

Влияние микробиома репродуктивного тракта женщины на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка

Н.Н.Смирнова¹, В.П.Новикова², Н.Б.Куприенко¹, Н.Э.Прокопьева², А.И.Хавкин^{3,4,5}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация;

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

⁵Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Беременность, согласно современным представлениям, рассматривается как процесс развития плода, имеющего отцовские антигены, в утробе матери. При этом плод не должен быть отторгнутым организмом матери, что зависит от совместной иммунной регуляции триады «мать–плацента–плод». Обеспечение этого взаимодействия в значительной мере зависит от микробиоты репродуктивной системы беременной, которая в дальнейшем передается новорожденному и служит основой формирования его собственного микробиома. Материнская микробиота, которая передается младенцу различными путями, влияет на развитие его иммунной системы и особенности метаболизма. Особый интерес представляют дальнейшие исследования взаимосвязей микробиоты репродуктивной системы женщин с детским ожирением.

Ключевые слова: микробиом, репродуктивная сфера, беременность, ожирение, индекс массы тела, новорожденные

Для цитирования: Смирнова Н.Н., Новикова В.П., Куприенко Н.Б., Прокопьева Н.Э., Хавкин А.И. Влияние микробиома репродуктивного тракта женщины на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(6): 107–112. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-107-112

Influence of female reproductive tract microbiome on prenatal and postnatal child development

N.N.Smirnova¹, V.P.Novikova², N.B.Kuprienko¹, N.E.Prokopyeva², A.I.Khavkin^{3,4,5}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

³Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

⁵Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

According to current concepts, pregnancy is seen as the process of development of the fetus with paternal antigens in the womb. In this case, the fetus should not be rejected by the mother's body, which depends on the joint immune regulation in the maternal-placenta-fetal triad. Ensuring this interaction is strongly influenced by the microbiome in the reproductive tract of pregnant women, which is further transmitted to newborns and serves as the basis for the formation of their own microbiome. The maternal microbiome, which is transmitted to the infant in different ways, affects the development of its

Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е.Вельтищева; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

E-mail: gastropedclin@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7308-7280

Статья поступила 23.11.2022 г., принята к печати 28.12.2022 г.

For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Abdominal Surgery, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Chief Researcher of the Department of Gastroenterology, Academician Veltishchev Research and Clinical Institute of Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod National Research University

Address: 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation

E-mail: gastropedclin@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7308-7280

The article was received 23.11.2022, accepted for publication 28.12.2022

immune system and metabolic features. Of particular interest is further research on the relationship between the female reproductive tract microbiome and childhood obesity.

Key words: *microbiome, reproductive sphere, pregnancy, obesity, body mass index, newborns*

For citation: Smirnova N.N., Novikova V.P., Kuprienko N.B., Prokopyeva N.E., Khavkin A.I. Influence of female reproductive tract microbiome on prenatal and postnatal child development. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022; 21(6): 107–112. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-107-112

Микриобиом человека играет важную роль в формировании здоровья каждого индивидуума [1, 2]. Особое место в развитие иммунной системы младенца отводится именно кишечной микробиоте, которая в значительной степени определяется совокупным микробиомом репродуктивной системы матери. Кроме того, изменения в микробной композиции кишечника в раннем возрасте связаны с такими хроническими заболеваниями, как ожирение, астма и аллергический дерматит и др. [3–5].

Беременность можно рассматривать как процесс роста и развития плода, имеющего отцовские антигены, в утробе матери. Плод должен быть устойчивым к отторжению организмом матери и одновременно справляться с проблемами внешней среды. Наличие нормальной микрофлоры в материнской репродуктивной системе в значительной мере обеспечивает взаимодействие матери и плаценты с плодом. Успешная беременность зависит от коллективной иммунной регуляции матери, плаценты и плода [6].

Микробиом репродуктивного тракта. Доля различных представителей микробиоты в женском репродуктивном тракте составляет около 9% от общего микробиома организма. В последнее время развитие транскриптомики, протеомики и метаболомики позволило расширить представление о микробиоме отдельных органов генитального тракта в физиологических условиях.

