

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: ТОМ 24, ВИПУСК 4 (88), 2024**
ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Зміст

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Акімова Л. С. 4	СТАН НИРКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ II СТАДІЇ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ II-III СТАДІЇ
Боскіна М.Г., Пелипенко О.В. 13	ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНЕ ПЛАНУВАННЯ АРТРОСКОПІЧНОЇ СИНОВЕКТОМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ТРАВМАМИ КОЛІННОГО СУГЛОБА З НАЯВНОЮ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
Боровик К.М. 21	ОСОБЛИВОСТІ ПСИХО-ЕМОЦІЙНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ, ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
Бондарець Д.В., Руденко К.В. 25	ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ МАНІФЕСТАЦІЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ
Годованець О.С. 30	ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІНДЕКСІВ СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ ТА ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ
Драбовська І.А., Маслова Г.С. 35	РОЛЬ В ₂ -МІКРОГЛОБУЛІНУ В ОЦІНЦІ ПРОГРЕСІЇ В-КЛІТИННОЇ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ
Ivanova Yu., Viun S., Miasoiedov K., Bytiak S., Gramatiuk S., Viun T. 40	CELLULAR TECHNOLOGIES FOR TREATING CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA IN DIABETES: MORPHOMETRIC DYNAMICS OF SKIN AND MUSCLE BLOOD VESSELS
Іванченко А. Ю. 48	ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СІТКІВКИ ПІСЛЯ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ
Іванова Г.О., Дудченко М.О., Кравціє М.І., Іващенко Д.М., Шевчук М.П., Городова-Андрєєва Т.В. 52	ВИДАЛЕННЯ МЕТАЛЕВИХ СТОРОННІХ ПРЕДМЕТІВ З М'ЯКИХ ТКАНИН КОМБІНОВАНИМ МЕТОДОМ
Марченко О.Г. 58	АНАЛІЗ СПЕКТРУ МІКРОФЛОРИ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ПАЦІЄНТІВ З РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ У ДИНАМІЦІ ЗА ПЕРІОД 2018-2023 РОКІВ
Прокопенко К.А. 63	ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПОСТРАЖДАЛИМ СЕРЕД МИРНОГО НАСЕЛЕННЯ ВНАСЛІДОК ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ
Rzakulieva L.M., Hasanli N.G. 68	BIOMEDICAL RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA OF VARYING SEVERITY IN PREGNANT WOMEN
Стаднік Є.О., Маслова Г.С. 72	АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ БОРТЕЗОМІБ-ВМІСНИХ СХЕМ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІСЛОМУ
Шкодїна А.Д., Мамай О.В., Білько В.В., Климко Д.О., Рамусь А.М., Мороховець Г.Ю., Пінчук В.А., Дельва М.Ю. 78	ПСИХОЛОГІЧНИЙ СТАН ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ ПРИ НАЯВНОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ШИЇ
Железняков О.Ю.^{1,2}, Кудїн І.Д.¹, Лазуренко В.В.¹, Новікова І.В.², Кризьська О.В.² 85	ВАГІНАЛЬНИЙ ТА ПЛАЦЕНТАРНИЙ МІКРОБІОМ У ВАГІТНИХ ТА РОДІЛЬ З ОЖИРІННЯМ ТА ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

DOI 10.31718/2077-1096.24.4.85

УДК 618.3+618.7]-06:616.379-008.64-056.257-008.89

Железняков О.Ю.^{1,2}, Кудін І.Д.¹, Лазуренко В.В.¹, Новікова І.В.², Кризьська О.В.²**ВАГІНАЛЬНИЙ ТА ПЛАЦЕНТАРНИЙ МІКРОБІОМ У ВАГІТНИХ ТА РОДІЛЬ З ОЖИРІННЯМ ТА ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

