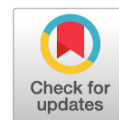


DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2024-11-1-49-56>

Изменения микробиома как один из факторов развития истмико-цервикальной недостаточности

К.Р. Бахтияров, А.Ш. Абдулаева, М.Б. Бимурзаева, Д.В. Королёва, П.И. Кузьмина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Существует гипотеза, что состояние цервикагинального микробиома женщины может коррелировать с вероятностью таких акушерских осложнений, как истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) и преждевременные роды (ПР). В этом обзоре мы рассмотрели взаимосвязь микробиома и ИЦН. Оказалось, что доминирование в микробиоме *Lactobacillus crispatus* и, возможно, *L. gasseri* ассоциировано с доношенной беременностью, тогда как преобладание других видов *Lactobacillus* и анаэробных бактерий приводит к преждевременному разрыву плодных оболочек и ПР. Стоит обратить внимание на то, что высокое содержание антимикробного пептида β -дефензина 2 даже при отсутствии доминирования *L. crispatus* также ассоциировано с доношенной беременностью. При изучении цервикагинальной и амниотической жидкостей женщин, впоследствии родивших преждеременно, выявляется повышение содержания провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-8, IL-10 и др. Изменение состава микробиома и повышение иммунного ответа матери приводят к преждевременному ремоделированию и размягчению шейки матки — то есть к истмико-цервикальной недостаточности. Таким образом, раннее выявление изменений в цервикагинальном микробиоме, цервикагинальной и амниотической жидкостях может быть прогностическим маркером ИЦН и ПР.

Ключевые слова: беременность; преждевременные роды; недостаточность шейки матки; цервикагинальный микробиом; лактобациллы; микробиом околоплодных вод; короткая шейка матки; бактериальный вагиноз.

Для цитирования:

Бахтияров К.Р., Абдулаева А.Ш., Бимурзаева М.Б., Королёва Д.В., Кузьмина П.И. Изменения микробиома как один из факторов развития истмико-цервикальной недостаточности // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2024. Т. 11, № 1. С. 49–56.
doi: 10.17816/2313-8726-2024-11-1-49-56

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2024-11-1-49-56>

Changes in the microbiome as a factor in the development of isthmic cervical insufficiency

Kamil R. Bakhtiyarov, Afet Sh. Abdulaeva, Makka B. Bimurzayeva,
Daria V. Korolyova, Polina I. Kuzmina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

The status of a woman's cervicovaginal microbiome may correlate with the risk of obstetric complications such as isthmic cervical insufficiency (ICI) and preterm delivery (PD). This review examined the relationship between the microbiome and ICI. The dominance of *Lactobacillus crispatus* and, possibly, *L. gasseri* in the microbiome was associated with full-term pregnancy, whereas the predominance of other *Lactobacillus* species and anaerobic bacteria led to the preterm rupture of membranes and PD. Notably, high levels of the antimicrobial peptide β -defensin 2, even without *L. crispatus* dominance, are also associated with full-term pregnancy. The analysis of the cervicovaginal and amniotic fluids of women who subsequently gave birth prematurely revealed an increase in the levels of proinflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-2, IL-8, and IL-10. Changes in the microbiome composition and an increase in the maternal immune response lead to premature remodeling and softening of the cervix, i.e. ICI. Thus, early detection of changes in the cervicovaginal microbiome and cervicovaginal and amniotic fluids may be a prognostic marker for ICI and PD.

Keywords: pregnancy; preterm delivery; cervical insufficiency; cervicovaginal microbiome; lactobacilli; amniotic fluid microbiome; short cervix; bacterial vaginosis.

To cite this article:

Bakhtiyarov KR, Abdulaeva ASH, Bimurzayeva MB, Koroleva DV, Kuz'mina PI. Changes in the microbiome as a factor in the development of isthmic cervical insufficiency. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(1):49–56. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2024-11-1-49-56

Received: 28.12.2023

Accepted: 05.01.2024

Published: 27.03.2024

Преждевременные роды (ПР) — это родоразрешение до 37-й недели гестации. В настоящее время преждевременные роды представляют большую проблему для акушеров всего мира. К примеру, каждый десятый ребёнок в США рождается преждевременно. Тенденция к преждевременным родам растёт с каждым годом и, как ни странно, их количество у афроамериканок приблизительно на 50% больше, чем у представительниц европеоидной расы и латиноамериканок [1]. ПР — полиэтиологическая патология, причинами которой могут быть экстрагенитальные заболевания, патологии репродуктивной системы, стресс, раса, возраст и др. В своем исследовании F. Fuchs и соавт. показали, что женщины в возрасте 30–34 лет имеют наименьший риск ПР, тогда как женщины старше 40 лет имеют высокие риски [2]. Кроме того, причинами преждевременных родов также бывают нарушения нормального микробиома влагалища и, как следствие, восходящая влагалищная инфекция, попадающая через шейку матки в её полость, и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) [3]. В данном обзоре мы рассмотрим взаимосвязь между этими двумя причинами преждевременных родов.