Нормальная вагинальная флора у беременных женщин состоит из видов *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Atopobium*, *Dialister* и *Megasphaera*. При физиологической беременности вагинальная флора остается стабильной, перед родами снижаются титры *Lactobacillus*. Преждевременные роды связаны именно со снижением лактобацилл, а не с изменением других представителей микрофлоры, то есть количество *Lactobacillus vaginalis* может быть клиническим инструментом для прогнозирования риска преждевременных родов. На стабильность состава микрофлоры влагалища влияют различные факторы, в том числе определенные штаммы *Lactobacillus*. Так, *Lactobacillus crispatus* играет ключевую роль в поддержании стабильности вагинальной среды на протяжении всей беременности. Однако если *Lactobacillus gasseri* и/или *Lactobacillus iners* доминируют в течение I триместра, то в конце беременности они вызывают нарушение вагинального бактериального равновесия. Высокий уровень эстрогенов во время беременности является еще одним фактором стабильности вагинальной флоры. Гиперэстрогения побуждает лактобациллы более эффективно участвовать в метаболизме гликогена и синтезе молочной кислоты, а низкий pH влагалища оптимален для лактобацилл и исключает инвазию других вредных бактерий [7, 8].

Барьерная функция слизистой влагалища включает тканевую барьер, врожденную иммунную систему, иммунные клетки и пул сигнальных молекул. При этом нормальная вагинальная микробиота незаменима в поддержании вагинального гомеостаза. Лактобациллы продуцируют ацидолин, лактацин и перекись водорода, повышающие активность антимикробных пептидов влагалища (мураминидазы и лактоферрина), усиливая таким образом антибактериальную активность эпителиальных клеток [9]. Материнские вагинальные бактерии способствуют нормальному метаболизму плода и влияют на его рост и развитие и на течение беременности [10, 11]. В то же время течение беременности, как уже было отмечено ранее, может оказывать влияние на состав вагинальной микробиоты [12]. Материнская микробиота влияет на плод и новорожденного посредством метаболитов и, тем самым, может влиять на развитие врожденной иммунной системы новорожденного [13]. В ряде работ установлено, что вагинальная микробиота играет роль эпигенетического фактора ранней реализации атопических заболеваний у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой [14]. Микробиота младенцев, рожденных естественным путем, похожа на микробиоту влагалища матери; однако у младенцев, рожденных кесаревым сечением, она схожа с микробиотой кожи матери [15].

Микробиом плаценты. После имплантации эндометрий под действием прогестерона трансформируется в децидуальную оболочку, образующую материнскую часть плаценты. Она выделяется во время родов, отсюда и термин «децидуа» – «отпадение». В этом слое находится ряд иммунокомпетентных клеток, таких как NK-клетки (70–80%), макрофаги (20–25%), Т-клетки (<2%), дендритные клетки (DC) (<1,7%), гранулоциты и В-лимфоидные клетки. В совокупности эти клетки способны индуцировать антимикробные пептиды, образовывать антитела и подавлять воспаление [16]. В децидуальной оболочке обнаружены два основных антимикробных пептида: дефензины и белки WAP (whey acidic protein) [17].

Плацента считается барьером, который защищает плод от патогенов, обеспечивает питательными веществами и удаляет отходы на протяжении всей беременности. Помимо этого, плацента выполняет роль физического и иммунного барьера между матерью и плодом. Традиционная концепция, что плацента стерильна, сейчас подвергается сомнению [18]. Симбиотические и патогенные бактерии проникают в кровотоки матери и потенциально могут транслоцироваться в плаценту. Обсуждаемая в настоящее время гипотеза заключается в том, что плацентарная колонизация происходит тремя возможными путями: вертикальная транслокация из влагалища, гематогенное распространение из кишечника и гематогенное распространение из полости рта [19].

