Микробиом в акушерстве и гинекологии: переоценка взглядов на микробное сообщество репродуктивной системы

Кузьмин В.Н.¹,
Стома И.О.²,
Адамян Л.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, г. Минск, Республика Беларусь

Изучение микробиома человека становится одним из основных направлений современной медицины на ближайшее десятилетие. Внедрение новых молекулярно-генетических методов оценки микробиома репродуктивной системы у женщин позволило начать пересмотр взглядов на патогенез заболеваний в акушерстве и гинекологии. В аналитическом обзоре представлены современные данные о норме и нарушениях микробиоты репродуктивной системы в ассоциации с заболеваниями. Обозначены дискуссионные темы для перспективных исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кузьмин В.Н., Стома И.О., Адамян Л.В. Микробиом в акушерстве и гинекологии: переоценка взглядов на микробное сообщество репродуктивной системы // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 94–98. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-94-98

Статья поступила в редакцию 11.09.2019. Принята в печать 12.03.2020.

Ключевые слова:

микробиом, репродуктивная медицина, микробиота влагалища, *Lactobacillus* spp.

Microbiome in obstetrics and gynecology: a reassessment of views on the microbial community of the reproductive system

Kuzmin V.N.¹,
Stoma I.O.²,
Adamyan L.V.¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

² Belarusian State Medical University, 220116, Minsk, Republic of Belarus

The human microbiome is becoming one of the main directions of modern medicine for the next decade. The introduction of new molecular genetic methods for assessing the microbiome of the reproductive system in women has allowed us to begin revising our views on the pathogenesis of diseases in obstetrics and gynecology. This analytical review of the literature presents modern data on the norm and disorders of the microbiota of the reproductive system in association with diseases. Discussion topics for promising research are identified.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kuzmin V.N., Stoma I.O., Adamyan L.V. Microbiome in obstetrics and gynecology: a reassessment of views on the microbial community of the reproductive system. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (2): 94–8. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-94-98 (in Russian)

Received 11.09.2019. Accepted 12.03.2020.

Keywords:

microbiome, reproductive medicine, vaginal microbiota, *Lactobacillus* spp.

На протяжении последних двух десятилетий было признано, что микробное сообщество (микробиота) организма человека является фундаментальным фактором, определяющим физиологию и патологию хозяина. Триллионы бактерий обитают в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) млекопитающих, в том числе и людей, значительно расширяя возможности генома хозяина [1]. Это означает, что с помощью микроорганизмов человек способен выполнять функции, которые не кодируются собственным геномом; это, например, защита от инвазивных патогенов, извлечение дополнительной энергии из пищи, синтез ключевых молекул для развития собственных клеток и тканей. Более того, данные функции микробиоты весьма специализированы и различаются в зависимости от локализации микроорганизмов в ЖКТ и других локусах тела человека [2–4]. Таким образом, одним из наиболее перспективных направлений исследований в медицине является изучение набора генов микробиома различных локализаций, а именно микробных сообществ ЖКТ, кожи, слизистых оболочек половых органов и др. Данные коллективные гены, которые охватывает микробиота человека, известны как микробиом человека. Он в подавляющем большинстве случаев превосходит кодирующую способность генома человека, превышая 3 млн генов [1]. Несмотря на существование выраженных индивидуальных отличий в структуре бактериальных видов, составляющих микробиом хозяина, многие микробные гены отвечают за аналогичные функции, что приводит к высокой функциональной избыточности микробиома.

В течение многих лет активных исследований с помощью традиционных микробиологических методов: культивирования на питательных средах и микроскопии, – изучали микробиоту влагалища. На основе этих ранних работ состав микробиоты оценивали как здоровый, когда в нем преобладали перекись-продуцирующие *Lactobacillus* spp., и среди них с наибольшим вкладом *Lactobacillus crispatus*. Внедрение молекулярно-генетических методов исследования за последнее десятилетие значительно углубило понимание структуры и вариаций микробиоты влагалища в норме и при патологии. Теперь ясно, что разнообразие бактериальных видов в ее составе намного сложнее, чем признавали в более ранних публикациях [5].

