

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА У БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

FEATURES OF THE VAGINAL MICROBIOTA IN PREGNANT WOMEN WITH CERVICAL INCOMPETENCE

A. Batomunkuev

Summary. Up to 24–30 % of premature births are associated with cervical incompetence. Given the relevance of this problem, the pathogenesis of cervical incompetence is currently being actively studied. Potential mechanisms by which bacterial infections affect the cervix are mainly associated with matrix metalloproteinases. The ability of bacteria to secrete or induce metalloproteinases and destroy collagen and change the structure of connective tissue leads to premature remodeling of the cervix and weakening of the membranes. However, the mechanism leading to preterm birth is still unknown. The review includes data from domestic and foreign publications presented in the PubMed and RSCI databases. The role of vaginal microbiota in the pathogenesis of cervical incompetence is highlighted. Data from modern studies of the vaginal microbiota in pregnant women with a short cervix are presented, including a study of the effect of methods for correcting cervical incompetence on the microbiocenosis.

Keywords: microbiota, cervical incompetence, review.

Батомункуев Аюр Очирович

Аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ay-baton@mail.ru

Аннотация. До 24–30 % преждевременных родов связаны с истмико-цервикальной недостаточностью. Учитывая актуальность этой проблемы, в настоящее время активно изучается патогенез истмико-цервикальной недостаточности. Потенциальные механизмы, с помощью которых бактериальные инфекции влияют на шейку матки, в основном связывают с матриксными металлопротеиназами. Способность бактерий секретировать или индуцировать металлопротеиназы и разрушать коллаген, изменять структуру соединительной ткани приводит к преждевременному ремоделированию шейки матки и ослаблению плодных оболочек. Однако, механизм, приводящий к преждевременным родам, до сих пор неизвестен. В обзор включены данные отечественных и зарубежных публикаций, представленных в базах данных PubMed и РИНЦ. Освещается роль микробиоты влагалища в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности. Приведены данные современных исследований микробиоты влагалища у беременных с короткой шейкой матки, включая изучение влияния методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности на микробиоценоз.

Ключевые слова: микробиота, истмико-цервикальная недостаточность, обзор.

Преждевременные роды (ПР) остаются глобальной проблемой общественного здравоохранения, от которой ежегодно страдают почти 15 миллионов детей [1]. Недоношенные новорожденные имеют больший риск развития неонатальных осложнений, таких как респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, инфекционные заболевания [2]. Исследования показали, что недоношенность может также вызвать больший риск развития сопутствующих заболеваний во взрослом возрасте, таких как кардиометаболические, респираторные и нервно-психические расстройства [2, 3]. Приблизительно 25–40 % случаев преждевременных родов связаны с восходящим внутриутробным инфицированием [4]. До 24–30 % преждевременных родов связаны с истмико-цервикальной недостаточностью [5]. Истмико-цервикальная недостаточность характеризуется укорочением длины шейки матки (ШМ) менее 25 мм и/или дилатацией цервикального канала более 10 мм (на всем протяжении) ранее 37 недель беременности без клинической картины угрожающего выкидыша или преждевременных родов [6]. Даже с наличием доступных методов диагностики данного осложнения беременности

и современных методов лечения, преждевременные роды при истмико-цервикальной недостаточности происходят в 44–57 % случаев [7].

Шейка матки и микробиота

Шейка матки служит физическим и иммунологическим барьером, предотвращающим попадание микроорганизмов из влагалища в полость матки. Во время беременности шейка матки подвергается ремоделированию, которое в норме происходит постепенно до доношенного срока, и его генез связан с увеличением проницаемости сосудов, выработкой воспалительных цитокинов и ферментов, разрушающих коллаген, инфильтрацией лейкоцитов и активацией протеаз, что приводит к запрограммированному разрушению коллагена в шейке матки [8]. Если обобщить все компоненты ремоделирования, то можно сказать, что оно проходит путем реализации асептического воспаления. Следовательно, такие факторы, как острая/хроническая вагинальная инфекция и цервицит могут привести к преждевременному ремоделированию шейки матки, приводя к ПР.

Клинические исследования установили наличие бактериальных (вызванных *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*) и вирусных инфекций (вызванных герпесвирусом и вирусом папилломы человека) как факторов риска ПР [8].