Изменение микробиоты этих биотопов способно приводить к проблемам во время беременности [20, 21].

В нормальной плаценте существует ряд механизмов, препятствующих колонизации патогенными бактериями. Среди них – 10 типов TLR-рецепторов. Toll-like receptor (TLR) – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. TLR плаценты идентифицируют компоненты микробной мембраны грамотрицательных и грамположительных бактерий [22]. Благодаря метагеномному секвенированию предоставлены доказательства того, что плацента имеет собственный уникальный микробиом. Показано, что в полости матки преобладают *Lactobacillus*, а в маточных трубах доминируют *Acinetobacter* [23]. В результате изучения 320 плацент был обнаружен малый по количеству, но метаболически богатый микробиом, включающий *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria phyla* [24]. Однако de Goffau et al. утверждают, что человеческая плацента не имеет собственного микробиома, но может содержать потенциальные патогены. На основе биопсии плацент у 537 женщин, включая 318 случаев неблагоприятного исхода беременности и 219 физиологических случаев, авторы установили, что, во-первых, биомасса бактерий очень низкая, во-вторых, утверждение, что плацента имеет собственный микробиом, основано на том, что образцы были загрязнены во время родов или операции [25].

Известно, что микробная колонизация кожи и поверхностей слизистых оболочек в периоде гестации необходима для развития иммунитета и метаболизма человека в постнатальном периоде [26]. До недавнего времени ведущая парадигма колонизации в раннем возрасте заключалась в том, что плод развивается в стерильной внутриутробной среде и колонизируется микробами при прохождении через родовые пути, а затем при кормлении материнским молоком и за счет других воздействий окружающей среды. Тем не менее секвенирование выявило ДНК различных связанных с человеком бактерий не только в плаценте, но и амниотической жидкости и меконии младенца, что позволяет предположить, что первые встречи с микробами все-таки происходят пренатально и в условиях здоровой беременности [27]. Так, некоторые виды бактерий (*Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium*) обнаружены в пуповинной крови, амниотической жидкости (*Fusobacterium nucleatum* и *Streptococcus* spp.) и амниотической мембране [26]. Дискуссия о наличии/отсутствии микрофлоры в околоплодной среде продолжается.

Эти результаты послужили формулированию новых гипотез о материнских источниках этих бактерий и их влияния на развитие плода. Одна из них, основанная на исследованиях, демонстрирующих общность между материнской и фетальной микробиотой, заключается в том, что микробы в материнском кишечнике или полости рта могут быть перемещены к плаценте и плоду через иммунные клетки [28]. Тем не менее сроки проникновения микрофлоры и характер ее воздействия на плод остаются в значительной степени неизвестными. Остаются важные вопросы о том, представляют ли эти бактериальные гены жизнеспособных и метаболиче-

ски активных бактерий, каков их источник и путь прохождения к плоду и сохраняются ли они после рождения для формирования раннего неонатального микробиома.

Микробиом плода и риск ожирения. Определение присутствия и состава микробиома плода – сложная задача с учетом технических и этических ограничений, включая некультивируемую природу многих организмов, риски инвазивного тестирования плода человека и проблему контаминации плода микроорганизмами из окружающей среды. Тем не менее доказана связь между ожирением матери и особенностями микробиоты ее кишечника, с одной стороны, и микробиотой кишечника плода. Особое значение придается бактериям *Lachnospiraceae*. В когортном исследовании 935 пар мать–ребенок, включавшем 2 группы женщин (с ожирением и нормальным весом) и учитывавшем характер родоразрешения (вагинальный или хирургический), доказана ведущая роль двух факторов, прогнозирующих ожирение ребенка уже в первые годы жизни. Дети, родившиеся от матери с ожирением и путем кесарева сечения, имели больший риск набрать избыточный вес в возрасте 1 и 3 лет по сравнению с детьми, родившимися вагинально от матери с нормальным весом. Характер рождения и микробиота кишечника ребенка (особенно *Lachnospiraceae*) опосредуют связь между избыточным весом до беременности у матери и избыточным весом ребенка. Это исследование доказало существование нового пути, включающего характер родов и разнообразие видов *Firmicutes* (особенно более высокое количество *Lachnospiraceae*) для передачи предрасположенности к избыточному весу между поколениями [29].