ИЦН характеризуется укорочением шейки матки менее 25 мм и/или дилатацией цервикального канала более 10 мм. Характерно быстрое и малоболлезненное укорочение шейки матки во II или начале III триместра беременности с последующим поздним выкидышем или преждевременными родами. Возможно пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал и преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО). Наиболее оптимальный метод диагностики ИЦН во время беременности — трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки (ультразвуковая цервикометрия) [4]. Чем меньше срок гестации (16–22-я неделя) и короче шейка матки при диагностировании ИЦН, тем выше риск (50%) ранних преждевременных родов (менее 32 недель). На более поздних сроках гестации этот риск снижается до 15% [5].

Микробиота — это совокупность микроорганизмов, населяющих ту или иную нишу в человеческом организме. Понятие микробиома же включает в себя как саму микробиоту, так и совокупность генетического материала данных микроорганизмов вместе с условиями среды их обитания [6]. Для изучения состава микробиоты используют методы секвенирования ДНК нового поколения: для бактериальной клетки специфичным является ген рибосомной РНК 16S с наиболее вариабельными областями V1–V3 и V3–V5. Этот метод позволяет оценить качественный и количественный состав микробиома [7–8]. В микробиоме влагалища могут преобладать различные виды *Lactobacillus*, соответственно выделяют несколько типов бактериальных сообществ влагалища (CST): *L. crispatus* (CSTI), *L. gasseri* (CSTII), *L. iners* (CSTIII) и *L. jensenii* (CSTV), также возможен вариант с преобладанием в микробиоме патогенных анаэробов (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*,

Ureaplasma, *Megasphaera*, *Escherichia*, *Shigella* и др.) и снижением количества *Lactobacillus*, что приводит к бактериальному вагинозу (CSTIV) [9].

Менархе ассоциировано с повышением уровня циркулирующего эстрогена, что приводит к пролиферации эпителиальных клеток во влагалище и отложению гликогена, который затем метаболизируется до молочной кислоты под действием альфа-амилазы лактобактерий. *Lactobacillus* обеспечивают защиту от инвазии и колонизации эпителия влагалища патогенными и условно-патогенными микроорганизмами за счёт продукции пероксида водорода, бактериоцинов, увеличивающих проницаемость клеток-мишеней, биосурфактантов и молочной кислоты, снижающей pH среды, что создаёт неблагоприятные условия для роста и размножения болезнетворных микроорганизмов; молочная кислота также обеспечивает лизис повреждённых эпителиальных клеток слизистой влагалища с получением гликогена, и цикл замыкается. Защитную функцию также выполняют муцины, β-дефензины, антитела и др. [10–11]. Чем ниже pH во влагалище (меньше 4), тем больше доминирование *Lactobacillus*, и, напротив, чем pH выше, тем содержание *Lactobacillus* ниже и больше преобладание анаэробных бактерий [9, 12]. Во время беременности содержание эстрогена постоянное, отсутствуют менструальные кровотечения и слушивание эндометрия, что создаёт благоприятные условия для роста и размножения лактобактерий [7, 13]. При ПР наблюдается высокое разнообразие состава микробиома на фоне снижения доминирования видов *Lactobacillus* (особенно *L. crispatus*), а при нормальных родах в срок — низкое разнообразие микробиома, представленное в основном *L. crispatus*. Следовательно, преобладание *L. crispatus* в микробиоме ассоциировано с доношенной беременностью [14–18]. Однако доношенная беременность и роды в срок возможны и при отсутствии доминирования *L. crispatus* и при преобладании другого бактериального сообщества [19].