Потенциальные механизмы, с помощью которых бактериальные инфекции влияют на шейку матки, в основном связывают с матриксными металлопротеиназами (ММП). Например, *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *P. bivia* и *P. asaccharolytica* могут индуцировать или секретировать ММП-1, 9 и 10, которые демонстрируют способность разрушать коллаген (типы I и IV), желатин, казеин и фибриноген, тогда как *Lactobacillus crispatus* не влияют на коллаген I типа, казеин и фибриноген [9, 10, 11, 12, 13]. Колонизация репродуктивного тракта мышей *G. vaginalis* увеличивает экспрессию муцина, дисперсию коллагеновых волокон и изменяет биомеханические свойства шейки матки, что указывает на более быстрое ремоделирование шейки матки [14]. Способность бактерий секретировать или индуцировать ММП и разрушать коллаген, изменять структуру соединительной ткани приводит к преждевременному ремоделированию шейки матки и ослаблению плодных оболочек [4]. Однако, механизм, приводящий к ПР, до сих пор неизвестен, поэтому усилия многих исследователей направлены на изучение микрофлоры у беременных с ИЦН.

Состав вагинальной микробиоты в целом одинаков у женщин репродуктивного возраста. Исследования, посвященные изучению видового состава бактерий влагалища путем секвенирования гена 16S рНК, позволили выделить пять основных типов вагинальной микробиоты, называемых community state types (CST) [15]. Принадлежность к CST определяется преобладанием или отсутствием определенных видов лактобактерий. В четырех из пяти CST доминируют *Lactobacillus spp.* (*L. Crispatus*, CST I; *L. gasseri*, CST II; *L. iners*, CST III; *L. jensenii*, CST V), а CST IV представлен полимикробной ассоциацией, без доминирования определенного вида [16]. CST IV подразделяется на CST IVA и CST IV-B [17]. CST IV-A характеризуется высокой относительной численностью *Candidatus Lachnocurva vaginae* (ранее известная как бактериальный вагиноз-ассоциированная бактерия 1 [BVAB1]), *Gardnerella vaginalis* и *L. iners*, тогда как CST IV-B имеет высокую относительную численность *Atopobium vaginae*, *G. vaginalis* и *L. iners* [17, 18, 19].

Известно, что CST (I, II, III и V), в которых доминируют *Lactobacillus*, и особенно CST I, в котором доминирует *L. Crispatus* связаны со здоровым состоянием влагалища и благоприятными репродуктивными исходами [20]. Напротив, CST IV-A и CST IV-B были связаны с бактериальным вагинозом, а среди беременных — CST IV и/или большее разнообразие вагинальной микробиоты в це-

лом были связаны с увеличением риска преждевременных родов [21, 22, 23]. Тем не менее, часто небеременные и беременные женщины с вагинальной микробиотой, классифицированной как CST IV не имеют признаков дисбиоза, цервицита, вагинита, а их репродуктивное здоровье и исходы беременности в целом нормальные [24, 25]. Таким образом, сила и клиническая значимость связи между CST и репродуктивным здоровьем женщин, и исходами беременности остаются неясными.

ИЦН и микробиота

Kindinger LM et al. (2016 г.) ретроспективно оценили исходы родов в группе из 678 беременных с цервикальным серкляжем и выяснили, что плетеный серкляж был связан с увеличением внутриутробной смертности и частоты преждевременных родов по сравнению с мононитью. Затем они провели проспективное продольное исследование вагинального микробиома у женщин с ИЦН, которым проводили серкляж плетеными нитями (n=25) и монофиламентными нитями (n=24). Плетеный шовный материал вызывал стойкий сдвиг в сторону дисбиоза вагинальной микробиоты, характеризующегося снижением количества *Lactobacillus spp.* и увеличением количества патогенных микроорганизмов. Дисбиоз влагалища был связан с экскрецией воспалительных цитокинов и интерстициальной коллагеназы в цервиковагинальную жидкость и преждевременным ремоделированием шейки матки. Монофиламентный шовный материал оказал минимальное влияние на вагинальную микробиоту [26].

Mešić Đogić L et al. (2017 г.) сравнили две группы беременных. В основную группу вошли 50 беременных женщин с одноплодной беременностью в сроке гестации от 28 до 37 недель с ИЦН. В контрольную группу вошли 30 беременных женщин с одноплодной беременностью в сроке беременности между 28 и 37 неделями беременности без укорочения шейки матки. Инфекция цервикального канала выявлена у 35 (70 %) обследованных и четырех (13 %) пациенток контрольной группы. В семи (20 %) случаях были обнаружены *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma spp.*, а в пяти (14 %) случаях *E. coli* [27].