*Вступ. У теперешній час велику увагу вчених привертає дослідження мікробіому вагітних. Вивчення вагінального та плацентарного мікробіому має велике значення в патогенезі внутрішньоутробного інфікування, хоріоамніоніта та передчасних пологів. Тому дуже актуальним є вивчення мікробіоти піхви, плаценти та амніотичної рідини, які можна вважати кордоном для інфекційних агентів, з метою зниження перинатальних ускладнень. Мета роботи - дослідження вагінальної мікробіоти та мікробіоти плаценти у вагітних та роділь із ожирінням та гестаційним цукровим діабетом для зниження ускладнень вагітності та перинатальної захворюваності. Матеріали та методи. Дослідження проведено в 2 етапи. На першому етапі проаналізовано бактеріологічне дослідження мікробіоти піхви від 1794 вагітних з клінічними ознаками кольпіту, які знаходилися у відділенні патології вагітності КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» для обстеження та подальшого розродження в 2023-2024 роках. На другому етапі було проведено бактеріологічне дослідження вагінальної та плацентарної мікробіоти від 37 роділь із ожирінням та ГЦД (основна група) та 20 вагітних без соматичної та акушерської патології, які склали контрольну групу. Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження мікробіоти піхви у 1794 вагітних із кольпітом дозволило виявити 627 (34,9%) випадків *Enterococcus faecalis*, 510 - *Candida albicans* (28,4%), 288 (16,1%) - *Escherichia coli*, 68 (3,8%) - *Staphylococcus aureus*, 53(2,95%) - *Klebsiella pneumoniae*, 51(2,8%) - *Staphylococcus epidermidis*, 46 (2,6%) - *Streptococcus agalactis*, 41 (2,3%) - *Staphylococcus haemolyticus*. Частота всіх інших бактерій складала менше 1%. В групі вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, які мали хоріоамніоніт (29 вагітних - 78,4%) у вагінальній мікробіоті визначалися *Lactobacillus spp* 5×10^3 КУО, *K.pneumoniae* 10^4 , *Enterococcus faecalis* 10^5 , *Candida albicans* 10^7 КУО. В групі вагітних із внутрішньоутробним інфікуванням плода (18 вагітних - 48,7%) додатково відмічалась поява *Klebsiella pneumoniae* у кількості 10^5 . Щодо мікробіому плаценти, то у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння найчастіше зустрічається *Enterococcus faecalis* (32,4%), *Escherichia coli* (27,2%), *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Burkholderia cepacia* (8,1%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,4%), *Candida albicans* (2,7%), *Enterobacter cloacae* (2,7%), *Staphylococcus epidermidis* (2,7%), *Streptococcus agalactia* (2,7%), *Streptococcus parasanguinis* (2,7%). У контрольній групі при дослідженні плацентарної мікробіоти бактерій не виявлено. Висновки. Вивчення вагінального та плацентарного мікробіомів у вагітних із ожирінням та ГЦД відображають кількісне та якісне бактеріальне ураження піхви та плаценти, що необхідно для своєчасного визначення інфекційних уражень вагітної та її плода та проведення лікування для зниження перинатальних ускладнень. У той же час збудники вагінального та плацентарного мікробіомів при хоріоамніоніті та внутрішньоутробної інфекції плода не завжди співпадають, тому потрібні подальші дослідження в цьому напрямку.*

Ключові слова: гестаційний діабет, ожиріння, внутрішньоутробне інфікування, хоріоамніоніт, мікробіота

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалося згідно плану НДР кафедри акушерства та гінекології №2 ХНМУ «Удосконалення діагностично-лікувальних заходів та профілактики ускладнень вагітності та гінекологічних захворювань у жінок з екстрагенітальною патологією» (№ державної реєстрації 0124U002218).

Вступ

Сьогодні ожиріння по праву вважається епідемією XXI сторіччя, тому що кількість людей із цією патологією збільшується щорічно, в тому числі жінок репродуктивного віку. В Україні на ожиріння страждає 16-20% населення. Ожиріння - складна проблема, тому що має багато причин, які сприяють розвитку цього захворювання, генетичні, соціальні, культурні, поведінкові, екологічні фактори, недостатня фізичне навантаження, хронічний стрес, недосипання, незбалансований калораж, вживання фастфуду, солодких, газованих та алкогольних напоїв та інші. Відомо, що ожиріння призводить до цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних захворювань, розладів у дихальній та опорно-руховій системах. Особливо ожиріння небезпечно для вагітних, в яких на тлі вказаного захворювання часто виникають гі-

пертензивні розлади, прееклампсія, гестаційний діабет, кольпіти, хоріоамніоніти, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) плода [1]. Останні зумовлені наявністю інфекційних збудників у материнському організмі, які можуть вражати фетоплацентарний комплекс (ФПК) [2].

У теперешній час велику увагу вчених привертає дослідження мікробіому вагітних [3]. За даними Артьоменко ВВ. (2023) мікробіом - це статична система, яка складає 1-3% маси людини, в той же час склад мікробіому (бактерії, гриби, найпростіші) змінюється під час вагітності й може несприятливо впливати як на стан матері, так і плода [4]. На сьогодні найбільш дослідженим вважається мікробіом кишківника (МК). Зміни в МК під час вагітності є наслідками збільшення ваги вагітної, що з одного боку є адаптацією до нового стану організму жінки, з іншого - відомо

про негативні акушерські наслідки змін мікробіому, зокрема високий ризик передчасних пологів, преєклампсії, гестаційного цукрового діабету (ГЦД) [5]. Доведено, що МК моделює інсулінорезистентність та запальну реакцію, а зміни в мікробіомі пов'язані з метаболічними захворюваннями через кишкову проникність, підвищену всмоктуваність ліпополісахаридів (ЛПС), вироблення бактеріальних токсичних речовин. Фізіологічні зміни МК у вагітних сприяють збільшенню маси тіла, циркуляції запальних цитокінів та інсулінорезистентності. МК призводить до епігенетичних змін модифікації ДНК у матері та новонародженого через метаболіти ЛПС, вітаміни групи В, фолати, ферменти, бутират [6].

