,1024	0,001

Примечание: *Приведены данные о представленности таксонов, доля которых в структуре микробиома превышает 1%.
 Note: *Data on the representation of taxa whose share in the structure of the microbiome exceeds 1%.

Таблица 4. Представители микробиома кишечника, ассоциированные с нормальным течением беременности
Table 4. Representatives of the gut microbiome associated with the normal course of pregnancy

Таксон Taxa	Пациентки со спонтанным выкидышем (n = 23), Patients with spontaneous miscarriage	Пациентки с прогрессирующей беременностью (n = 23) Patients with progressive pregnancy	OR	95% ДИ/CI	p
	выявлено (абс.) number of identified	выявлено (абс.) number of identified			
<i>Akkermansia sp.</i>	13	22	0,06	0,007–0,52	0,002
<i>Faecalibacterium sp.</i>	18	23	∞	–	–
<i>Bifidobacterium sp.</i>	12	22	0,05	0,01–0,43	0,001
<i>Methanobrevibacter sp.</i>	3	18	0,04	0,01–0,19	0,001
<i>Lactococcus sp.</i>	1	14	0,03	0,003–0,26	0,001

антагонизма по отношению к транзитной микробиоте, включая патогенные виды [19]. Кроме того, вырабатываемая лактобациллами молочная кислота может подавлять выработку медиаторов воспаления во влагалище [20,21], стабилизируя микрэкосистемы репродуктивного тракта.

Метагеномный анализ микробиоты кишечника в сравниваемых группах свидетельствует в пользу наличия компонентов микробиома, ассоциируемых с нормальным течением беременности, при этом различия могут быть выявлены при сравнении частоты идентификации отдельных таксонов среди пациенток как со спонтанным выкидышем, так и с прогрессирующей беременностью (табл. 4, 5).

Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, свидетельствующих о протективных и противовоспалительных

эффектах, связанных с определенными представителями нормоценоза кишечника [25].

Закключение

Проведенное исследование продемонстрировало особенности структуры микробиоценозов репродуктивного тракта и кишечника, ассоциированные с риском невынашивания беременности. По нашему мнению, полученные данные обосновывают необходимость активного использования молекулярно-генетических методов, направленных на оценку структуры микробиоты этих биотопов при оценке рисков возникновения репродуктивных неудач.

Оценивая полученные результаты, необходимо отметить потенциально протективную функцию лактобацилл, которые преобладали в составе микробных сообществ влагалища у женщин

Таблица 5. Представленность микроорганизмов наиболее распространенных таксономических групп в составе микробиома кишечника пациенток с прогрессирующей беременностью и со спонтанным выкидышем
Table 5. Abundance of microorganisms of the most common taxonomic groups in the intestinal microbiome of patients with progressive pregnancy and spontaneous miscarriage

Таксон* Taxon*	Средняя представленность в структуре кишечного микробиома, % Abundance in the structure of the gut microbiome, %		p
	Женщины с прогрессирующей беременностью Women with spontaneous miscarriage	Пациентки со спонтанным выкидышем Women with progressive pregnancy	
Clostridium sp.	1,68	0,197	<0,001
Acinetobacter sp.	1,299	0	<0,001
Семейство Ruminococcaceae	2,484	0,016	<0,001
Bifidobacterium sp.	3,050	3,773	<0,001
Bacteroides sp.	2,549	5,141	<0,001
Staphylococcus sp.	3,613	0	<0,001
Streptococcus sp.	5,521	1,828	<0,001
Семейство Christensenellaceae	2,247	1,353	<0,001
Семейство Lachnospiraceae	2,572	3,454	<0,001
Blautia sp.	2,249	4,505	<0,001
Dorea sp.	1,162	0,915	<0,001
Roseburia sp.	1,887	3,767	<0,001
[Ruminococcus] sp.	1,019	0	<0,001
Семейство Ruminococcaceae	3,557	1,722	<0,001
Faecalibacterium sp.	8,924	19,100	<0,001
Gemmiger sp.	10,035	9,808	<0,001
Oscillospira sp.	4,089	1,859	<0,001
Ruminococcus sp.	1,627	1,777	<0,001
Dialister sp.	2,152	3,576	<0,001
Семейство Enterobacteriaceae	3,707	20,414	<0,001
Pseudomonas sp.	1,544	0,525	<0,001
Akkermansia sp.	15,442	11,165	<0,001

Примечание: *Приведены данные о представленности таксонов, доля которых в структуре микробиома превышает 1%
 Note: *Data on the representation of taxa whose share in the structure of the microbiome exceeds 1%.

