

ПРЕНАТАЛЬНА МІКРОБІОТА: РОЛЬ У ПРОГРАМУВАННІ ПЛОДА

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.32-38>



С.І. ЖУК

д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0003-1565-8166

О.Д. ЩУРЕВСЬКА

д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-7236-348X

В.М. ЄФІСЬКО

к. мед. н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0003-2277-7964

Контакти:

Жук Світлана Іванівна
Київський міський пологовий будинок № 2
04074, Київ, Мостицька, 11
Тел.: +38 (067) 430-82-23
Email: zhuksvittana@ukr.net

ВСТУП

На початку 1990-х років Девід Баркер сформулював концепцію фетального програмування, згідно з якою несприятливе внутрішньоутробне середовище або ранні постнатальні умови призводять до довгострокових наслідків для здоров'я, зокрема – сприйнятливості до хвороб у дорослому віці. За більш ніж 30 років напрацьовано досить значний матеріал стосовно основних патогенетичних механізмів. Один із таких механізмів описує роль мікробіоти матері, плода і новонародженого в програмуванні подальшої патології: ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, психіатричних розладів, респіраторних захворювань, atopії/алергії, астми та ін., які є ключовою проблемою системи охорони здоров'я в більшості країн світу. Ці патології є причиною 68% усіх випадків смертності, а також головною причиною втрати працездатності та економічних втрат, з огляду на зростання їхньої частоти та ступеня тяжкості [13].

Останнім часом зростає увага вчених до можливої ролі мікроорганізмів при різноманітній патології людини, але багато аспектів залишаються суперечливими, особливо під час вагітності, пологів і в ранньому неонатальному періоді [63]. Це зумовлює потребу додаткового аналізу й узагальнення наявних підходів до цього питання задля правильного розуміння взаємовідносин людського організму та мікроорганізмів, їхньої ролі для здоров'я людини та при патології, що й стало **метою** нашого огляду.

ЕВОЛЮЦІЯ МІКРОБІОМУ ЛЮДИНИ

Історично мікроорганізми були піонерами життя і єдиною формою життя на Землі протягом більшої частини її історії [27]. Бактерії з'явилися близько 3,8 мільярда років тому, а еукаріотична лінія, яка включає людей, виникла лише після насичення атмосфери Землі киснем 2,2–2,4 мільярда років тому [12]. Еволюціонуючи разом, вони сформували тісні, складні взаємозв'язки, які динамічно змінюються і створюють умови для взаємного партнерства чи елімінації.

СИМБІОЗ ЛЮДИНА – МІКРОБІОМ

Всередині й на поверхні людського тіла живе понад 100 трильйонів (10^{14}) мікробних клітин і квадрильйон вірусів, становлячи

близько 1–2% маси [20]. Зокрема, у тілі звичайної людини зі здоровим мікробіомом, присутні приблизно 1000 різних видів кишкових бактерій, 300 видів бактерій, що живуть у ротовій порожнині, 850 видів бактерій шкіри та від кількох десятків до кількох сотень бактеріальних видів, що населяють сечостатеві шляхи. І це без урахування вірусів, мікроскопічних грибів і паразитів, які теж входять до складу нашого мікробіому. На 1 см² нашої шкіри може налічуватися понад 1 млрд мікроорганізмів, а загальна площа шкіри дорослої людини становить приблизно 2 м². Кожен із нас день у день носить у собі та на собі мільярди мікробів [10, 13].

Генів бактерій у нашому організмі в 360 разів більше, ніж наших власних, тому їх називають нашим «другим геномом». Це дає широкі наукові і практичні перспективи лікування багатьох хвороб шляхом добору кількості та структури «правильних генів». Так, коменсальні мікроби можуть продукувати метаболіти, здатні до епігенетичних модифікацій організму господаря [33]. Але якщо геном людини неможливо переробити, то можна переробити геном мікроорганізмів, які його населяють, змінивши їхні профілі [13].