Kindinger L.M et al. (2017 г.) исследовали группу беременных с высоким риском ПР (n=161) и обнаружили, что доминирование *Lactobacillus iners* на сроке 16 недель беременности достоверно ассоциировалось как с короткой шейкой матки <25 мм (n=15), так и с преждевременными родами до 34 недель (n=18). Напротив, доминирование *L. crispatus* было характерным для доношенных родов (n=127). Укорочение шейки матки и преждевременные роды не были связаны с дисбактериозом влагалища. Затем было проведена последовательная оценка вагинальной микробиоты (<18, 22, 28 и 34 недель) у женщин, получавших вагинальный прогестерон

и контрольной группой. Прогестерон не изменял структуру вагинального бактериального сообщества и не снижал частоту *L. iners*-ассоциированных преждевременных родов (<34 недель) [28].

В исследовании Gerson KD et al. (2020 г.) среди 472 беременных, было 38 с короткой шейкой матки и 177 с CST IV. У женщин с CST IV наблюдались более высокая частота ИЦН, а также спонтанных преждевременных родов. Хотя взаимосвязь между CST IV типа и ИЦН не была значимой ($P = 0,771$), женщины с короткой шейкой матки, имеющие CST IV имели более высокую вероятность преждевременных родов по сравнению с женщинами без ИЦН и CST I, II, III или V [29].

Перхулин О.М. и соавт. (2020 г.) проспективно исследовали состояние микробиоценоза влагалища у женщин с ИЦН и бесплодием ановуляторного генеза ($n=60$). Условно-патогенная флора в повышенной концентрации была выявлена у 61,67 % беременных, а у 48,33 % отмечено наличие полимикробных ассоциаций. Снижение абсолютного и относительного состава лактофлоры при ИЦН регистрировалось в 2 раза чаще чем, чем у женщин без ИЦН [30].

Di Paola M et al. (2020 г.) изучили вагинальную микробиоту у 46 беременных женщин преимущественно европеоидной расы с диагнозом ИЦН и выявили микробные сообщества, связанные с выраженным укорочением шейки матки (<10 мм). Никакой корреляции между CST и возрастом матери или сроком беременности не было выявлено. Была выявлена связь CST-IV с выраженным укорочением шейки матки. CST-III (доминирование *Lactobacillus iners*) также был связан с крайним укорочением шейки матки. Гестационный сахарный диабет (ГСД) диагностирован у 10 из 46 женщин. Видовое богатство было значительно выше у женщин, страдающих этим метаболическим нарушением, но статистический анализ не выявил связи с укорочением шейки матки [31].

В исследовании Zhou X et al. (2022 г.) приняли участие 68 беременных двойней с диагнозом ИЦН и 68 беременных двойней без ИЦН. Группа ИЦН была разделена на две подгруппы: группа с серкляжем ($n = 51$) и группа без серкляжа ($n = 17$). ИЦН оказалась связана с более ранним сроком гестации на момент родов, более высоким значением pH влагалища и более низким содержанием лактобацилл. После серкляжа наблюдалось снижение нормального разнообразия бактериальной флоры, уменьшение *Lactobacillus* и увеличение количества *Gardnerella vaginalis*. Кроме того, аномальная среда влагалища также оказывала неблагоприятное влияние на исходы новорожденных (повышенная неонатальная смертность наблюдалась в группе с pH влагалища > 4,5) [32].

Brown RG (2019 г.) исследовал состав вагинальной микробиоты у беременных ($n=20$) с пролабированием плодного пузыря до серкляжа и через 10 дней после него. Снижение количества *Lactobacillus spp.* наблюдалось у 40 % беременных до серкляжа и в 10 % у контрольной группы (беременные без ИЦН, $n=30$). Большое количество *Gardnerella vaginalis* было выявлено в случаях, завершившихся выкидышем или преждевременными родами. После серкляжа в большинстве случаев бактериальный состав не изменился [33].