Кишкові мікроби Firmicutes - один з двох домінуючих філотипов бактерій у кишківнику, другий тип - Bacteroidetes. До Firmicutes відносяться Lactobacillus, які пригнічують зростання патогенних мікроорганізмів, посилюють захисну функцію стінок кишківника, синтезують гама-аміномасляну кислоту, яка відповідає за емоційний стан та увагу; Roseburia приймає участь в імунних реакціях, контролює запальні процеси в кишківнику; Ruminococcus приймають активну участь у травленні. Вважається, що Firmicutes пов'язані з ожирінням та діабетом, зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) їх кількість підвищується, а кількість Bacteroidetes - зменшується. На пізніх термінах вагітності при ГЦД виявлено зменшення Roseburia та Fecalibacterium prausnitzii. Відсутність цих бактерій, що продукують бутират призводить до запального стану та інсулінорезистентності [7].

При вивченні орального мікробіому у вагітних було виявлено, що його зміни можуть призвести до запалення, яке негативно впливатиме на перебіг вагітності [7, 8]. Гінгівіт, пародонтит, кровотечі з ясен, які виникають при чищенні зубів, можуть призвести до попадання бактерій із рота до кровотоку і надходження до ФПК. Там вони зв'язуються з рецепторами плацентарних клітин і спричиняють запальну реакцію. Conole ELS. (2023) дослідили імуно-епігенетичні показники, отримані із слини (DNAm) від недоношених новонароджених з енцефалопатією та перинатальними запальними розладами [6].

На зміни мікробіому піхви при ВУІ вказувала Нагорна ВФ. (2017) [9]. При дослідженні вагінальної мікробіоти у жінок з ГЦД виявили більше поширення Firmicutes і Proneobacteria, в той час як Actinobacteria переважала у здорових вагітних, але не було статистично значущих відмінностей [10]. При ГЦД виявляли в піхві більшу кількість Bacteroides, Vellionella, Klebsiella, Escherichia, Shigella, Enterococcus, Enterobacter. У контрольній групі була переважна кількість Varibaculum, Prevotella, Porphyromonas, Ezakiella. За даними Гошовської АВ. (2022) та Wong YP.(2022) велику роль в порушенні ФПК має бактеріальний вагіноз, викликаючи запальні зміни в трофобласті [11, 12]. Доведена роль

інфекції при антенатальних втратах плода у вагітних жінок [13] і також роль материнської інфекції у виникненні передчасних пологів [14, 15]. Підвищена продукція простагландинів, яка зумовлена запаленням через інфекцію, сприяє скороченням матки та передчасним пологам. Багато патогенів, таких як Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Actinomyces, Candida spp., Streptococcus spp. пов'язані з передчасними пологами, хоріоамніонітом, неонатальним сепсисом [16].

Zhang X. (2018) вивчали зв'язок між аномальною вагінальною флорою у вагітних з ГЦД та виходом пологів. У вагітних з ГЦД була виявлена висока частота кандидозних кольпітів (22,6%), ПРПО (22,6%), передчасних пологів (16,1%), хоріоамніонітів (19,4%), макросомій (9,7%), неонатальних гіпоглікемій (5,6%) інших неонатальних ускладнень (15,1%). Аномальна вагінальна флора в сполученні з ПРПО у них була виявлена в 32,1%, з передчасними пологами – в 17,7%, з хоріоамніонітом та післяпологовою інфекцією – в 32,8% [10].

За даними Yefet E. (2023), які провели системний огляд та мета-аналіз щодо підвищення асоціації ГЦД та інфекції під час вагітності, був виявлений значний зв'язок між ГЦД та інфекцією (OR 1.3 95% CI [1.2-1.5]), особливо з інфекцією сечового тракту (OR 1.2 95% CI [1.1-1.3]), бактеріальною інфекцією (OR 1.2 95% CI [1.1-1.4]), SARS-CoV-2 (OR 1.5 95% CI [1.2-2.0]), але не з гінгівітами та вагінальним кандидозом [5]. Хоча за думкою Yao H. (2019) вагітні з ГЦД мали більшу кількість оральних стрептококів і анаеробних бактерій у порівнянні з вагітними без ГЦД у 2 триместрі вагітності [8].