М.А. Elovitz и соавт. в своём исследовании «Материнство и микробиом» (M&M) выяснили, что *Mobiluncus curtisii/mulieris*, относящиеся к CSTIV (community state type, CST), наиболее сильно ассоциированы с ПР, особенно на сроке менее 34 недель. В случае если численность *Lactobacillus* spp. низкая, риск ПР на фоне *Mobiluncus curtisii/mulieris* повышается, если же численность *Lactobacillus* spp. высокая, этот риск исчезает. Это доказывает, что наличие в микробиоме *Lactobacillus* spp. нивелирует риск ПР даже при наличии представителей патологической флоры [20]. У афроамериканок в цервиковагинальном микробиоме чаще всего нет преобладания *L. crispatus*, что связано с неблагоприятными исходами беременности, а у европейек, наоборот, присутствует преобладание данного вида *Lactobacillus*. Риск ПР у афроамериканок на этом фоне в два раза больше, в том числе выше риск развития бактериального вагиноза [21–22]. Однако высокое содержание *L. crispatus*

не гарантирует роды в срок как у афроамериканок, так и у европейек. В результате исследования влияния местного иммунного ответа на исход беременности, а именно — роли β -дефензина 2, антимикробного пептида, который используется иммунными клетками для уничтожения фагоцитированного антигена, учёные пришли к выводу, что его высокое содержание нивелирует риск ПР, связанный с недостатком *Lactobacillus* spp. Однако низкое содержание этого антимикробного пептида даже при условии преобладания *Lactobacillus* spp. может привести к ПР [20]. Усиление психоэмоционального стресса у беременной женщины может быть причиной снижения содержания β -дефензина 2, а комбинация этих двух факторов резко повышает риск ПР [23].

K.D. Gerson и соавт. провели вторичный анализ исследования «Материнство и микробиом» и выяснили, что частота обнаружения CSTIV в цервикальном мазке у женщин со спонтанными ПР составила почти 45%. Короткая шейка матки чаще наблюдалась при CSTIV, нежели при других типах влагалищных бактериальных сообществ. К тому же частота преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при ПР немного чаще наблюдалась у пациенток с CSTIV. В результате женщины с короткой шейкой матки и CSTIV в цервикальном мазке имеют более высокий риск ПР. Кроме того, большинство женщин, у которых обнаружены эти параметры, были афроамериканками [24].

Интересно, что преобладание в микробиоме *L. iners* на 16-й неделе также приводит к преждевременному укорочению шейки матки и к ПР до 34-й недели гестации, тогда как *L. crispatus* — доминантная микробиота на том же сроке ассоциирована с нормальными родами в срок. *L. crispatus* в микробиоме преобладала у европейек, а *L. iners* и CSTIV — у афроамериканок [3]. Возможно, это связано с тем, что *L. crispatus* обеспечивает синтез D- и L-молочной кислоты, а *L. iners* способна образовывать только её L-изомер, который обладает более низкими защитными свойствами против патогенных бактерий в отличие от его D-изомера [10, 25]. M. Di Paola и соавт. показали, что *L. iners* — доминантная микробиота (среди всех видов *Lactobacillus* — доминантных микробиот) чаще всего ассоциирована с чрезвычайно короткой шейкой матки (менее 10 мм) и, соответственно, приводит к ремоделированию шейки матки и к ИЦН, так же, как микробиота, представленная анаэробами (CSTIV) [26]. В дополнение к этому, *L. jensenii* — доминантная микробиота — тоже может быть связана с ПР, в то время как преобладание *L. gasseri* имеет аналогичный *L. crispatus* защитный эффект и связана с доношенной беременностью [27]. *L. iners* и *G. vaginalis* приводят к увеличению проницаемости цервикальных эпителиальных клеток, происходит чрезмерная гидратация стромы шейки матки и размягчение шейки, а затем её ремоделирование и в дальнейшем ПР. *L. crispatus*, напротив, обеспечивает мощную защиту эпителиального барьера шейки матки от действия патологической флоры [28].