Ведущая исследовательская группа из Хьюстона (США) и ряд других ученых доказали, что состав влагалищного микробиома индивидуально варьирует во время беременности [6–8], что способно влиять на плод и течение беременности. Достаточно давно было высказано предположение о том, что внутриутробные инфекции, такие как хориоамнионит, являются следствием восхождения микробиоты из урогенитального тракта [9], а развитие опасных для новорожденного состояний, таких как неонатальный сепсис и некротизирующий энтероколит, ассоциировано с перемещением бактериальной флоры матери к новорожденному [10, 11]. Однако в наступающую эпоху микробиом-ассоциированной медицины эти догмы ставятся под сомнение, исследователи начинают понимать, что многие так называемые стерильные ниши, особенно в женской репродуктивной системе (например, плацента), могут являться

и в норме низкоактивными экологическими нишами для микроорганизмов, которые несут ряд важных для человека функций [6].

Поразительно, что, например, доминирование лактобацилл в составе микробиома влагалища уникально для людей: в то время как относительное количество лактобактерий во влагалище у женщин обычно >70%, у других млекопитающих лактобациллы редко превышают 1% влагалищного микробиома [12]. Было предложено несколько гипотез, объясняющих такой уникальный влагалищный микробиом человека, включая его роль в репродуктивной физиологии, высокий риск развития заболеваний, передаваемых половым путем, и высокий риск возникновения инфекционных осложнений, связанных с беременностью и родами.

В процессе исследования динамики состава микробиома влагалища во время нормально протекающей беременности исследователи из Великобритании показали, что к 6-й неделе после родоразрешения доминирование *Lactobacillus* spp. снижалось, а разнообразие других видов микроорганизмов увеличивалось [13]. При дальнейшем изучении влагалищного микробиома у небеременных здоровых женщин репродуктивного возраста исследователи выделили 5 бактериальных типов пейзажа микробиома [14]. Четыре из них характеризуются доминированием видов *Lactobacillus* spp., включая *L. crispatus* (тип I), *L. gasseri* (тип II), *L. iners* (тип III), *L. jensenii* (тип V). В IV типе влагалищного микробиома отмечена низкая относительная плотность *Lactobacillus* spp., при этом выявлено высокое разнообразие видов анаэробных бактерий: *Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium*, *vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Finegoldia* и *Mobiluncus*. Последние из обозначенных видов микроорганизмов часто ассоциированы с клиническими симптомами бактериального вагиноза – состояния с наличием неприятного запаха и влагалищного отделяемого у женщин, что к тому же было связано с риском развития преждевременных родов [15, 16] и гистологически подтвержденного хориоамнионита [17, 18]. Исследования, проведенные в США, показали, что в микробиоме влагалища у женщин азиатского происхождения и женщин европеоидной расы чаще преобладали *Lactobacillus* spp. (типы I, II, III и V), тогда как у темнокожих и латиноамериканских женщин чаще встречали высокоразнообразный микробиом (тип IV), что связывают с генетическими женскими различиями, влияющими на его состав [14, 19].

Наиболее активно обсуждается вопрос: какие характеристики микробиома влагалища могут быть предикторами преждевременных родов? Получены первые данные, например R. Нупан и соавт. показали, что беременные с более высокой плотностью лактобацилл во влагалище имели меньший риск преждевременных родов [20].

Длительное время в медицине считалось, что плацента является стерильным органом при нормально протекающей беременности, а присутствие бактерий по результатам микробиологического исследования было диагностическим признаком внутриутробной инфекции со значительным риском развития преждевременных родов [21]. Тем не менее все большее количество исследователей признает несоответствие между исходом беременности и наличием бактерий

Динамика уровня разнообразия микробиоты влагалища (схематично) в течение беременности и после родов. Адаптировано из [44]

в плаценте по результатам стандартных микробиологических культуральных методов исследования [22–28]. Присутствие в плаценте бактерий в отсутствие гистологических признаков инфекционного воспаления было обнаружено неоднократно за последние несколько десятилетий [21, 27, 29–31]. Это привело к пониманию необходимости смены устоявшихся догм о роли бактерий в развитии внутриутробных инфекций при беременности [6].

Известна существующая опасность попадания микробов полости рта в кровоток на фоне периодонтита или стоматологических процедур [32]. Многими авторами доказано, что периодонтиты у беременных ассоциированы с повышением риска наступления преждевременных родов [33–35]. На экспериментальных моделях животных показано, что бактерии из полости рта могут распространяться гематогенно в плаценту [36, 37] и могут быть связаны с осложнениями беременности [36, 38, 39]. *Fusobacterium nucleatum* является микроорганизмом полости рта, который наиболее часто выявляют в диагностических образцах биологического материала, взятого после преждевременных родов, при разрыве плодных оболочек и мертворождении [22, 40, 41]. Ряд авторов обнаружили *Fusobacteria* в достаточно высокой плотности в микробиоме плаценты и в пуповинной крови [6, 7, 42].