У вагітних з ГЦД у 3 триместрі визначена суттєва різниця між кишковою та оральною мікробіотою в порівнянні з вагітними без ГЦД. Виявлено зростання запальних маркерів разом зі змінами мікробіоти, материнським та плодовим цукром крові [7]. Крім того ГЦД демонструє низьку різноманітність Gammaproteobacteria та Hemophilus у кишковій мікробіоті, підвищення Selenomonas та Bifidobacterium і зниження Fusobacteria та Leptotrichia - в оральній мікробіоті. Ці зміни можуть бути неінвазивними біомаркерами для моніторингу за станом здоров'я вагітних з ГЦД.

Дослідження мікробіому плаценти визначило, що з одного боку мікроорганізми не можуть довго жити в плаценті, з іншого боку - вони можуть жити внутрішньоклітинно, і на них не може впливати імунітет вагітної [17, 18, 19]. На сьогодні, роль МП у розвитку акушерських ускладнень визначена недостатньо і потребує додаткових досліджень.

Вивчення вагінального та плацентарного мікробіому має велике значення в патогенезі ВУІ, хоріоамніоніта та передчасних пологів [3, 20]. Cobo T. (2020) вказують, що бактеріальна, віру-

сна та протозойна інфекція у вагітних призводить до затримці росту або антенатальної загибелі плода, аномалій його розвитку, передчасних пологів, неонатальної захворюваності та смертності. Тому дуже актуальним є вивчення мікробіоти піхви, плаценти та амніотичної рідини, які можна вважати кордоном для інфекційних агентів, з метою зниження перинатальних ускладнень [21].

Мета роботи

Дослідження вагінальної мікробіоти та мікробіоти плаценти у вагітних та роділь із ожирінням та гестаційним цукровим діабетом для зниження ускладнень вагітності та перинатальної захворюваності.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в 2 етапи. На першому етапі проаналізовано бактеріологічне дослідження мікробіоти піхви від 1794 вагітних з клінічними ознаками кольпіту, які знаходилися у відділенні патології вагітності КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» для обстеження та подальшого розродження в 2023-2024 роках. На другому етапі було проведено бактеріологічне дослідження вагінальної та плацентарної мікробіоти від 37 роділь із ожирінням та ГЦД (основна група) та 20 вагітних без соматичної та акушерської патології, які склали контрольну групу. Доведено, що кластеризація мікробіоти у вагітних пов'язана з ГЦД та ІМТ, а не з терміном вагітності [22], тому обстеження проводили в терміні більше ніж 33 тижнів після встановлення діагнозу ГЦД.

Всі пацієнтки оформили «Інформовану згоду на участь в дослідженні». Права пацієнтів було дотримано згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленою Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Аеробна та факультативно-анаеробна мікрофлора з ідентифікацією до виду/серовар (Corynebacterium рід, Enterococcus рід, Staphylococcus рід, Streptococcus рід, Candida рід, Lactobacillus рід, Bifidobacterium рід, Enterobacteriaceae рід, неферментуючі грамнегативні бактерії, E.coli - загальна кількість, гемолітична, лактозонегативна, зі зміненою ферментною активністю) вивчалася в бактеріологічному відділі клінічної лабораторії КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» відповідно до Експертних правил EUCAST для визначення антимікробної чутливості з використанням бактеріологічних аналізаторів «BD BACTEC FX40» №442296, «BD Phoenix M50» №443625, «VITEK® 2 Compact», №VK2C24329. Проведена оцінка складу і відмінностей основних філотипів піхвової мікробіоти та бак.дослідження плодової поверхні плаценти у жінок із ожирінням та ГЦД.

Статистична обробка проведена з використанням пакету програм MS Excel. Для порівняння кількісних даних використовували U-критерій Манна-Уїтні, середнє значення та середньоквадратичне відхилення (M±m), стандартну похибку (p). При значенні ймовірності похибки (p<0,05) результати порівнянь вважали достовірними

Результати дослідження

За 2023 рік та 9 місяців 2024 року у відділенні патології вагітних КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» пройшли обстеження та лікування 3859 вагітних. Дослідження мікробіоти піхви у 1794 вагітних із кольпітом дозволило виявити 627 (34,9%) випадків Enterococcus faecalis, 510 - Candida albicans (28,4%), 288 (16,1%) - Esherichia coli, 68 (3,8%) - Staphylococcus aureus, 53(2,95%) - Klebsiella pneumoniae, 51(2,8%) - Staphylococcus epidermidis, 46 (2,6%) - Streptococcus agalactis, 41 (2,3%) - Staphylococcus haemolyticus. Частота всіх інших бактерій складала менше 1% (табл.1).