Дисбиоз влагалища приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов [29]. В своём исследовании L.-J. Sierra и соавт. выяснили, что колонизация цервикагинальной области *G. vaginalis* приводит к повышению секреции муцина и инициирует синтез интерлейкина-6 (IL-6) как в цервикагинальной, так и в амниотической жидкости, несмотря на отсутствие восходящего инфицирования плодных оболочек, плаценты и полости матки. Это говорит о способности патологической флоры вызывать местную воспалительную реакцию в цервикагинальном пространстве, что, вероятно, и приводит к снижению упругости шейки матки, её ремоделированию и к ПР в дальнейшем [30–31]. Женщины с очень короткой шейкой матки (менее 15 мм) имеют более высокую концентрацию IL-6 и других провоспалительных медиаторов в околоплодных водах, чем женщины с короткой шейкой матки (менее 25 мм, но более 15 мм). Концентрация IL-2 была повышена у женщин с очень короткой шейкой матки, которые впоследствии родили преждевременно, но не у женщин, родивших в срок [32]. A.L. Tarca и соавт. определили, что у пациенток с короткой шейкой матки на сроке 16–22 недели при амниоцентезе в амниотической жидкости наблюдается высокая концентрация провоспалительных белков, особенно IL-8, MIP-1 β , IL-6 и IL-10; на сроке 22–26 недель — высокая концентрация IL-8, MIP-1 β и IL-6; на сроке 26–31 неделя — только IL-8. Следовательно, чем короче шейка матки и меньше срок гестации, тем выше концентрация провоспалительных белков и выше риск ранних ПР (менее 32 недель). Эти белки производятся макрофагами и лимфоцитами, являются цитокинами, которые за счёт хемотаксиса привлекают в область воспаления нейтрофилы и другие гранулоциты [5]. У женщин же с доношенной беременностью в амниотической жидкости не было найдено маркеров бактериальной инвазии [33].

Содержание D-молочной кислоты максимально в CSTI (*L. crispatus*), далее в CSTV (*L. jensenii*), значения TIMP-1 (эндогенный ингибитор металлопротеиназ) в этих сообществах минимальны, что сопряжено с нормальной длиной шейки матки. Содержание L-молочной кислоты наибольшее в CSTIII (*L. iners*), значения TIMP-1 в этом сообществе и в CSTIV, представленном *G. vaginalis*, максимальны, что ассоциировано с укорочением шейки матки и неблагоприятными исходами беременности в виде ПР [34]. H.-N. Yoo и соавт. в своём исследовании показали, что у пациенток с диагностированной цервикальной недостаточностью (цервикальный канал более 10 мм) и укороченной шейкой матки (менее 25 мм) в цервикагинальной жидкости помимо TIMP-1 также наблюдаются высокие значения витамин D-связывающего белка (VDBP) и белка 3 семейства Dickkopf (DDK-3). Комбинация этих показателей является более точным предиктором ПР, чем их значения по отдельности [35]. Значения матричной металлопротеиназы-8 (MMP-8) также оказались повышены у женщин с ПР [36]. Таким образом, эти показатели могут использоваться для прогнозирования ПР.

Снижение содержания *L. crispatus* и доминирование анаэробной флоры (*Bacteroides*, *Fusobacteriales* и *Clostridiales*) могут приводить к ПРПО и ПР в дальнейшем [35]. На 24–28-й неделях с момента ПРПО до родов проходит около 9 дней, на 31-й неделе — около 5 дней [36]. Лечение при ПРПО в настоящее время направлено на ускорение созревания лёгких плода (образование сурфактанта) за счёт введения глюкокортикостероидов, также необходим пероральный приём матерью 250 мг эритромицина в течение 10 дней для предупреждения восходящего инфицирования [37]. Однако R. Brown и соавт. выяснили, что при терапии эритромицином женщин, у которых изначально микробиота была представлена *Lactobacillus* (доминанта), возникает влагалищный дисбактериоз со снижением численности *Lactobacillus*, который может привести к развитию хориоамнионита, тогда как лечение эритромицином женщин с микробиомом, представленным в основном патологической флорой, привело к снижению её разнообразия и к повышению содержания *Lactobacillus*. Таким образом, для первой группы женщин терапия эритромицином нецелесообразна, а для второй приемлема [16].

Приведённые выше данные подтверждают гипотезу о том, что состояние влагалищного микробиома женщины может коррелировать с вероятностью таких акушерских осложнений, как ИЦН и преждевременные роды. *L. crispatus* обеспечивает защиту эпителиального барьера шейки матки и влагалища, что ассоциировано с родами в срок, присутствие других влагалищных сообществ связано с ИЦН и ПР. Активация иммунной реакции со