Таким образом, можно констатировать, что современные представления о роли комменсалов в акушерской и гинекологической патологии более сложные, чем 10 лет назад. Влагалищный микробиом значительно варьирует у женщин на протяжении всей жизни и ассоциирован с рядом состояний. Даже считавшиеся ранее стерильными органы женской репродуктивной системы содержат определенные количества бактерий, формирующих микробиом. Влияние применения антибактериальных препаратов на микробиом женщины еще предстоит более точно охарактеризовать,

а системный анализ микробиома в аспекте репродуктивного здоровья, несомненно, прольет свет на наиболее значимые и запутанные нарушения этой сферы. Эта сложная область исследований в сочетании с метагеномными технологиями в будущем позволит ученым-репродуктологам разгадать тайны не только здоровья и болезней, но и, возможно, коэволюции микробов и людей.

Стоит отметить, что до сих пор остается открытым вопрос о наиболее адекватной экспериментальной модели для исследований микробиома матки. Если в отношении экспериментального исследования микробиома ЖКТ «золотым стандартом» являются лабораторные мыши, в том числе безмикробные линии, то в отношении микробиома матки до сих пор не ясно, насколько результаты изучения микробиоты матки молочных коров могут быть экстраполированы для оценки микробиоты репродуктивной системы женщин.

В одной из работ, где авторы приняли вышеобозначенную лабораторную модель микробиоты матки, были собраны образцы маточных смывов ($n=27$) на 30-й день после родов у 13 здоровых животных, 5 коров с субклиническим эндометритом и 9 коров с клиническими признаками эндометрита. По результатам линейного дискриминантного анализа размера эффекта у коров с клиническим эндометритом микробиота матки характеризовалась повышенной плотностью *Fusobacterium* и появлением в ее составе бактерий *Trueperella* и *Peptoniphilus*. У коров с субклиническим эндометритом микробиота матки характеризовалась обогащением *Lactobacillus* и *Acinetobacter* [43].

Изучая влагалищную микробиоту женщин, стоит обратить внимание на естественную динамику снижения микробного разнообразия в течение беременности, с резким его нарастанием после родов (см. рисунок), что требует более детальной клинической оценки.

На рисунке показано, что разнообразие микробиоты влагалища у женщин уменьшается во время беременности, часто с увеличением относительной численности *Lactobacillus* spp. В послеродовом периоде у женщин отмечена фаза резкого увеличения разнообразия влагалищного микробиома и уменьшения относительной плотности *Lactobacillus* spp. [44, 45].

Также С. Haggerty и соавт. показано, что у женщин с воспалительными заболеваниями тазовых органов в образцах эндометрия выявляли специфические для данного заболевания бактерии, такие как *Sneathia sanguinegens*, *Sneathia amnionii*, *Atopobium vaginae* [46].

Заключение

Исследования, проведенные в рамках международного проекта «Микробиом человека» продемонстрировали разнообразие микробной флоры в организме человека. Микробиота влагалища уникальна тем, что у многих женщин чаще всего преобладают виды *Lactobacillus* [4]. Однако у некоторых женщин отмечается сниженная плотность *Lactobacillus* spp. и влагалищная микробиота состоит из широкого спектра облигатных и факультативных анаэробов, что в целом коррелирует с повышенным риском развития инфекций, а

также ассоциировано с неудачными репродуктивными и акушерскими исходами. Интересно, что уровень защиты от инфекций также может варьировать в зависимости от конкретных видов и даже штаммов *Lactobacillus*, а некоторые виды *Lactobacillus*, хотя и доминируют в составе влагалищной микробиоты, не обладают защитным эффектом [47]. Это

может влиять на риск развития инфекций, передаваемых половым путем, и, возможно, на неблагоприятные репродуктивные исходы, например трубное бесплодие. Таким образом, состав и функция микробиоты влагалища играют важную роль в течении беременности и фертильности женщин.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузьмин Владимир Николаевич (Vladimir N. Kuzmin) – доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководитель Центра перинатальных инфекций, президент Европейского общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии (ESIDOG) в России, Москва, Российская Федерация

E-mail: vnkuzmin@rambler.ru

Стома Игорь Олегович (Igor O. Stoma) – доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Республика Беларусь; приглашенный исследователь Центра изучения микроорганизмов, воспаления и рака на базе Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга, Нью-Йорк, США