В исследовании Долгушиной В. Ф. и соавт. (2021 г.) нормоценоз значительно чаще имел место у женщин без ИЦН. Инфекционный процесс влагалища и шейки матки выявлен у 72 % беременных с ИЦН, в группе сравнения — у 27,8 % женщин. Дисбиотические состояния нижнего отдела репродуктивного тракта значимо чаще встречались у женщин основной группы, но межгрупповой анализ не показал статистически значимую разницу в распространенности дисбиоза и бактериального вагиноза у женщин обеих групп. Не получены также значимые различия между группами по частоте вагинита. Молекулярно-биологическое исследование выявило снижение относительного количества лактобактерий у 54 % больных ИЦН. Статистически значимые различия между группами обнаружены в количестве бактерий *Streptococcus spp.*, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* и групп облигатно-анаэробных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* Выявлено значимое повышение титров *Atopobium vaginae* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* у женщин с ИЦН [34].

Vargas M. et al. (2022 г.) исследовали влияние серкляжа и акушерского пессария на вагинальную микробиоту. В микробиоте контрольной группы преобладали *Lactobacillus Crispatus* и *Inners*. Разнообразие микробиоты в контрольной группе существенно не менялось в течение 10 недель. Короткая шейка матки коррелировала с более низкой микробной нагрузкой и более высоким видовым богатством и не коррелировала с относительной численностью *Lactobacillus spp.* В группе после вмешательства (серкляж) наблюдалось значительное увеличение видового богатства и сдвиг в сторону CST с различными видами бактерий, включая *L. mulieris*, *Bifidobacterium spp.* или *Enterococcus spp.* Эти изменения не были существенными в группе с акушерскими пессариями и контрольной группе. В группе серкляжа чаще наблюдались эпизоды угрожающих преждевременных родов и худшие исходы, чем в контрольной группе и группе с пессариями [35].

Cai, S et al. (2022 г.) оценили влияние вагинальной микроэкологии и местного иммунитета на исходы беременности после серкляжа. Серкляж шейки матки

оказался удачным у 104 пациенток, неудачным у 21 пациентки (поздний выкидыш или ранние преждевременные роды). Сравнение проводилось между двумя данными группами. Одномерный анализ выявил статистически значимые различия в сроке беременности на момент серкляжа, предоперационном состоянии шейки матки (длина цервикального канала, инфекциями половых путей между группами. Обнаружена значительно более высокая частота бактериального вагиноза во второй группе. Сравнение показало, что показатели вагинальной микросреды (лейкоцитарная эстераза (LE), пероксид водорода (H_2O_2), сиалидаза (SNA) and β -N-ацетилглюкозаминидаза (NAG), pH) были значительно выше во второй группе. Кроме того, уровни цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) в цервиковагинальном отделе также были значительно выше в группе с неблагоприятными исходами [36].

Moron AF et al. (2022 г.) исследовал влагалищные выделения у 591 женщины на сроке беременности 21–24 недели. *Lactobacillus crispatus* доминировали у 41,7 % испытуемых, *L. iners* у 32 % и *Gardnerella vaginalis* у 12 %. У женщин с шейкой матки длиной ≤ 25 мм точность прогнозирования спонтанных преждевременных родов составила 11,8 %, но когда *L. crispatus* не были доминирующим видом бактерией, точность возрастала до 81,8 %. Аналогичным образом, у женщин с длиной шейки матки < 30 мм точность прогнозирования спонтанных преждевременных родов увеличилась с 21,7 до 78,3 %, когда *L. crispatus* не были доминирующими бактериями. У женщин с предшествующими преждевременными родами и шейкой матки ≤ 25 или ≤ 30 мм доминирование *L. crispatus* было связано со снижением частоты преждевременных родов во время текущей беременности [37].

В 2022 году Саргсян и соавторы проанализировали микробиоту беременных с ИЦН и установленным акушерским пессарием. Оценку микробиоценоза влагалища проводили в динамике: до установки акушерского пессария, затем каждые 2–4 нед. после его установки и в день его удаления. При анализе вагинального микробиоценоза не выявлены статистически достоверные изменения микробиоценоза влагалища у обследованных беременных до и после установки акушерского пессария ($p > 0,05$). Концентрация лактобацилл в течение всего периода наблюдения оставалась высокой, в пределах 107 lg копий ДНК/мл. Количество факультативных и облигатных анаэробных бактерий, а также дрожжеподобных грибов рода *Candida*, *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* находилось в пределах физиологической нормы. Ни у одной пациентки не обнаружены такие патогенные микро-

организмы, как *Mycoplasma genitalium*. После установки акушерского пессария на фоне нормоценоза 72,73 % беременных отмечали увеличение количества светлых выделений из половых путей без запаха. Однако изменений микрофлоры влагалища при этом не обнаружено [38].