стороны матери в ответ на воздействие патологической флоры, проявляющаяся повышением содержания провоспалительных цитокинов в цервикагинальной и амниотической жидкостях, также фактор риска развития ИЦН и ПР. Однако требуется дальнейшее изучение этой проблемы для возможного предупреждения ИЦН и ПР и для подбора рациональной терапии данных акушерских осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Preterm Birth. Maternal and Infant Health. Reproductive Health [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, 2020. [дата обращения: 02.01.2024]. Доступ по ссылке: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm>
2. Fuchs F., Monet B., Ducruet T., Chaillet N., Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study // PLoS One. 2018. Vol. 13, N. 1. P. e0191002. doi: 10.1371/journal.pone.0191002
3. Kindinger L.M., Bennett Ph.R., Lee Y.S., et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk // Microbiome. 2017. Vol. 5, N. 1. P. 6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9
4. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Истмико-цервикальная недостаточность — 2021–2022–2023». Утверждены Минздравом РФ. 2021.
5. Tarca A.L., Fitzgerald W., Chaemsaitong P., et al. The cytokine network in women with an asymptomatic short cervix and the risk of preterm delivery // Am J Reprod Immunol. 2017. Vol. 78, N. 3. P. e12686. doi: 10.1111/aji.12686
6. The Integrative Human Microbiome Project // Nature. 2019. Vol. 569, N. 7758. P. 641–648. doi: 10.1038/s41586-019-1238-8
7. Bayar E., Bennett Ph.R., Chan D., Sykes L., MacIntyre D.A. The pregnancy microbiome and preterm birth // Semin Immunopathol. 2020. Vol. 42, N. 4. P. 487–499. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w
8. Conlan S., Kong H.H., Segre J.A. Species-Level Analysis of DNA Sequence Data from the NIH Human Microbiome Project // PLoS One. 2012. Vol. 7, N. 10. P. e47075. doi: 10.1371/journal.pone.0047075
9. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // Proc Natl Acad Sci U S A. 2011. Vol. 108, Suppl. 1. P. 4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107
10. Amabebe E., Anumba D.O.C. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of *Lactobacilli* // Front Med (Lausanne). 2018. Vol. 5. P. 181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181
11. Wang S., Wang Q., Yang E., et al. Antimicrobial Compounds Produced by Vaginal *Lactobacillus crispatus* Are Able to Strongly Inhibit *Candida albicans* Growth, Hyphal Formation and Regulate Virulence-related Gene Expressions // Front Microbiol. 2017. Vol. 8. P. 564. doi: 10.3389/fmicb.2017.00564
12. Назарова В.В., Шипицына Е.В., Шалепов К.В., Савичева А.М. Бактериальные сообщества, формирующие микроэкосистему влагалища в норме и при бактериальном вагинозе // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66, № 6. С. 30–43. doi: 10.17816/JOWD66630-43