Людину можна порівняти із суперорганізмом – не одним організмом, а цілою групою живих організмів, які синергічно взаємодіють. А людську мікробіоту – з органом, який не має своєї структури, проте забезпечує функції органа, діючи як саморегульовальна система і впливаючи на інші органи та системи: мозок, печінку, нирки, шлунково-кишковий тракт, серце. Але цей орган є нестабільним, він безперервно змінюється під впливом чинників зовнішнього середовища, і саме перинатальний період є вирішальним у його формуванні та програмуванні здоров'я або хвороб у дорослому житті [2, 10].

РОЛЬ ПРЕНАТАЛЬНОГО МІКРОБІОМУ В КОНЦЕПЦІЇ РОЗВИТКУ ЗДОРОВ'Я ТА ЗАХВОРЮВАНЬ

Сучасні дослідження свідчать про високу актуальність впливу материнського середовища на формування мікрофлори плода і програмування патології, і цей процес починається ще внутрішньоутробно [9]. Материнська

мікробіота в нормі та при патології чинить прямий і непрямий вплив на плід через імунні реакції організму жінки або мікробні метаболіти, що проникають через плаценту.

Є й інші чинники: дієта, стрес або нейроендокринний ефект, які також опосередковано впливають на мікробіоту матері й можуть спричиняти епігенетичне програмування у плода [12]. Десятиріччями вважалося, що період внутрішньоутробного розвитку контролюється суворою, провідною генетичною програмою, але наразі встановлено, що цей розвиток є пластичним. Він дозволяє організму реагувати на впливи зовнішнього середовища, особливо під час раннього розвитку – періоду диференціації клітин і розвитку тканин. Його реалізація відбувається молекулярними шляхами – епігенетично, що веде до контролю експресії генів та індукції специфічних фенотипів без модифікації послідовності ДНК [7]. Ці епігенетичні механізми являють собою засіб, за допомогою якого несприятливе внутрішньоутробне середовище може залишати тривалі «спогади» про минулий досвід у вигляді функціональних змін в експресії генів, метаболізмі, диференціації та організації клітин. Епігенетичні зміни можуть мати постійний вплив на промоторні ділянки специфічних генів, які не проявляються до того часу, поки не з'являться відповідні стимули для їхньої експресії, наприклад певні рівні чинників транскрипції [58]. Таке явище називають **фенотипічною адаптацією** – у результаті цього процесу організм набуває раніше відсутню стійкість до певного чинника (або чинників) середовища й у такий спосіб одержує можливість жити в умовах, раніше не сумісних із життям, розв'язувати завдання, які раніше були нездійсненними. При цьому відбувається перепрограмування обміну речовин, гальмування росту й розвитку внутрішньоутробного плода, «принесення в жертву» тканин печінки, нирок, підшлункової залози, скелетної мускулатури, що дозволяє перерозподілити та використати нутрієнти для органів і систем, які мають критичне значення для підтримки життєдіяльності, передусім головного мозку. Це стосується і короткотривалих ефектів. Однак на певному етапі може настати перехід від термінової адаптації, що виникає у відповідь на першу дію агресора, до довготривалої адаптації, коли змінюється експресія генів клітин плода, які відповідають за цілісність його органів і тканин, програмуючи патологію життєво важливих органів відповідно до теорії Д. Баркера.

Саме на цій основі базується концепція розвитку здоров'я та захворювань, яка дає змогу розробити нові стратегії для досліджень і профілактики хвороб. Вона змінює наявні підходи щодо причин походження захворювань, зміщуючи основні акценти на внутрішньоутробний період і період раннього дитинства, коли відбувається перехресна «розмова» між різноманітними пренатальними чинниками, зокрема мікробіому з біологічними системами плода (особливо імунною та метаболічною), що надалі опосередковує процеси розвитку і створює підґрунтя його майбутнього [59].