с нормально протекающей беременностью. Данное обстоятельство открывает возможности для дальнейших исследований по применению

пробиотических препаратов на основе лактобацилл в качестве средств профилактики состояний, приводящих к невынашиванию беременности.

Литература/References

- Wang X, Chen C, Wang L, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*. 2003;79(3):577-84. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04694-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04694-0).
- Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, et al. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013;11:154-65. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-154>.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(26):1737-1742. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512283332604>.
- Moore DE, Soules MR, Klein NA, et al. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2000;74(6):1118-1124. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01624-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01624-1).
- Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(2):105-115. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9694-6>.
- Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci*. 2014;21(1):32-40. <https://doi.org/10.1177/1933719113488838>.
- Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med*. 1997;337(26):1896-1903. <https://doi.org/10.1056/NEJM199712253372607>.
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014;21(5):640-647. <https://doi.org/10.1177/1933719113508817>.
- Gevers D, Knight R, Petrosino JF, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol*. 2012;10(8):e1001377. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377>.
- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome medicine*. 2016;8(1):1-11. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>.
- Anderson G. Endometriosis pathoetiology and pathophysiology: roles of vitamin A, estrogen, immunity, adipocytes, gut microbiome and melatonergic pathway on mitochondria regulation. *Biomolecular concepts*. 2019;10(1):133-149. <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0017>.
- Moag T, Salzberg S, L. FLASH: fast length adjustment of short reads to improve genome assemblies. *Bioinformatics*. 2011;27(21):2957-2963. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr507>.
- Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol*. 2019;37(8):852-857. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0209-9>.

14. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, et al. DADA2: high-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods*. 2016;13:581-583. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3869>.
15. Bokulich NA, Kaeher BD, Rideout JR, Dillon M, Bolyen E, Knight R, et al. Optimizing taxonomic classification of marker-gene amplicon sequences with QIIME 2's q2-feature-classifier plugin. *Microbiome*. 2018;6(1):1-17. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0470-z>.
17. McDonald D, Price MN, Goodrich J, et al. An improved Greengenes taxonomy with explicit ranks for ecological and evolutionary analyses of bacteria and archaea. *ISME J*. 2012;6: 610-618. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.139>.
18. Faith DP. Conservation evaluation and phylogenetic diversity. *Biol Cons*. 1992;61:1-10. [https://doi.org/10.1016/0006-3207\(92\)91201-3](https://doi.org/10.1016/0006-3207(92)91201-3).
19. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:4680-4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
20. Spear GT, French AL, Gilbert D, et al. Human alpha-amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *J Infect Dis*. 2014; 210(7):1019-1028. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu231>.
21. Smith S B, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of physiology*. 2017; 595(2):451-463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>.
22. Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev*. 2005; 206(1):306-335. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00287.x>.
23. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep*. 2014;4(1):1-6. <https://doi.org/10.1038/srep05136>.
24. Santacruz A, Collado MC, Garcia-Valdes L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *The British Journal of Nutrition*. 2010;104(1):83-92. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000176>.
25. Cani PD, Ostro M, Geurts L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012;3(4):279-288. <https://doi.org/10.4161/gmic.19625>.
26. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>.

Об авторах

- **Гончаров Артемий Евгеньевич** – к. м. н., доцент, заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; заведующий лабораторией инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; доцент кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9. +7(812)234-05-42, phage1@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5206-6656>.
- **Ришук Сергей Владимирович** – к. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. s.rishchuk@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-9993-7543>.
- **Асланов Батырбек Исмаилович** – к. м. н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. +7 (812)543-13-21, Batyrbek.Aslanov@szgmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6890-8096>.
- **Лебедева Екатерина Андреевна** – ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12. +7 (812)544-22-94, doctorlebedeva@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9547-0192>.
- **Азаров Даниил Валерьевич** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12. +7 (812)544-22-94, denazarov.da@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-2483-5144>.
- **Мохов Алексей Сергеевич** – врач-бактериолог СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; Научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова 12. тел. +7 (981)813-02-56, docalexserg@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1519-5299>.
- **Артемюва Юлия Александровна** – заведующая женской консультацией №9, врач акушер-гинеколог, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №17». 195176, Санкт-Петербург, пр. Металлистов д.56. +7 (952)266-48-52, k9.zav@zdrav.spb.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7078-1573>.
- **Таболкина Мария Вячеславовна** – заведующая женской консультацией № 19, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 44». 192071, Санкт-Петербург, ул. Будапештская д.20. +7 (911)938-38-30, tabolkinamaria1976@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-0040-4171>.
- **Мельцер Александра Анатольевна** – врач-бактериолог СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56. +7 (921)397-73-32, sashazaya@list.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5672-0216>.
- **Осьмирко Татьяна Владимировна** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. +7 (921)6407791, osmirko_tatyana@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2276-5544>.
- **Тушина Анастасия Викторовна** – врач акушер-гинеколог СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия». Россия, 194354, Санкт-Петербург, Северный проспект д.1, тел. 8(921)776-81-41; e-mail: nastya.tushina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3676-4224>