13. Odogwu N.M., Onebunne C.A., Chen J., et al. *Lactobacillus crispatus* thrives in pregnancy hormonal milieu in a Nigerian patient cohort // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N. 1. P. 18152. doi: 10.1038/s41598-021-96339-y
14. Hočevár K., Maver A., Vidmar Šimic M., et al. Vaginal Microbiome Signature Is Associated With Spontaneous Preterm Delivery // *Front Med (Lausanne)*. 2019. Vol. 6. P. 201. doi: 10.3389/fmed.2019.00201
15. MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S., et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population // *Sci Rep*. 2015. Vol. 5. P. 8988. doi: 10.1038/srep08988
16. Brown R., Chan D., Terzidou V., et al. Prospective observational study of vaginal microbiota pre- and post-rescue cervical cerclage // *BJOG*. 2019. Vol. 126, N. 7. P. 916–925. doi: 10.1111/1471-0528.15600
17. Dols J.A.M., Molenaar D., van der Helm J., et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by *Lactobacillus* abundance and species diversity // *BMC Infect Dis*. 2016. Vol. 16. P. 180. doi: 10.1186/s12879-016-1513-3
18. DiGiulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J., et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015. Vol. 112, N. 35. P. 11060–11065. doi: 10.1073/pnas.1502875112
19. Stout M.J., Zhou Y., Wylie K.M., et al. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth // *Am J Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 217, N. 3. P. 356.e1–356.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.030
20. Elovitz M.A., Gajer P., Riis V., et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery // *Nat Commun*. 2019. Vol. 10, N. 1. P. 1305. doi: 10.1038/s41467-019-09285-9
21. Fettweis J.M., Serrano M.G., Brooks J.P., et al. The vaginal microbiome and preterm birth // *Nat Med*. 2019. Vol. 25, N. 6. P. 1012–1021. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2
22. Callahan B.J., DiGiulio D.B., Goltsman D.S.A., et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017. Vol. 114, N. 37. P. 9966–9971. doi: 10.1073/pnas.1705899114
23. Burris H.H., Riis V.M., Schmidt I., et al. Maternal stress, low cervicovaginal β -defensin, and spontaneous preterm birth // *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020. Vol. 2, N. 2. P. 100092. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100092
24. Gerson K.D., McCarthy C., Elovitz M.A., et al. Cervicovaginal microbial communities deficient in *Lactobacillus* species are associated with second trimester short cervix // *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 222, N. 5. P. 491.e1–491.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1283
25. Abdelmaksoud A.A., Koparde V.N., Shethet N.U., et al. Comparison of *Lactobacillus crispatus* isolates from *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria // *Microbiology (Reading)*. 2016. Vol. 162, N. 3. P. 466–475. doi: 10.1099/mic.0.000238
26. Di Paola M., Seravalli V., Paccosi S., et al. Identification of Vaginal Microbial Communities Associated with Extreme Cervical Shortening in Pregnant Women // *J Clin Med*. 2020. Vol. 9, N. 11. P. 3621. doi: 10.3390/jcm9113621
27. Stafford G.P., Parker J.L., Amabebe E., et al. Spontaneous Preterm Birth Is Associated with Differential Expression of Vaginal Metabolites by *Lactobacilli*-Dominated Microflora // *Front Physiol*. 2017. Vol. 8. P. 615. doi: 10.3389/fphys.2017.00615
28. Anton L., Sierra L.-J., DeVine A., et al. Common Cervicovaginal Microbial Supernatants Alter Cervical Epithelial Function: Mechanisms by Which *Lactobacillus crispatus* Contributes to Cervical Health // *Front Microbiol*. 2018. Vol. 9. P. 2181. doi: 10.3389/fmicb.2018.02181
29. Campisciano G., Zanotta N., Licastro D., De Seta F., Comar M. In vivo microbiome and associated immune markers: New insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8. P. 2307. doi: 10.1038/s41598-018-20649-x
30. Sierra L.-J., Brown A.G., Barila G.O., et al. Colonization of the cervicovaginal space with *Gardnerella vaginalis* leads to local inflammation and cervical remodeling in pregnant mice // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N. 1. P. e0191524. doi: 10.1371/journal.pone.0191524
31. Kim Y.M., Park K.H., Park H., et al. Complement C3a, But Not C5a, Levels in Amniotic Fluid Are Associated with Intra-amniotic Infection and/or Inflammation and Preterm Delivery in Women with Cervical Insufficiency or an Asymptomatic Short Cervix (≤ 25 mm) // *J Korean Med Sci*. 2018. Vol. 33, N. 35. P. e220. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e220
32. Galaz J., Romero R., Xu Y., et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with a sonographic short cervix // *J Perinat Med*. 2020. Vol. 48, N. 7. P. 665–676. doi: 10.1515/jpm-2020-0037
33. Lim E.S., Rodriguez C., Holtz L.R. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community // *Microbiome*. 2018. Vol. 6, N. 1. P. 87. doi: 10.1186/s40168-018-0475-7
34. Witkin S.S., Moron A.F., Ridenhour B.J., et al. Vaginal Biomarkers That Predict Cervical Length and Dominant Bacteria in the Vaginal Microbiomes of Pregnant Women // *mBio*. 2019. Vol. 10, N. 5. P. e02242-19. doi: 10.1128/mBio.02242-19
35. Yoo H.-N., Park K.H., Jung E.Y., et al. Non-invasive prediction of preterm birth in women with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 25 mm) by measurement of biomarkers in the cervicovaginal fluid // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N. 7. P. e0180878. doi: 10.1371/journal.pone.0180878
36. Dymanowska-Dyjak I., Stupak A., Kondracka A., et al. Elastography and Metalloproteinases in Patients at High Risk of Preterm Labor // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N. 17. P. 3886. doi: 10.3390/jcm10173886
37. Brown R.G., Marchesi J.R., Lee Y.S., et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin // *BMC Med*. 2018. Vol. 16, N. 1. P. 9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x
38. Peaceman A.M., Lai Y., Rouse D.J., et al. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation // *Am J Perinatol*. 2015. Vol. 32, N. 1. P. 57–62. doi: 10.1055/s-0034-1373846
39. Preterm labour and birth. NICE guideline [NG25] [Internet]. Recommendations. National Institute for Health and Care Excellence, 20 November 2015. [дата обращения: 04.01.2024]. Доступ по ссылке: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#intrapartum-antibiotics>