В другом исследовании среди младенцев, рожденных естественным путем, избыточный вес и ожирение матери были связаны с измененным составом кишечного микробиома младенца и более высоким разнообразием. Эти ассоциации не наблюдались у младенцев, родившихся после кесарева сечения, развитие микробиома которых отличается от младенцев, родившихся естественным путем [30].

Серия недавних работ демонстрирует влияние материнского ожирения и избыточного питания на кишечный микробиом новорожденного и ребенка первого года жизни [31], на метаболический профиль новорожденных [32] и здоровье детей разного возраста, ассоциированное с изменениями кишечного и кожного микробиома [33, 34].

Микробиом новорожденного, грудное вскармливание и ожирение. После рождения важнейшим фактором, влияющим на трофический статус ребенка, признается длительность грудного вскармливания. По данным аргентинских педиатров, избыточный вес и ожирение реже встречаются среди детей, которых кормили исключительно грудью не менее 6 мес. [35]. Грудное молоко содержит сложное сообщество бактерий, которые могут способствовать развитию микробиоты кишечника младенца. Состав и детерминанты микробиоты молока изучены недостаточно. Среди 393 диад мать–младенец из когорты детей было обнаружено, что в микробиоте молока через 3–4 мес. после родов преобладали *Proteobacteria* и *Firmicutes*. Состав и разнообразие микробиоты молока были связаны с материнскими факторами (индекс массы тела (ИМТ), метод родоразрешения и др.),

практикой грудного вскармливания и углеводным компонентом молока. Выявлено, что режим грудного вскармливания является ключевым фактором, определяющим состав молочной микробиоты. В сцеженном грудном молоке исследователи постоянно выявляли разные бактерии, в том числе потенциальные патогены, и отмечали истощение бифидобактерий. Эти данные подтверждают гипотезу ретроградной инокуляции, согласно которой ротовая полость младенца влияет на микробиоту молока [35]. Кроме методов кормления грудных детей, важной детерминантой микробиоты грудного молока является потребление матерью клетчатки и жира [36].

В обзоре Zimmermann et Curtis приводятся данные 44 исследований, в которых изучались 3105 образцов грудного молока от 2655 женщин. В нескольких исследованиях сообщалось, что бактериальное разнообразие в грудном молоке выше, чем в детских или материнских фекалиях. Максимальное количество каждого бактериального таксономического уровня, обнаруженного в ходе исследования, составляло 58 типов, 133 класса, 263 порядка, 596 семейств, 590 родов, 1300 видов и 3563 операционные таксономические единицы. Кроме того, также была обнаружена ДНК грибов, архей, эукариот и вирусов. Наиболее часто встречающимися родами были *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Cutibacterium*, *Veillonella* и *Bacteroides*. Были приведены некоторые доказательства того, что гестационный возраст, способ родоразрешения, биологический пол, антибиотики во время родов, стадия лактации, диета, ИМТ, состав грудного молока, ВИЧ-инфекция, географическое положение и метод сбора/кормления влияют на состав микробиоты грудного молока. Однако многие исследования были небольшими, а результаты иногда противоречивыми. Манипулирование микробиотой путем добавления пробиотиков в грудное молоко или искусственные формулы открывает захватывающие возможности для будущих вмешательств по улучшению здоровья младенцев [37].