Choi YS et al. (2023 г.) провели культуральное исследование вагинальной микробиоты у беременных с ИЦН. В общей сложности 60,9 % пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью имели аномальную микробиоту, а наиболее частым патогеном была *Escherichia coli*. В группе с *E. coli* наблюдался более высокая частота преждевременных родов и более ранний срок беременности, на котором была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность, чем в группе без *E. coli* [39].

Silvano A et al. (2023 г.) исследовали микробиоту влагалища у 68 женщин с одноплодной беременностью и длиной шейки матки < 25 мм и у 29 беременных без ИЦН во втором или начале третьего триместра. У всех беременных наиболее распространенным типом бактерий были *Firmicutes spp.* Средняя относительная численность *Proteobacteria spp.* и *Actinobacteriota spp.* была выше у женщин с короткой шейкой матки. Бактериальная масса была выше у женщин с нормальной длиной шейки матки по сравнению с группой женщин с короткой шейкой матки. В группе женщин с ИЦН наблюдалось увеличенное видовое богатство относительно контрольной группы. *Staphylococcus spp.* и *Pseudomonas spp.*, обычно обнаруживаемые при аэробном вагините, чаще встречались у женщин с короткой шейкой матки по сравнению с контрольной группой, тогда как наличие *Lactobacillus iners* и *Bifidobacterium* коррелировало с нормальной длиной шейки матки. Напротив, *Lactobacillus jensenii* и *Gardnerella vaginalis* были связаны с короткой шейкой матки [40].