ЧИННИКИ, ЯКІ ВИЗНАЧАЮТЬ ЕФЕКТИ ПРЕНАТАЛЬНОЇ МІКРОБІОТИ

Ефекти мікроорганізмів на внутрішньоутробну дитину залежать від таких чинників:

- тип бактерій: наявність патогенів веде до захворювання, тоді як умовно-патогенні не спричиняють патології;
- кількість мікроорганізмів: критична кількість або надмірне зростання одного або кількох штамів може бути шкідливим, тоді як різноманітне співтовариство з їхньою невеликою кількістю є менш шкідливим під час вагітності;
- імунна відповідь на присутність бактерій, яка може бути як шкідливою, так і корисною [5]. Це явище називається **імунним імпринтингом** – спосіб внутрішньоутробної підготовки імунної системи плода, який необхідний для дозрівання його збалансованої постнатальної вродженої та адаптативної імунної системи [27];
- генетичні фактори: сімейство *Christensenellaceae*, як найбільш спадковий таксон, також сімейства з найсильнішими спадковими властивостями – *Ruminococcaceae* та *Lachnospiraceae*, тоді як *Bacteroidetes* переважно визначаються екологічними чинниками зовнішнього середовища [19, 53].

Чинники навколишнього середовища й материнського організму теж можуть мати взаємний вплив на тип і ефекти мікроорганізмів під час вагітності, а саме: місце проживання, етнічна належність жінки, дієта, питний режим, вік, гормональний фон, паритет, індекс маси тіла, наявність екстрагенітальної патології та ін.

Описано багато ефектів пренатальної мікробіоти в нормі та при патології, з урахуванням складних особливостей взаємовідносин бактерій, організму матері та плода, діада «мікробіота – людина» замінена на тріаду під час вагітності «мати – плід – мікроб» [43]. Ембріон і плід розвиваються не в стерильному світі, а стикаються з присутністю бактерій, їхніх компонентів та метаболітів. Природа розробила механізми захисту й адаптації, які свідчать, що це є нормальним процесом і мікроорганізми не завжди шкідливі, а можуть бути навіть корисними [61]. Пренатальний розвиток є періодом, коли мікробіом уже здатен взаємодіяти з біологічними системами, а його стан може допомогти пояснити, як руйнівні події під час вагітності впливають на програмування плода [59].

ФІЗІОЛОГІЯ НОРМАЛЬНОЇ МІКРОБІОТИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Розглянемо спочатку варіанти норми та патології мікробіоти під час вагітності та її можливі ефекти.

Хоча мікрофлора урогенітального тракту жінки становить близько 9% усієї мікробіоти, а кишківника – близько 29% [18], саме ці біотопи є найбільш вивченими під час вагітності. Але практично немає їхньої систематизації, і досить небагато інформації щодо особливостей інших біотопів, зокрема орального мікробіому, під час вагітності. Визначення здорового мікробіому людини на основі високої поширеності або відсутності певних таксонів через високодинамічну природу мікробіому є досить складним [35]. Запропоновано характеризувати здоровий мікробіом на основі функціонального ядра мікробіому, який встановлюється на ранньому етапі життя і залишається стабільним за відсутності захворювання, на протилугу відносній кількості мікробів [34].

Зважаючи на нестабільність «здорових» біотопів материнського організму під час вагітності, потрібно розуміти їхні загальні особливості.

1. Мікрофлора кишечника. У I триместрі в багатьох аспектах подібна до такої у здорових невагітних жінок, демонструючи переважання *Firmicutes*, здебільшого *Clostridiales*, над *Bacteroidetes*. Надалі з прогресуванням вагітності зменшується кількість бактерій, що продукують бутират, і зростає кількість бактерій, що виробляють молочну кислоту (біфідобактерії, протеобактерії). Мікробіота нагадує непередбачуваний дисбактеріоз, навіть при нормальній вагітності. Зі збільшенням гестаційного віку різноманітність мікробіому кишечника та його відмінність між матерями зростає, тоді як загальне бактеріальне навантаження збільшується, а кількість бактеріальних груп у певної людини (α -різноманітність) зменшується. Це свідчить, що тривалість вагітності може мати важливе значення для мікрофлори, яку отримає дитина до та під час пологів [59].