Исследования на животных и клинические исследования демонстрируют, что материнское ожирение и диета с высоким содержанием жиров во время кормления грудью увеличивают риск ожирения у потомства. Предлагается три важных пути, которые могут объяснить эффекты программирования человеческого грудного молока на ожирение. Во-первых, компоненты грудного молока и гормоны могут напрямую влиять на характеристики детского питания и сытости. Во-вторых, компоненты грудного молока могут влиять на микробиоту ребенка, что, в свою очередь, может влиять на питание и вес ребенка. В-третьих, состав грудного молока может повлиять на питание ребенка и его вес из-за воздействия аромата [38]. Продолжительность грудного вскармливания влияет на пищевые предпочтения и пищевое поведение в более старшем возрасте и служит профилактикой ожирения [39–42].

Заключение

Материнские бактерии репродуктивной системы способствуют нормальному метаболизму плода, влияют на его рост, развитие и на течение беременности. Передача мате-

ринской микробиоты младенцу осуществляется различными путями; колонизация кишечника и кожи младенцев, что влияет на развитие врожденной иммунной системы новорожденного и его метаболизм. Грудное молоко не стерильно, его микробный состав зависит от гестационного возраста, метода родоразрешения, биологического пола ребенка, антибиотикотерапии, стадии лактации, диеты, ИМТ, состава грудного молока, ВИЧ-инфекции, географического положения и метода кормления детей. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязей микробиоты репродуктивной системы женщин с детским ожирением.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019 Jun;68(6):1108-1114. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317503
2. Барина ВВ, Кузнецова НБ, Буштырева ИО, Соколова КМ, Полев ДЕ, Асеев МВ, и др. Микробиом эндометрия у женщин с многократными неудачами экстракорпорального оплодотворения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(3):5-11. / Barinova VV, Kuznetsova NB, Bushtyryeva IO, Sokolova KM, Polev DE, Aseev MV, et al. Endometrial microbiome in women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(3):5-11. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-5-11 (In Russian).
3. Глазкова ОЛ, Подзолкова НМ, Шмелёва СВ, Баймеева НВ. Параметры оксидативного стресса и провоспалительный статус пациенток с нарушениями менструального цикла на фоне терапии ожирения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):149-154. / Glazkova OL, Podzolkova NM, Shmeleva SV, Baymeeva NV. Oxidative stress parameters and pro-inflammatory status of patients with menstrual disorders against obesity treatment. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(4):149-154. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-149-154 (In Russian).
4. Карпеева ЮС, Новикова ВП, Хавкин АИ. Микробиота и болезни человека. *Вопросы диетологии*. 2020;10(4):45-53. / Karpeeva YuS, Novikova VP, Khavkin AI. Microbiota and human diseases. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2020;10(4):45-53. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53 (In Russian).
5. Карпеева ЮС, Новикова ВП, Хавкин АИ, Ковтун ТА, Макаркин ДВ, Федотова ОБ. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):116-125. / Karpeeva YuS, Novikova VP, Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Microbiota and human diseases: dietary correction. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2020;65(5):116-125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125 (In Russian).
6. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017 Aug;17(8):469-482. DOI: 10.1038/nri.2017.64