Таблиця 1
Результати дослідження мікробіоти піхви та плаценти в обстежених вагітних

Назва мікроба	Вагінальний мікробіом (n=1794)	Плацентарний мікробіом (n=37)	P
Enterococcus faecalis	627 (34,9%)	12(32,4%)	
Candida albicans	510(28,4%)	1(2,7%)	
Esherichia coli	288 (16,1%)	10(27,2%)	
Staphylococcus aureus	68 (3,8%)	3(8,1%),	
Klebsiella pneumoniae	53(2,95%)	2(5,4%)	
Staphylococcus epidermidis,	51(2,8%)	1(2,7%)	
Streptococcus agalactis	46 (2,6%)	1(2,7%)	
Staphylococcus haemolyticus	41 (2,3%)	2(5,4%),	
Burkholderia cepacia	-	3(8,1%)	

Відомо, що нормальну мікрофлору складають різноманітні бактерії, гриби, які постійно знаходяться у визначених місцях організму людини і не шкідливі для нього, зокрема в піхві - це

Lactobacillus sp. При кількісному підрахунку бактерій у жінок контрольної групи при дослідженні вагінальної мікробіоти зустрічалися Lactobacillus spp 10⁴-10⁵ КУО. В групі вагітних з

ГЦД на тлі ожиріння, які мали хоріоамніоніт (29 вагітних - 78,4%) у вагінальній мікробіоті визначалися *Lactobacillus* spp 5×10^3 КУО, *K.pneumonia* 10^4 , *Enterococcus faecalis* 10^5 , *Candida albicans* 10^7 КУО. В групі вагітних із внутрішньоутробним інфікуванням плода (18 вагітних - 48,7%) додатково відмічалась поява *Klebsiella pneumoniae* у кількості 10^5 . Аналогічні дані були отримані Reuschel E. (2020) *in Vitro* [23]

Що стосується мікробіому плаценти, то найчастіше зустрічався *Enterococcus faecalis* (32,4%), *Escherichia coli* (27,2%), *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Burkholderia cepacia* (8,1%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,4%), *Candida albicans* (2,7%), *Enterobacter cloacae* (2,7%), *Staphylococcus epidermidis* (2,7%), *Streptococcus agalactiae* (2,7%), *Streptococcus parasanguinis* (2,7%).

У контрольній групі при дослідженні плацентарної мікробіоти бактерій не виявлено.

При порівнянні вагінального та плацентарного мікробіомів визначено, що найбільш часто, але майже з однаковою частотою зустрічались *Enterococcus faecalis* (34,9% та 32,4% відповідно); *Candida albicans* переважала у піхві (28,4%) в порівнянні з плацентою (2,7%); в свою чергу *Escherichia coli* в плаценті (27,2%) перевищувала в 1,7 рази відповідні показники в піхвовому мікробіомі (16,1%). Також у плацентарному мікробіомі значно перевищували показники *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Burkholderia cepacia* (8,1%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,4%) у порівнянні з вагінальним. Звертає на себе увагу, що в плацентарному мікробіомі додатково був визначений *Burkholderia cepacia* - грам-негативний збудник інфекційних респіраторних інфекцій, який може істотно впливати на захворюваність плода та новонародженого.

При УЗД обстеженні ФПК було визначено ознаки ВУІ (багатоводдя) у 21 (56,8%) вагітних, порушення матково-плацентарного кровообігу — у 26 (70,3%), передчасні пологи відбулися у 15 (40,5%). Індукція пологів через наростання ознак запалення при ХА або погіршення стану плода за даними КТГ була проведена у 12 (32,4%), кесарів розтин виконаний у 9 (24,3%). Під час пологів або кесаревого розтину було визначено ознаки ВУІ (багатоводдя, зміни кольору навколоплідних вод, неприємний запах), дистрес плода та асфіксія новонароджених виявлені у 31 (83,8%) жінок з ГЦД та ожирінням.

Обговорення

При порівнянні мікробіоти піхви у вагітних з хоріоамніонітом у нашому дослідженні відмічалось зниження лактобактерій з 10^7 в контролі до 10^5 при ожирінні та ГЦД. Також у жінок із ВУІ з'являлася інша патогенна та умовнопатогенна флора. Аномальні процеси, які проходять при вагінальній інфекції, супроводжуються зниженням вмісту лактобацил, підвищенням кількості

кандіди, фекального ентерококка, що викликає кольпіти, хоріоамніоніти, ПРПО, що співпадає з думкою інших дослідників [24].

Необхідно зазначити, що ураження та загибель плода через бактеріальну інфекцію потребує удосконалення діагностичних методів, покращення клініко-лабораторних заходів для запобігання мертвонародження, що співпадає з думкою інших дослідників [13, 25, 26]. Orsaria M. (2021) також вважає, що гостре запалення в плаценті, хоріоваскуліт та хоріоамніоніт призводить до ускладнень у плода, новонародженого і може бути фактором ризику постнатальної смертності [27].

Miller FA. (2023) [14] та Shi H. (2022) [28] підкреслюють, що інфекції та запалення індують передчасні пологи, а Budal EB. (2023) [29] при вивченні гістопатологічної картини плаценти при передчасних пологах довів зв'язок з материнським інфікуванням.