REFERENCES

1. Preterm Birth. Maternal and Infant Health. Reproductive Health. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, 2020. [cited 2024 Jan 02]. Available from: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm>
2. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191002. doi: 10.1371/journal.pone.0191002
3. Kindinger LM, Bennett PhR, Lee YS, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*. 2017;5(1):6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9
4. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Klinicheskie rekomendatsii «Istmiko-tservikal'naya nedostatochnost' — 2021–2022–2023». Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (In Russ).
5. Tarca AL, Fitzgerald W, Chaemsaitong P, et al. The cytokine network in women with an asymptomatic short cervix and the risk of preterm delivery. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(3):e12686. doi: 10.1111/aji.12686
6. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019;569(7758):641–648. doi: 10.1038/s41586-019-1238-8
7. Bayar E, Bennett PhR, Chan D, Sykes L, MacIntyre DA. The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol*. 2020;42(4):487–499. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w
8. Conlan S, Kong HH, Segre JA. Species-level analysis of DNA sequence data from the NIH Human Microbiome Project. *PLoS One*. 2012;7(10):e47075. doi: 10.1371/journal.pone.0047075
9. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl. 1:4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107
10. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181
11. Wang S, Wang Q, Yang E, et al. Antimicrobial Compounds Produced by Vaginal Lactobacillus crispatus Are Able to Strongly Inhibit Candida albicans Growth, Hyphal Formation and Regulate Virulence-related Gene Expressions. *Front Microbiol*. 2017;8:P564. doi: 10.3389/fmicb.2017.00564
12. Nazarova VV, Shipitsina EV, Shalepo KV, Savicheva AM. Bacterial communities forming the vaginal micro-ecosystem in nom and bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Women Diseases*. 2017;66(6):30–43. doi: 10.17816/JOWD66630-43
13. Odogwu NM, Onebunne CA, Chen J, et al. Lactobacillus crispatus thrives in pregnancy hormonal milieu in a Nigerian patient cohort. *Sci Rep*. 2021;11(1):18152. doi: 10.1038/s41598-021-96339-y
14. Hočevár K, Maver A, Vidmar Šimic M, et al. Vaginal Microbiome Signature Is Associated With Spontaneous Preterm Delivery. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:201. doi: 10.3389/fmed.2019.00201
15. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep*. 2015;5:8988. doi: 10.1038/srep08988
16. Brown R, Chan D, Terzidou V, et al. Prospective observational study of vaginal microbiota pre- and post-rescue cervical cerclage. *BJOG*. 2019;126(7):916–925. doi: 10.1111/1471-0528.15600
17. Dols JAM, Molenaar D, van der Helm J, et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by Lactobacillus abundance and species diversity. *BMC Infect Dis*. 2016;16:180. doi: 10.1186/s12879-016-1513-3
18. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(35):11060–11065. doi: 10.1073/pnas.1502875112
19. Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM, et al. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):356.e1–356.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.030
20. Elovitz MA, Gajer P, Riis V, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun*. 2019;10(1):1305. doi: 10.1038/s41467-019-09285-9
21. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med*. 2019;25(6):1012–1021. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2
22. Callahan BJ, DiGiulio DB, Goltsman DSA, et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(37):9966–9971. doi: 10.1073/pnas.1705899114
23. Burris HH, Riis VM, Schmidt I, et al. Maternal stress, low cervicovaginal β -defensin, and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100092. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100092
24. Gerson KD, McCarthy C, Elovitz MA, et al. Cervicovaginal microbial communities deficient in Lactobacillus species are associated with second trimester short cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):491.e1–491.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1283
25. Abdelmaksoud AA, Koparde VN, Shethet NU, et al. Comparison of Lactobacillus crispatus isolates from Lactobacillus-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria. *Microbiology (Reading)*. 2016;162(3):466–475. doi: 10.1099/mic.0.000238
26. Di Paola M, Seravalli V, Paccosi S, et al. Identification of Vaginal Microbial Communities Associated with Extreme Cervical Shortening in Pregnant Women. *J Clin Med*. 2020;9(11):3621. doi: 10.3390/jcm9113621
27. Stafford GP, Parker JL, Amabebe E, et al. Spontaneous Preterm Birth Is Associated with Differential Expression of Vaginal Metabolites by Lactobacilli-Dominated Microflora. *Front Physiol*. 2017;8:615. doi: 10.3389/fphys.2017.00615
28. Anton L, Sierra L-J, DeVine A, et al. Common Cervicovaginal Microbial Supernatants Alter Cervical Epithelial Function: Mechanisms by Which Lactobacillus crispatus Contributes to Cervical Health. *Front Microbiol*. 2018;9:2181. doi: 10.3389/fmicb.2018.02181
29. Campisciano G, Zanotta N, Licastro D, De Seta F, Comar M. In vivo microbiome and associated immune markers: New insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis. *Sci Rep*. 2018;8:2307. doi: 10.1038/s41598-018-20649-x