7. Mendling W, Palmeira-de-Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. Новые данные о роли *Atopobium vaginae* при бактериальном вагинозе: что следует учитывать при выборе лечения? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(4):138-144. / Mendling W, Palmeira-de-Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(4):138-144. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-138-144 (In Russian).
8. Taddei CR, Cortez RV, Mattar R, Torloni MR, Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Aug;80(2):e12993. DOI: 10.1111/aji.12993
9. Sgibnev AV, Kremleva EA. Vaginal Protection by H₂O₂-Producing Lactobacilli. *Jundishapur J Microbiol*. 2015 Oct 17;8(10):e22913. DOI: 10.5812/jjm.22913
10. Martinez KA 2nd, Devlin JC, Lacher CR, Yin Y, Cai Y, Wang J, et al. Increased weight gain by C-section: Functional significance of the primordial microbiome. *Sci Adv*. 2017 Oct 11;3(10):eaao1874. DOI: 10.1126/sciadv.aao1874
11. Карпеев СА, Карпеева ЮС. Роль микробиоты в формировании будущих репродуктивных проблем. В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения. Сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции. Под ред. Симаходского АС, Новиковой ВП, Ипполитовой МФ. 2018. / Karpeev SA, Karpeeva YuS. Rol' mikrobioty v formirovanii budushchikh reproductivnykh problem. V sbornike: Sovremennye problemy podrostkovoi meditsiny i reproductivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskije chteniya. Sbornik trudov 2-i Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Pod red. Simakhodskogo AS, Novikovoi VP, Ippolitovoi MF. 2018. (In Russian).
12. Косенкова ТВ, Новикова ВП, Бойцова ЕА, Зазерская ИЕ, Лаврова ОВ, Гурина ОП, и др. Влияние характера течения беременности на вагинальный микробиоценоз и реализацию атопии у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. Вопросы диетологии. 2020;10(4):15-23. / Kosenkova TV, Novikova VP, Boytsova EA, Zazerskaya IE, Lavrova OV, Gurina OP, et al. The effect of the course of pregnancy on vaginal microbiocenosis and development of atopia in children born to mothers with bronchial asthma. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2020;10(4):15-23. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-4-15-23 (In Russian).
13. Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*. 2016 Mar 18;351(6279):1296-302. DOI: 10.1126/science.aad2571
14. Boitsova EV, Kosenkova TV, Bogdanova NM, Novikova VP, Lavrova OV. Formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(S3):A161. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.371
15. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
16. Weisblum Y, Oiknine-Djian E, Vorontsov OM, Haimov-Kochman R, Zakay-Rones Z, Meir K, et al. Zika Virus Infects Early- and Midgestation Human Maternal Decidual Tissues, Inducing Distinct Innate Tissue Responses in the Maternal-Fetal Interface. *J Virol*. 2017 Jan 31;91(4):e01905-16. DOI: 10.1128/JVI.01905-16
17. Wilkinson TS, Roghanian A, Simpson AJ, Sallenave JM. WAP domain proteins as modulators of mucosal immunity. *Biochem Soc Trans*. 2011 Oct;39(5):1409-15. DOI: 10.1042/BST0391409
18. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017 Apr 28;5(1):48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4
19. Beckers KF, Sones JL. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 Jan 1;318(1):H1-H10. DOI: 10.1152/ajpheart.00469.2019
20. Карпеев СА, Гриневиц ВБ, Карпеева ЮС, Балукова ЕВ. Изменения микробиоценоза кишечника при привычном невынашивании беременности. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017;1:82-82. / Karpeev SA, Grinevich VB, Karpeeva YuS, Balukova EV. Izmeneniya mikrobiotsenoza kishhechnika pri privychnom nevynashivanii beremennosti. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017;1:82-82. (In Russian).
21. Никонов АП, Науменко НС, Асцатурова ОР, Белова АВ, Александров ЛС. Предупреждение неонатальной инфекции, обусловленной стрептококками группы В. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(6):12-16. / Nikonov AP, Naumenko NS, Astaturova OR, Belova AV, Aleksandrov LS. Prevention of neonatal infection caused by group B streptococci. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(6):12-16. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-12-16 (In Russian).
22. Riley JK, Nelson DM. Toll-like receptors in pregnancy disorders and placental dysfunction. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Dec;39(3):185-93. DOI: 10.1007/s12016-009-8178-2
23. Frasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jan;33(1):129-36. DOI: 10.1007/s10815-015-0614-z
24. Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, Bailey A, Laughlin AL, Bittinger K, et al. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome*. 2016 Jun 23;4(1):29. DOI: 10.1186/s40168-016-0172-3
25. De Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature*. 2019 Aug;572(7769):329-334. DOI: 10.1038/s41586-019-1451-5
26. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005 Oct;51(4):270-4. DOI: 10.1007/s00284-005-0020-3
27. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016 Mar 22;6:23129. DOI: 10.1038/srep23129
28. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014 May 21;6(237):237ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
29. Tun HM, Bridgman SL, Chari R, Field CJ, Guttman DS, Becker AB, et al; Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study Investigators. Roles of Birth Mode and Infant Gut Microbiota in Intergenerational Transmission of Overweight and Obesity From Mother to Offspring. *JAMA Pediatr*. 2018 Apr 1;172(4):368-377. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5535
30. Singh SB, Madan J, Coker M, Hoen A, Baker ER, Karagas MR, et al. Does birth mode modify associations of maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain with the infant gut microbiome? *Int J Obes (Lond)*. 2020 Jan;44(1):23-32. DOI: 10.1038/s41366-018-0273-0
31. García-Mantrana I, Selma-Royo M, González S, Parra-Llorca A, Martínez-Costa C, Collado MC. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut Microbes*. 2020 Jul 3;11(4):962-978. DOI: 10.1080/19490976.2020.1730294
32. Martiagina MA, Petrenko YuV, Gurina OP, Yakovlev AV, Islamova KF, Novikova VP, et al. Features of postnatal growth from birth to age 1 year in infants born to obese mothers. *Obesity Facts*. 2019;12(S1):186.
33. Новикова ВП, Альмухаметова АА, Юдинцева ОС, Хавкин АИ. Микробиоценоз кожи у детей с ожирением. Вопросы детской диетологии. 2020;18(1):42-47. / Novikova VP, Almukhametova AA, Yudinseva OS, Khavkin AI. Skin microbiota