2. Вагінальна мікрофлора. Також змінюється залежно від гестаційного віку зі збільшенням відносної чисельності *Lactobacillus spp.* (*L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. vaginalis*) та зменшення кількості анаеробних або суворо анаеробних видів мікробів (*Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Ruminococcaceae*, *Parvimonas*, *Mobiluncus*) [49]. Вагітні жінки з низьким ризиком мають стабільнішу вагінальну флору протягом усієї вагітності порівняно з невагітними. Нормальні зміни вагінальної флори під час гестації є переходами до іншої спільноти лактобактерій, і ця стабільність захищає від висхідних інфекцій через статеві шляхи [39].

3. Оральна мікробіота. Вагітність створює поживне середовище, сприятливе для деяких чутливих штамів, тому спостерігається збільшення мікробного навантаження в ротовій порожнині під час гестації. Наявність патогенних бактерій *Porphyromonas gingivalis* та *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* у ясенній борозні є вищою на ранніх і середніх термінах вагітності порівняно з невагітними жінками [15]. У II триместрі зростає індекс орального α -різноманіття [31, 39].

Роль оральної мікробіоти при нормальному і патологічному перебігу вагітності недооцінена, проте 1 мл слини містить приблизно 10^8 мікробних клітин, і низка досліджень виявила до 700 різних таксонів прокаріотів у слині [38], з типовим здоровим мікробіомом, який складається з діапазону приблизно від 100 до 200 різних бактеріальних організмів [44]. Це пов'язано з невеликою кількістю досліджень і методологічною складністю: лише 57% оральних бактерій отримали офіційні назви, 13% культивуються, але залишаються безіменними, а 30% не культивуються [62]. Значна поширеність у популяції таких патологій, як пародонтит, гінгівіт і карієс зубів (усі вони чітко пов'язані зі змінами мікробіому й анатомічними особливостями ротової порожнини, яка є точкою входу до дихальної та травної системи і має високу васкуляризацію), веде до потенційних наслідків впливу орального мікробіому на перебіг вагітності й системні захворювання.

Материнська мікрофлора порожнини рота може впливати за типом тимчасового «мікросепсису», коли потрапляє

безпосередньо до крові вагітної після мікротравм, мікроптертостей або пошкодження слизової оболонки, включно з бактеріємією при чищенні зубів [36, 57].

4. Плацента. Плацента підтримує власний мікробіом, який найтісніше корелює з мікробіомом ротової порожнини матері, оскільки вона переважно складається з непатогенних коменсальних організмів із *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* і *Fusobacteria phyla*. Варіації мікробіому плаценти можуть спостерігатися при передчасних пологах (наприклад, збільшення кількості *Actinomycetales* і *Alphaproteobacteria*), а також після віддаленої антенатальної інфекції (наприклад, збільшення кількості *Streptococcus* і *Acinetobacter spp.*) [1, 52].

5. Дисбактеріоз/інфекційний процес: роль мікробіоти в патології. Патологія матері, особливості її харчування, дисбіотичні стани, інфекційні процеси та термін гестації на момент розродження можуть бути як наслідком зміненого мікробіому, так і чинити вплив на його формування.

ВНУТРІШНЬОУТРОБНА БАКТЕРІАЛЬНА КОЛОНІЗАЦІЯ ПЛОДА

A. Kendall 1918 року на підставі узагальнення тогочасних знань з бактеріології дійшов висновку, що при народженні кишковий тракт і кишковий вміст дитини є стерильними, започаткувавши концепцію так званої стерильної матки. Згідно з нею плід розвивається в стерильному середовищі, за відсутності мікробів у фетоплацентарному комплексі, включаючи плаценту, амніотичну рідину, пуповинну кров і меконій [30]. Проте сучасні молекулярні методи виявляють бактеріальну ДНК у пуповинній крові, плаценті, амніотичній рідині, меконії та плодових оболонках у здорових вагітних, що дає змогу дійти висновку про те, що засів мікробіому плода може розпочатися внутрішньоутробно задовго до пологів [55].