Заключение

Таким образом, одним из факторов риска развития ИЦН является состояние влагалищного биоценоза. Характерные изменения микрофлоры при ИЦН: снижение количества лактобацилл, увеличение видового разнообразия. Наличие вагинальной инфекции повышает риск ИЦН и преждевременных родов. Влияние различных методов лечения ИЦН (прогестерон, серкляж, акушерский пессарий) на состав вагинальной микрофлоры исследовано недостаточно и требует дальнейшего изучения. Ранняя диагностика и лечение воспалительных заболеваний половых путей, коррекция дисбиоза могут внести вклад в снижение количества преждевременных родов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. (2019) 7:e37–46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
2. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. (2020) 40:833–43. doi: 10.1038/s41372-019-0563-y.
3. Luu TM, Katz SL, Leeson P, Thébaud B, Nuyt A-M. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *Can Med Assoc J*. (2016) 188:736–46. doi: 10.1503/cmaj.150450.
4. Tantengco OAG, Menon R. Breaking Down the Barrier: The Role of Cervical Infection and Inflammation in Preterm Birth. *Front Glob Womens Health*. 2022 Jan 18;2:777643. doi: 10.3389/fgwh.2021.777643. PMID: 35118439; PMCID: PMC8803751.
5. Sneider K., Christiansen O.B., Sundtoft I.B., Langhoff-Roos J. Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017. vol. 295. no. 4. P. 859–866. doi:10.1007/s00404-017-4315-y.
6. Isthmico-cervical insufficiency. Clinical guidelines. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2021. [Electronic resource]. URL: https://roagportal.ru/recommendations_obstetrics.
7. Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С. Истмико-цервикальная недостаточность и генитальная инфекция // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021. Т23. №8. С. 77–87. Doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-77-87.
8. Tantengco OAG, Menon R. Breaking Down the Barrier: The Role of Cervical Infection and Inflammation in Preterm Birth. *Front Glob Womens Health*. 2022 Jan 18;2:777643. doi: 10.3389/fgwh.2021.777643. PMID: 35118439; PMCID: PMC8803751.
9. McGregor J. A., Lawellin D., Franco-Buff A., Todd J. K., Makowski E. L. (1986). Protease production by microorganisms associated with reproductive tract infection. *Am. J. Obstet Gynecol* 154 (1), 109–114. doi: 10.1016/0002-9378(86)90404-7.
10. Łaniewski P., Herbst-Kralovetz M. M. (2021). Bacterial vaginosis and health-associated bacteria modulate the immunometabolic landscape in 3D model of human cervix. *NPJ Biofilms Microbiomes* 7 (1), 88. doi: 10.1038/s41522-021-00259-8.
11. Short C.-E.S., Quinlan R.A., Wang X., Preda V.G., Smith A., Marchesi J. R., et al.. (2021). Vaginal microbiota, genital inflammation and extracellular matrix remodelling collagenase: MMP-9 in pregnant women with HIV, a potential preterm birth mechanism warranting further exploration. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 11 (undefined). doi: 10.3389/fcimb.2021.750103.
12. Tantengco O.A.G., Richardson L.S., Medina P.M.B., Han A., Menon R. (2021. a). Organ-on-chip of the cervical epithelial layer: A platform to study normal and pathological cellular remodeling of the cervix. *FASEB J*. 35 (4), e21463. doi: 10.1096/fj.202002590RRR.
13. Lithgow K.V., Buchholz V.C.H., Ku E., Konschuh S., D'Aubeterre A., Sycuro L.K. (2022). Protease activities of vaginal porphyromonas species disrupt coagulation and extracellular matrix in the cervicovaginal niche. *NPJ Biofilms Microbiomes* 8 (1), 8. doi: 10.1038/s41522-022-00270-7.
14. Sierra L.-J., Brown A.G., Barilá G.O., Anton L., Barnum C.E., Shetye S. S., et al.. (2018). Colonization of the cervicovaginal space with *Gardnerella vaginalis* leads to local inflammation and cervical remodeling in pregnant mice. *PloS One* 13 (1), e0191524. doi: 10.1371/journal.pone.0191524.
15. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. 2011. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:4680–4687. doi:10.1073/pnas.1002611107.
16. Verstraelen H, Vieira-Baptista P, De Seta F, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. 2022. The vaginal microbiome: I. research development, lexicon, defining «normal» and the dynamics throughout women's lives. *J Low Genit Tract Dis* 26:73–78. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000643>.
17. France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, Waetjen LE, Brotman RM, Ravel J. 2020. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome* 8:166. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00934-6>.
18. Holm JB, France MT, Ma B, McComb E, Robinson CK, Mehta A, Tallon LJ, Brotman RM, Ravel J. 2020. Comparative metagenome-assembled genome analysis of «*Candidatus Lachnocurva vaginae*», formerly known as bacterial vaginosis-associated bacterium-1 (BVAB1). *Front Cell Infect Microbiol* 10: 117. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00117>.
19. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UM, Zhong X, Koenig SS, Fu L, Ma ZS, Zhou X, Abdo Z, Forney LJ, Ravel J. 2012. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 4:132ra52. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003605>.
20. Romero R, Theis KR, Gomez-Lopez N, Winters AD, Panzer JJ, Lin H, Galaz J, Greenberg JM, Shaffer Z, Kracht DJ, Chaiworapongsa T, Jung E, Gotsch F, Ravel J, Peddada SD, Tarca AL. The Vaginal Microbiota of Pregnant Women Varies with Gestational Age, Maternal Age, and Parity. *Microbiol Spectr*. 2023 Aug 17;11(4):e0342922. doi: 10.1128/spectrum.03429-22. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37486223; PMCID: PMC10434204.
21. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, Sun CL, Goltsman DS, Wong RJ, Shaw G, Stevenson DK, Holmes SP, Relman DA. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Sep 1;112(35):11060-5. doi: 10.1073/pnas.1502875112. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26283357; PMCID: PMC4568272.
22. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, Galuppi M, Lamont RF, Chaemsaitong P, Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014 Feb 3;2(1):4. doi: 10.1186/2049-2618-2-4. Erratum in: *Microbiome*. 2014 Apr 15;2(1):10. PMID: 24484853; PMCID: PMC3916806.
23. Hočevár K, Maver A, Vidmar Šimic M, Hodžić A, Haslberger A, Premru Seršen T, Peterlin B. Vaginal Microbiome Signature Is Associated With Spontaneous Preterm Delivery. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Sep 10;6:201. doi: 10.3389/fmed.2019.00201. PMID: 31552254; PMCID: PMC6746969.
24. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20534435; PMCID: PMC3063603.

25. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, Chaemsaitong P, Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014 May 27;2:18. doi: 10.1186/2049-2618-2-18. PMID: 24987521; PMCID: PMC4066267.
26. Kindinger LM, MacIntyre DA, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, McDonald JA, Terzidou V, Cook JR, Lees C, Israfil-Bayli F, Faiza Y, Toozs-Hobson P, Slack M, Cacciatore S, Holmes E, Nicholson JK, Teoh TG, Bennett PR. Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage. *Sci Transl Med*. 2016 Aug 3;8(350):350ra102. doi: 10.1126/scitranslmed.aag1026. PMID: 27488896.
27. Mešić Đogić L, Lučić N, Mičić D, Omeragić F, Hodžić E, Fazlagić S, Kovač R, Pavlović N. Correlation between cervical infection and preterm labor. *Med Glas (Zenica)*. 2017 Feb 1;14(1):91-97. doi: 10.17392/886-16. PMID: 28165444.
28. Kindinger L.M., Bennett P.R., Lee Y.S. et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome* 5, 6 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0223-9>.
29. Gerson KD, McCarthy C, Elovitz MA, Ravel J, Sammel MD, Burris HH. Cervicovaginal microbial communities deficient in *Lactobacillus* species are associated with second trimester short cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May;222(5):491.e1–491.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1283. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31816307; PMCID: PMC7196011.
30. Perkhulin OM Microbiological characteristics of vaginal dysbiosis in pregnant women with isthmiccervical insufficiency and a history of infertility. *Vesnik problem biologii i medicini*. 2020. vol. 156. no. 2. P. 241–243. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-241-243.
31. Di Paola M, Seravalli V, Paccosi S, Linari C, Parenti A, De Filippo C, Tanturli M, Vitali F, Torcia MG, Di Tommaso M. Identification of Vaginal Microbial Communities Associated with Extreme Cervical Shortening in Pregnant Women. *J Clin Med*. 2020 Nov 10;9(11):3621. doi: 10.3390/jcm9113621. PMID: 33182750; PMCID: PMC7698214.
32. Zhou X, Li XX, Ge YM, Lai SY, Zhou LQ, Feng L, Zhao J. Effects of vaginal microbiota and cervical cerclage on obstetric outcomes of twin pregnancies with cervical incompetence: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jan;305(1):77–86. doi: 10.1007/s00404-021-06119-2. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34351473.
33. Brown RG, Chan D, Terzidou V, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, MacIntyre DA, Bennett PR. Prospective observational study of vaginal microbiota pre- and post-rescue cervical cerclage. *BJOG*. 2019 Jun;126(7):916–925. doi: 10.1111/1471-0528.15600. Epub 2019 Mar 10. PMID: 30854760; PMCID: PMC6750128.
34. Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Алиханова Е.С., Семёнов Ю.А. Цервико-вагинальные инфекции при истмико-цервикальной недостаточности. *Доктор.Ру*. 2021; 20(1): 61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-61-67.
35. Vargas M, Yañez F, Elias A, et al. Cervical pessary and cerclage placement for preterm birth prevention and cervicovaginal microbiome changes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101:1403–1413. doi: 10.1111/aogs.14460
36. Cai, S., Wu, Y., Zeng, L. et al. Effects of vaginal microecology and immunity on the pregnancy outcome of cervical cerclage. *BMC Women's Health* 22, 167 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01751-9>.
37. Moron AF, Witkin SS, Linhares IM, Hatanaka AR, Sarmiento SGP, França MS, Carvalho FHC, Mattar R, Forney LJ. *Lactobacillus crispatus* dominance in the vaginal microbiome reduces the occurrence of spontaneous preterm birth in women with a short cervical length. *DST [Internet]*. 2022 May 19 [cited 2023 Dec. 24];34. Available from: <https://www.bjstd.org/revista/article/view/1198>.
38. Саргсян Г.С., Беспалова О.Н., Савичева А.М., Хуснутдинова Т.А., Будилковская О.В., Крысанова А.А., Шалепо К.В. Микробиологическая безопасность установки акушерского пессария Dr. Arabin у беременных с короткой шейкой матки // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2022. — Т. 71. — №5. — С. 65–74. doi: 10.17816/JOWD109931.
39. Choi YS, Kim Y, Hong SY, Cho HJ, Sung JH, Choi SJ, Kim JS, Oh SY, Roh CR. Abnormal Vaginal Flora in Cervical Incompetence Patients — the Impact of *Escherichia coli*. *Reprod Sci*. 2023 Oct;30(10):3010–3018. doi: 10.1007/s43032-023-01242-8. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37118059.
40. Silvano A, Meriggi N, Renzi S, Seravalli V, Torcia MG, Cavalieri D, Di Tommaso M. Vaginal Microbiome in Pregnant Women with and without Short Cervix. *Nutrients*. 2023 May 2;15(9):2173. doi: 10.3390/nu15092173. PMID: 37432374; PMCID: PMC10180705.

© Батомункуев Аюр Очирович (ay-baton@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»