Поступила: 08.06.2021. Принята к печати: 16.07.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Artemy E. Goncharov** – Dr. Sci. (Med.) Head of laboratory of functional genomics and proteomics of microorganisms. Head of Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Scientific and educational center «Molecular bases of interaction of microorganisms and human» of the world-class research center «Center for personalized Medicine» FSBSI «IEM», 12, Akademika Pavlova Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation; Professor at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 41, Kirochnaya Street St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Fundamental Problems of Medicine and Medical Technologies of the St. Petersburg State University, Russian Federation, 199034, St. Petersburg, Universitetskaya emb., 7-9. <https://orcid.org/0000-0002-5206-6656>.
- **Sergey V. Rishchuk** – Dr. Sci. (Med.), professor, department of obstetrics and gynecology named S. N. Davydova, of «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 41, Kirochnaya Street St. Petersburg, 191015, Russian Federation. s.rishchuk@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-9993-7543>.
- **Batyrbek I. Aslanov** – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 41, Kirochnaya Street St. Petersburg, 191015, Russian Federation. +7 (812)543-13-21, Batyrbek.Aslanov@szgmu.ru. <http://orcid.org/0000-0002-6890-8096>.
- **Ekaterina A. Lebedeva** – assistant at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 41, Kirochnaya Street Saint Petersburg, 191015, Russian Federation. Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Scientific and educational center «Molecular bases of interaction of microorganisms and human» of the world-class research center «Center for personalized Medicine» FSBSI «IEM», 12, Akademika Pavlova Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation. +7 (812)544-22-94, doctorlebedeva@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9547-0192>.
- **Daniil V. Azarov** – assistant at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 41, Kirochnaya Street St. Petersburg, 191015, Russian Federation. Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Scientific and educational center «Molecular bases of interaction of microorganisms and human» of the world-class research center «Center for personalized Medicine» FSBSI «IEM», 12, Akademika Pavlova Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation; phone. +7 (812)544-22-94, denazarov.da@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2483-5144>.
- **Alexey S. Mokhov** – PhD student of department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 41, Kirochnaya Street St. Petersburg, 191015, Russian Federation; bacteriologist at City Mariinsky Hospital, 56 Liteyny prospect, St. Petersburg, 191104, Russian Federation; Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Scientific and educational center «Molecular bases of interaction of microorganisms and human» of the world-class research center «Center for personalized Medicine» FSBSI «IEM», 12, Akademika Pavlova Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation. +7 (921)655-84-70, docalexserg@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1519-5299>.
- **Yulia A. Artemova** – Head of Women's Clinic No. 9, Obstetrician-Gynecologist, City Polyclinic № 17, Russia, 195176, St. Petersburg, 56 Metalistov Ave. +7 (952) 266-48-52, k9.zav@zdrav.spb.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7078-1573>.
- **Maria V. Tabolkina** – Head of Women's Clinic № 19, St. Petersburg City Polyclinic No. 44, Russia, 192071, St. Petersburg, st. Budapest, 20. +7 (911) 938-38-30, tabolkinamaria1976@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-0040-4171>.
- **Alexandra A. Meltser** – bacteriologist at City Mariinsky Hospital, 56 Liteyny prospect, St. Petersburg, 191104, Russian Federation. +7(921)397-73-32, sashazaya@list.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5672-0216>.
- **Maria V. Tabolkina** – Head of Women's Clinic № 19, St. Petersburg City Polyclinic No. 44, Russia, 192071, St. Petersburg, st. Budapest, 20. +7 (911) 938-38-30, tabolkinamaria1976@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-0040-4171>.
- **Alexandra A. Meltser** – bacteriologist at City Mariinsky Hospital, 56 Liteyny prospect, St. Petersburg, 191104, Russian Federation, +7 (921)397-73-32, sashazaya@list.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5672-0216>.
- **Tatyana V. Osmirko** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection of North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, str. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia. +79216407791, osmirko_tatyana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2276-5544>.
- **Anastasia V. Tushina** – obstetrician-gynecologist of City Hospital of St. Great Martyr George, Russia, 194354, St. Petersburg, Northern Avenue 1. +7 (921) 776-81-41, nastya.tushina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3676-4224>.

Received: 08.06.2021. Accepted: 16.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.