Таким чином, в роботі було визначено біомаркерну функцію мікробіому піхви та плаценти у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, запальними захворюваннями піхви, хоріоамніонітом та ВУІ за допомогою системного підходу до оцінки результатів комплексного обстеження даної категорії пацієнток. Проаналізований взаємозв'язок між складом мікробіоти піхви та плацентарної поверхні, акушерськими та перинатальними ускладненнями, які співпадають з думкою інших дослідників [30, 31].

Висновок

Вивчення вагінального та плацентарного мікробіомів у вагітних із ожирінням та ГЦД відображають кількісне та якісне бактеріальне ураження піхви та плаценти, що необхідно для своєчасного визначення інфекційних уражень вагітної та її плода та проведення лікування для зниження перинатальних ускладнень. У той же час збудники вагінального та плацентарного мікробіомів при хоріоамніоніті та внутрішньоутробної інфекції плода не завжди співпадають, тому потрібні подальші дослідження в цьому напрямку.

Перспектива подальших досліджень

Провести імуногістохімічне дослідження послідів від вагітних з ожирінням та гестаційним діабетом, та наявністю хоріоамніоніту та внутрішньоутробного інфікування плода.

Особистий внесок авторів

Железняков О.Ю.— а) концепція та дизайн г) збір та узагальнення даних, д) аналіз та інтерпретація результатів, е) написання рукопису.

Кудін І.Д.- г) збір та узагальнення даних, д) аналіз та інтерпретація результатів, е) написання рукопису.

Лазуренко В.В. - а) концепція та дизайн, ж) редагування рукопису, з) остаточне затвердження рукопису;

Новікова І.В.- г) збір та узагальнення даних,

д) аналіз та інтерпретація результатів, Кризьська О.В. г) збір та узагальнення даних, д) аналіз та інтерпретація результатів,

Конфлікт інтересів

Відсутній.

References

1. Creanga AA, Catalano PM, Bateman BT. Obesity in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):248-259. doi: 10.1056/NEJMr1801040
2. Brunham RC, Paavonen J. Reproductive system infections in women: upper genital tract, fetal, neonatal and infant syndromes. *Pathog Dis.* 2020 Jul 1;78(5):ftaa023. doi: 10.1093/femspd/ftaa023.
3. Bayar E, Bennett PR, Chan D, Sykes L, MacIntyre DA. The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol.* 2020 Aug;42(4):487-499. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w.
4. Art'omenko VV, Minkh LV, Domakova NV. Mikrobiom zhinky ta akushers'ki i perynatal'ni ryzyky: scho spil'noho? [Woman's microbiome and obstetrical and perinatal risks: what do they have in common?]. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky.* 2023;6(69):37-45. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289995 (Ukrainian)
5. Yefet E, Bejerano A, Iskander R, Zilberman Kimhi T, Nachum Z. The Association between Gestational Diabetes Mellitus and Infections in Pregnancy-Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms.* 2023 Jul 31;11(8):1956. doi: 10.3390/microorganisms11081956
6. Conole ELS, Vaher K, Cabez MB, Sullivan G, Stevenson AJ, Hall J, et al. Immuno-epigenetic signature derived in saliva associates with the encephalopathy of prematurity and perinatal inflammatory disorders. *Brain Behav Immun.* 2023 May;110:322-338. doi: 10.1016/j.bbi.2023.03.011
7. Xu Y, Zhang M, Zhang L, Sun Z, Ran L, Ban Y, et al. Differential intestinal and oral microbiota features associated with gestational diabetes and maternal inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;319(2):E247-E253. doi: 10.1152/ajpendo.00266.2019
8. Yao H, Xu D, Zhu Z, Wang G. Gestational diabetes mellitus increases the detection rate and the number of oral bacteria in pregnant women. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar;98(11):e14903. doi: 10.1097/MD.00000000000014903.
9. Nahorna VF, Moskalenko Tla, Hrytsenko AA. Osoblyvosti perebihu vahitnosti ta stanu biotopu pikhyvy pry vnutrishn'outrobniy infektsii ploda [Features of the prevalence of pregnancy and status of biotope of vagina at intrauterine fetus infection]. *Akusherstvo. Hinekoloheia. Henetyka.* 2017;3(3):5-9. (Ukrainian)
10. Zhang X, Liao Q, Wang F, Li D. Association of gestational diabetes mellitus and abnormal vaginal flora with adverse pregnancy outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(34):e11891. doi: 10.1097/MD.00000000000011891
11. Hoshovs'ka AV, Fatiuk SP. Mekhanizm formuvannia rozvytku platsentarnoi dysfunktsii na tli urohenital'nykh infektsii [Mechanism of formation of placental dysfunction in the setting of urogenital infections]. *Modern science: innovations and prospects. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. SSPG Publish. Stockholm, Sweden.* 2022. Pp.52-58. (Ukrainian)
12. Wong YP, Cheah FC, Wong KK, Shah SA, Phon SE, Ng BK, et al. *Gardnerella vaginalis* infection in pregnancy: Effects on placental development and neonatal outcomes. *Placenta.* 2022 Mar 24;120:79-87. doi: 10.1016/j.placenta.2022.02.018
13. McClure EM, Silver RM, Kim J, Ahmed I, Kallapur M, Ghanchi N, Nagmoti MB, Dhaded S, Aceituno A, Tikmani SS, Saleem S, Guruprasad G, Goudar SS, Goldenberg RL. Maternal infection and stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(23):4442-4450. doi: 10.1080/14767058.2020.1852206.
14. Miller FA, Sacco A, David AL, Boyle AK. Interventions for Infection and Inflammation-Induced Preterm Birth: a Preclinical Systematic Review. *Reprod Sci.* 2023 Feb;30(2):361-379. doi: 10.1007/s43032-022-00934-x.
15. Nahornyj VI, Hoshovs'ka AV. Perebih vahitnosti, polohiv ta stan novonarodzhenykh u zhinok z infektsiiami nyzhn'oho statevoho traktu [The duration of pregnancy, childbirth and the condition of