30. Sierra L.-J, Brown AG, Barila GO, et al. Colonization of the cervicovaginal space with *Gardnerella vaginalis* leads to local inflammation and cervical remodeling in pregnant mice. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191524. doi: 10.1371/journal.pone.0191524
31. Kim YM, Park KH, Park H, et al. Complement C3a, But Not C5a, Levels in Amniotic Fluid Are Associated with Intra-amniotic Infection and/or Inflammation and Preterm Delivery in Women with Cervical Insufficiency or an Asymptomatic Short Cervix (≤ 25 mm). *J Korean Med Sci*. 2018;33(35):e220. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e220
32. Galaz J, Romero R, Xu Y, et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with a sonographic short cervix. *J Perinat Med*. 2020. Vol. 48, N. 7. P. 665–676. doi: 10.1515/jpm-2020-0037
33. Lim ES, Rodriguez C, Holtz LR. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome*. 2018;6(1):87. doi: 10.1186/s40168-018-0475-7
34. Witkin SS, Moron AF, Ridenhour BJ, et al. Vaginal Biomarkers That Predict Cervical Length and Dominant Bacteria in the Vaginal Microbiomes of Pregnant Women. *mBio*. 2019;10(5):e02242-19. doi: 10.1128/mBio.02242-19
35. Yoo H-N, Park KH, Jung EY, et al. Non-invasive prediction of preterm birth in women with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 25 mm) by measurement of biomarkers in the cervicovaginal fluid. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180878. doi: 10.1371/journal.pone.0180878
36. Dymanowska-Dyjak I, Stupak A, Kondracka A, et al. Elastography and Metalloproteinases in Patients at High Risk of Preterm Labor. *J Clin Med*. 2021;10(17):3886. doi: 10.3390/jcm10173886
37. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med*. 2018;16(1):9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x
38. Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, et al. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2015;32(1):57–62. doi: 10.1055/s-0034-1373846
39. Preterm labour and birth. NICE guideline [NG25] [Internet]. Recommendations. National Institute for Health and Care Excellence, 20 November 2015. [cited 2024 Jan 4]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#intrapartum-antibiotics>

ОБ АВТОРАХ

***Бахтияров Камиль Рафаэльевич**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;
ORCID: 0000-0002-3176-5589;
e-mail: doctorbah@mail.ru

Абдулаева Афет Шафаятовна, студентка;
ORCID: 0000-0001-6680-6400;
e-mail: abdulaeva.a.00@gmail.com

Бимурзаева Макка Беслановна, студентка;
ORCID: 0000-0002-3065-0755;
e-mail: bimakka@mail.ru

Королёва Дарья Владиславовна, студентка;
ORCID: 0009-0009-9093-2103;
e-mail: dashak1504@gmail.com

Кузьмина Полина Игоревна, студентка;
ORCID: 0009-0004-0098-1774;
e-mail: kuzmina_p_i@student.sechenov.ru

AUTHORS INFO

***Kamil' R. Bakhtiyarov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2,
building 4, Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-3176-5589;
e-mail: doctorbah@mail.ru

Afet Sh. Abdulaeva, student;
ORCID: 0000-0001-6680-6400
e-mail: abdulaeva.a.00@gmail.com

Makka B. Bimurzayeva, student;
ORCID: 0000-0002-3065-0755;
e-mail: bimakka@mail.ru

Daria V. Korolyova, student;
ORCID: 0009-0009-9093-2103;
e-mail: dashak1504@gmail.com

Polina I. Kuzmina, student;
ORCID: 0009-0004-0098-1774;
e-mail: kuzmina_p_i@student.sechenov.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author