- in obese children. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2020;18(1):42-47. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-1-42-47 (In Russian).
34. Vorontsov PV, Gurova MM, Novikova VP, Procopeva NE. Proatherogenic composition of intestinal microbiota in overweight and obese children. *Obesity Facts*. 2019;12(S1):193.
35. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B, Bode L, Goruk S, Field CJ, et al. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe*. 2019 Feb 13;25(2):324-335.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2019.01.011
36. LeMay-Nedjelski L, Asbury MR, Butcher J, Ley SH, Hanley AJ, Kiss A, et al. Maternal Diet and Infant Feeding Practices Are Associated with Variation in the Human Milk Microbiota at 3 Months Postpartum in a Cohort of Women with High Rates of Gestational Glucose Intolerance. *J Nutr*. 2021 Feb 1;151(2):320-329. DOI: 10.1093/jn/nxaa248
37. Zimmermann P, Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):17-47. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.01.023
38. Larsen JK, Bode L. Obesogenic Programming Effects during Lactation: A Narrative Review and Conceptual Model Focusing on Underlying Mechanisms and Promising Future Research Avenues. *Nutrients*. 2021 Jan 21;13(2):299. DOI: 10.3390/nu13020299
39. Ardic C, Usta O, Omar E, Yildiz C, Memis E. Effects of infant feeding practices and maternal characteristics on early childhood obesity. *Arch Argent Pediatr*. 2019 Feb 1;117(1):26-33. English, Spanish. DOI: 10.5546/aap.2019.eng.26
40. Смирнова НН, Хавкин АИ, Куприенко НБ, Новикова ВП. Бактерии и вирусы грудного молока. *Вопросы детской диетологии*. 2022;20(2):74-82. / Smirnova NN, Khavkin AI, Kuprienko NB, Novikova VP. Bacteria and viruses in breast milk. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2022;20(2):74-82. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82 (In Russian).
41. Безрукова ДА, Джумагазиев АА, Отто НЮ, Шилина НМ, Дикарева ЛВ, Малышева ИП, и др. Ранние и поздние эффекты материнского ожирения в диаде «мать–дитя». *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(4):46-55. / Bezrukova DA, Dzhumagaziev AA, Otto NYu, Shilina NM, Dikareva LV, Malysheva IP, et al. Early and late effects of maternal obesity on the mother–child dyad. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2021;19(4):46-55. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-4-46-55 (In Russian).
42. Новикова ВП, Хавкин АИ, Горелов АВ, Полунина АВ. Ось «легкие–кишечник» и COVID-инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):91-96. / Novikova VP, Khavkin AI, Gorelov AV, Polunina AV. The lung-gut axis and COVID-19. *Infektsionnye bolezni (Infectious diseases)*. 2021;19(1):91-96. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-91-96 (In Russian).