- newborns in women with lower genital tract infections]. *Scientific progress: innovations, achievements and prospects. MDPC Publishing. Munich, Germany.* 2023. 438 p. Pp.75-81. (Ukrainian)
16. Daskalakis G, Psarris A, Koutras A, Fasoulakis Z, Prokopakis I, Varthaliti A, et al. Maternal Infection and Preterm Birth: From Molecular Basis to Clinical Implications. *Children (Basel).* 2023 May 22;10(5):907. doi: 10.3390/children10050907
17. Parris KM, Amabebe E, Cohen MC, Anumba DO. Placental microbial-metabolite profiles and inflammatory mechanisms associated with preterm birth. *J Clin Pathol.* 2021 Jan;74(1):10-18. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206536
18. Bushman FD. De-Discovery of the Placenta Microbiome. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Mar;220(3):213-214. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1093
19. Harakuni SU, Somannavar MS, Ghanchi NK, Ahmed I, Zafar A, Kim J, et al. Pathogens identified in the internal tissues and placentas of stillbirths: results from the prospective, observational PURPOSE study. *BJOG.* 2023 Sep;130(10):1238-1246. doi: 10.1111/1471-0528.17479.
20. Ahrodia T, Yodhaanjali JR, Das B. Vaginal microbiome dysbiosis in preterm birth. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2022;192(1):309-329. doi: 10.1016/bs.pmbts.2022.08.001.
21. Cobo T, Aldecoa V, Figueras F, Herranz A, Ferrero S, Izquierdo M, et al. Development and validation of a multivariable prediction model of spontaneous preterm delivery and microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Sep;223(3):421.e1-421.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.049
22. Abdullah B, Daud S, Aazmi MS, Idrus MY, Mahamooth MJ. Gut microbiota in pregnant Malaysian women: a comparison between trimesters, body mass index and gestational diabetes status. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Feb 24;22(1):152. doi: 10.1186/s12884-022-04472-x.
23. Reuschel E, Toelge M, Haeusler S, Deml L, Seelbach-Goebel B, Solano ME. Perinatal Gram-Positive Bacteria Exposure Elicits Distinct Cytokine Responses In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 30;22(1):332. doi: 10.3390/ijms22010332
24. Urushiyama D, Ohnishi E, Suda W, Kurakazu M, Kiyoshima C, Hirakawa T, et al. Vaginal microbiome as a tool for prediction of chorioamnionitis in preterm labor: a pilot study. *Sci Rep.* 2021 Sep 23;11(1):18971. doi: 10.1038/s41598-021-98587-4
25. Reiss JD, Peterson LS, Nesamoney SN, Chang AL, Pasca AM, Marić I, et al. Perinatal infection, inflammation, preterm birth, and brain injury: A review with proposals for future investigations. *Exp Neurol.* 2022 May;351:113988. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.113988
26. Ovalle SA, Kakarieka WE. Fetal death from ascending bacterial infection. Diagnostic method, a narrative review. Why is the method that includes placental study, evaluation of clinical and laboratory data efficient in identifying ascending bacterial infection as the cause of fetal death?. *Rev Chilena Infectol.* 2021 Jun;38(3):384-392. doi: 10.4067/S0716-10182021000300384
27. Orsaria M, Liviero S, Rossetti E, Pittini C, Driul L, Londero AP, et al. Placental acute inflammation infiltrates and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2021 Dec 17;11(1):24165. doi: 10.1038/s41598-021-03655-4.
28. Shi H, Sun L, Wang Z, Zhang A, Cao H, Zhao W, et al. Non-invasive prediction of histologic chorioamnionitis using maternal serum markers in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2022 Sep;88(3):e13594. doi: 10.1111/aji.13594.
29. Budal EB, Bentsen MHL, Kessler J, Ebbing C, Lindemann PC, Haugen OH, et al. Histologic chorioamnionitis in extremely preterm births, microbiological findings and infant outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2196599. doi: 10.1080/14767058.2023.2196599.
30. Theis KR, Romero R, Motomura K, Galaz J, Winters AD, Pacora P, et al. Microbial burden and inflammasome activation in amniotic fluid of patients with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2020 Feb 25;48(2):115-131. doi: 10.1515/jprm-2019-0398
31. Park KH, Lee KN, Oh E, Im EM. Inflammatory biomarkers in the cervicovaginal fluid to identify histologic chorioamnionitis and funisitis in women with preterm labor. *Cytokine.* 2023 Sep;169:156308. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156308.