E-mail: igor.stoma@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

Адамян Лейла Владимировна (Leyla V. Adamyan) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: 9356105@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Qin J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464 (7285): 59–65.
2. Walter J., Ley, R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol*. 2011; 65: 411–29.
3. Brestoff J.R., Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*. 2013; 14 (7): 676–84.
4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486 (7402): 207–14.
5. Martin D.H., et al. The microbiota of the human genitourinary tract: trying to see the forest through the trees. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2012; 123: 242–56.
6. Prince A.L., et al. The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5 (6): a023051.
7. Aagaard K., et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One*. 2012; 7 (6): E36466.
8. Romero R., et al. Correction: the composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014; 2 (1): 10.
9. Gonçalves L.F., Chaiworapongsa T., Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002; 8 (1): 3–13.
10. Claud E.C., Walker W.A. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J*. 2001; 15 (8): 1398–403.
11. Yee W.H., et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012; 129 (2): E298–304.
12. Miller E.A., et al. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? *Front Microbiol*. 2016; 7: 1936.
13. MacIntyre D.A., et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep*. 2015; 5: 8988.
14. Ravel J., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (1): 4680–7.
15. Hillier S.L., 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): 1737–42.
16. Hitti J., et al. Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2001; 97 (2): 211–9.
17. Gibbs R.S. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169 (2 Pt 2): 460–2.
18. Takei H., Ruiz B. Shift in vaginal flora (bacterial vaginosis) and the frequency of chorioamnionitis in a high-risk population. *Acta Cytol*. 2006; 50 (4): 410–4.
19. Zhou X., et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J*. 2007; 1 (2): 121–33.
20. Hyman R.W., et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod. Sci (Thousand Oaks, Calif)*. 2014; 21 (1): 32–40.
21. Hillier S.L., et al. A case-control study of chorioamnion infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med*. 1988; 319 (15): 972–8.
22. Watts D.H., et al. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1992; 79 (3): 351–7.
23. Pettker C.M., et al. Value of placental microbial evaluation in diagnosing intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol*. 2007; 109 (3): 739–49.
24. Buhimschi C.S., et al. Fetal inflammatory response in women with proteomic biomarkers characteristic of intra-amniotic inflammation and preterm birth. *BJOG*. 2009; 116 (2): 257–67.
25. Han Y.W., et al. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth. *J Clin Microbiol*. 2009; 47 (1): 38–47.
26. Leviton A., et al. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. *The ELGAN study. Pediatr Res*. 2010; 67 (1): 95–101.
27. Stout M.J., et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208 (3): 226.e1–7.
28. Combs C.A., et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210 (2): 125.e1–15.

29. Steel J.H., et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res.* 2005; 57 (3): 404–11.
30. Redline R.W. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol.* 2007; 38 (10): 1439–46.
31. Fortner K.B., et al. Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes. *PLoS One.* 2014; 9 (1): E83338.
32. Han Y.W., Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res.* 2013; 92 (6): 485–91.
33. Offenbacher S., et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996; 67 (10S): 1103–13.
34. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000; 342 (20): 1500–7.
35. Michalowicz B.S., et al. Change in periodontitis during pregnancy and the risk of pre-term birth and low birthweight. *J Clin Periodontol.* 2009; 36 (4): 308–14.
36. Han Y.W., et al. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun.* 2004; 72 (4): 2272–9.
37. Fardini Y., et al. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infect Immun.* 2010; 78 (4): 1789–96.
38. Katz J., et al. Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. *J Dent Res.* 2009; 88 (6): 575–8.
39. Swati P., et al. Correction to: simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 297 (3): 813.
40. Romero R., et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161 (3): 817–24.
41. Cahill R.J., et al. Universal DNA primers amplify bacterial DNA from human fetal membranes and link *Fusobacterium nucleatum* with prolonged preterm membrane rupture. *Mol Hum Reprod.* 2005; 11 (10): 761–6.
42. Jiménez E., et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol.* 2005; 51 (4): 270–4.
43. Wang M.-L., et al. Uterine microbiota of dairy cows with clinical and subclinical endometritis. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2691.
44. Kroon S.J., Ravel J., Huston W.M. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 2018; 110 (3): 327–36.
45. Gajer P., et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012; 4 (132): 132ra52.
46. Haggerty C.L., et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect.* 2016; 92 (6): 441–6.
47. Power M.L., Quagliari C., Schulkin J. Reproductive microbiomes: a new thread in the microbial network. *Reprod Sci.* 2017; 24 (11): 1482–92.