Информация о соавторах:

Смирнова Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова
ORCID: 0000-0002-6782-7761

Новикова Валерия Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Куприенко Наталья Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии НМИЦ им. В.А.Алмазова
ORCID: 0000-0003-2054-3419

Прокопьева Наталья Эдуардовна лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
ORCID: 0000-0001-5412-1412

Information about co-authors:

Natalia N. Smirnova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics, I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
ORCID: 0000-0002-6782-7761

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Natalya B. Kuprienko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics, I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Assistant, Research Laboratory of Diagnosis and Treatment of Childhood Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre
ORCID: 0000-0003-2054-3419

Natalia E. Prokopyeva, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University
ORCID: 0000-0001-5412-1412

АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМENOПАЗУЗЫ. СОВМЕСТНАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП*1

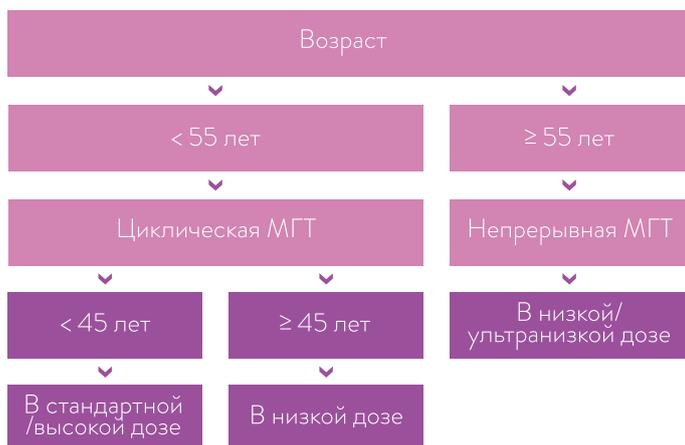
АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ ВЫБОРА РЕЖИМА ПРИ ПЕРЕХОДЕ С КОК НА МГТ



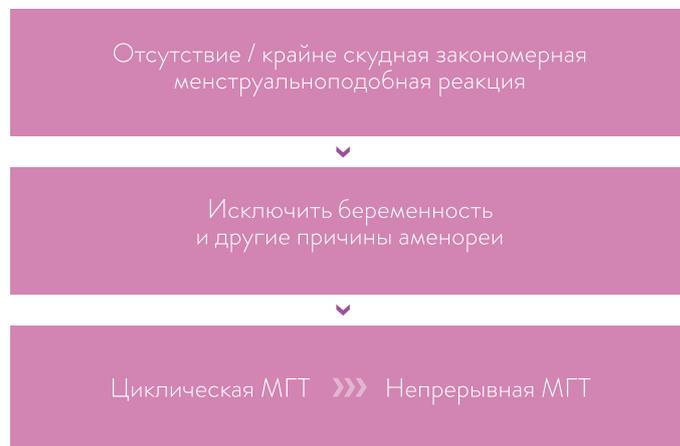
АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ ПЕРЕХОДА С ЦИКЛИЧЕСКОЙ НА НЕПРЕРЫВНУЮ МГТ



КОК – комбинированные оральные контрацептивы, МГТ – менопаузальная гормональная терапия.

1. Адаптировано из «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП / под ред. В.Н. Серова, С.В. Юрениной, Акушерство и гинекология, 2021; 3; 210-221» * Профессиональные организации, принявшие участие в формировании Алгоритмов: РОАГ – Российское общество акушеров-гинекологов, РАМ – Российская ассоциация по менопаузе, АГЭ – Ассоциация гинекологов-эндокринологов, РАОП – Российская ассоциация по остеопорозу.

Информация подготовлена при поддержке ООО «Эбботт Лабораториз».

RUS1253932 (v1.0)