Summary

VAGINAL AND PLACENTAL MICROBIOME IN PREGNANT AND LABORING WOMEN WITH OBESITY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Zhelezniakov O.Y.^{1,2}, Kudin I.D.¹, Lazurenko V.V.¹, Novikova I.V.², Kryz'ska O.V.²

Keywords: gestational diabetes, obesity, intrauterine infection, chorioamnionitis, microbiota

Introduction. The microbiome of pregnant women has become a significant focus of scientific research. Understanding the vaginal and placental microbiome is particularly important in the pathogenesis of intrauterine infections, chorioamnionitis, and preterm birth. Therefore, studying the microbiota of the vagina, placenta, and amniotic fluid—key barriers against infectious agents—is crucial for reducing perinatal

complications.

This study aims to investigate the vaginal and placental microbiota in pregnant and laboring women with obesity and gestational diabetes mellitus, with the goal of reducing pregnancy complications and perinatal morbidity.

Materials and Methods. The study was conducted in two stages. The first stage involved a bacteriological analysis of the vaginal microbiota in 1,794 pregnant women with clinical signs of colpitis, who were admitted to the Department of Pregnancy Pathology at the Regional Clinical Hospital for examination and subsequent delivery in 2023–2024. In the second stage, a bacteriological study of the vaginal and placental microbiota was carried out in 37 obese women in labor with gestational diabetes mellitus (GDM) (main group) and 20 pregnant women without somatic or obstetric pathology (control group).

Results and Discussion. An analysis of the vaginal microbiota in 1,794 pregnant women with colpitis revealed the following distribution of pathogens: *Enterococcus faecalis* (627 cases, 34.9%), *Candida albicans* (510 cases, 28.4%), *Escherichia coli* (288 cases, 16.1%), *Staphylococcus aureus* (68 cases, 3.8%), *Klebsiella pneumoniae* (53 cases, 2.95%), *Staphylococcus epidermidis* (51 cases, 2.8%), *Streptococcus agalactiae* (46 cases, 2.6%), and *Staphylococcus haemolyticus* (41 cases, 2.3%). The frequency of all other bacteria was less than 1%.

In the main group of pregnant women with GDM and obesity, who developed chorioamnionitis (29 cases, 78.4%), the vaginal microbiota revealed the following bacterial counts: *Lactobacillus* spp. at $5 \times 10^{35} \times 10^3$ CFU, *Klebsiella pneumoniae* at 10^{410^4} CFU, *Enterococcus faecalis* at 10^{510^5} CFU, and *Candida albicans* at 10^{710^7} CFU. In the subgroup of women with intrauterine fetal infection (18 cases, 48.7%), *Klebsiella pneumoniae* was detected at 10^{510^5} CFU.

Regarding the placental microbiome in the main group, the most common pathogens were *Enterococcus faecalis* (32.4%), *Escherichia coli* (27.2%), *Staphylococcus aureus* (8.1%), *Burkholderia cepacia* (8.1%), *Klebsiella pneumoniae* (5.4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5.4%), *Candida albicans* (2.7%), *Enterobacter cloacae* (2.7%), *Staphylococcus epidermidis* (2.7%), *Streptococcus agalactiae* (2.7%), and *Streptococcus parasanguinis* (2.7%). No bacteria were detected in the placental microbiota of the control group.

Conclusions. The investigation of the vaginal and placental microbiomes in pregnant women with obesity and gestational diabetes mellitus reveals the extent of bacterial colonization and associated damage in these sites. This knowledge is essential for the timely detection and treatment of infectious lesions in both the mother and fetus, aiming to reduce perinatal complications. Importantly, the pathogens identified in the vaginal and placental microbiomes during chorioamnionitis and intrauterine fetal infection do not always coincide, emphasizing the need for further research in this field.