Бактеріальна ДНК не обов'язково свідчить про наявність живих мікроорганізмів, але вказує на нестерильність фетоплацентарного комплексу. За даними досліджень, її короткі фрагменти можуть бути імуногенними самі по собі, спричиняючи фізіологічну запальну реакцію у господаря, або відповідати стану низької метаболічної активності (сплячої інфекції), або свідчити про наявність резервуару фенотипових варіантів інфекційних агентів, які ефективно сховалися від антибіотиків і здатні за певних умов до реактивації [29, 47].

З огляду на вищесказане постає питання щодо правомірності використання в дослідженнях у вигляді контролю «стерильного мікробіому» матки у здорових жінок і жінок із гінекологічною патологією, оскільки є дані, які свідчать, що коменсальні мікроорганізми можуть заселяти верхні репродуктивні шляхи здорових жінок. Поки що немає консенсусу щодо основного мікробного складу здорової матки (базальної мікробіоти), оскільки він залежить від багатьох чинників. Та все ж зрозуміло, що ендометрій є імунологічно придатною нішею для мікроорганізмів, з їхнім можливим патофізіологічним впливом на: геномну стабільність епітелію матки через модуляцію чинників транскрипції та інших геномних і епігенетичних змін; цілісність епітеліального бар'єра; метаболічні ефекти та запалення, зумовлене активацією

Toll-подібних рецепторів [41, 45]. Усі ці процеси визначають репродуктивний потенціал жінки, можливість виношування вагітності, ускладнення вагітності та мають програмувальний вплив на розвиток плода.

2013 року в перехресному дослідженні 195 пацієнтів за допомогою гістохімічного аналізу виявлено грампозитивні та грамнегативні внутрішньоклітинні бактерії, що містяться в базальній пластинці зразків плацент. Вони визначалися майже у третини зразків плацент без патологічних ознак хоріоамніоніту [56].

2014 року K. Aagard зі співавт. також виявили мікроорганізми в плаценті при фізіологічній вагітності: з кожного 1 г тканини плаценти було вилучено 0,002 мг бактеріальної ДНК. «Здорова» плацента містила мікробіом із низьким вмістом непатогенної коменсальної мікробіоти типів *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* і *Fusobacteria*. У сукупності профілі мікробіому плаценти були найбільш схожими (індекс несхожості Брея – Кертіса < 0,3) до мікробіому ротової порожнини невагітної людини. Ці дані також суперечили усталеній думці про стерильність фетоплацентарного комплексу під час вагітності та про переважно висхідний шлях колонізації мікроорганізмами [1]. Подальші дослідження новонароджених при фізіологічній вагітності виявили наявність мікрофлори і в нібито стерильному меконії. Було встановлено, що мікробіота меконію має більше схожості з мікробіотою амніотичної рідини, ніж із мікробіотою материнського кишечника та піхви [21].

Існування «здорової» маткової та плацентарної мікробіоти піднімає питання про внутрішньоутробну бактеріальну колонізацію плода, тобто про наявність пренатального мікробіому, що кидає виклик поширеному уявленню про те, що цей процес починається лише після народження [14, 17].

Майже 70% амніотичної рідини, взятої при амніоцентезі, містить бактерії. Ба більше, бактерії в навколоплідних водах не завжди є патогенними і містять різноманітнішу мікробну популяцію, ніж уважалося раніше [59]. Rackaityte et al. (2020) виявили надзвичайно низьку (наближену до межі молекулярного виявлення) присутність бактерій у меконії плода вже у II триместрі вагітності людини. Серед бактеріальних профілів визначалися *Lactobacillus* OTU12 і *Micrococcaceae* OTU10 як два найвищі таксони фетального меконію за чисельністю, а також *Bacteroides*, *Bifidobacteria* і *Prevotella* [48].

Наявність бактерій у цих дослідженнях не можна розцінювати як помилкову інтерпретацію інфекційного процесу, а потрібно постулювати як процес пренатальної колонізації мікробіотою плода як передумови його здоров'я.

Кишечник людини – найкраще вивчений орган із найбільшою щільністю мікроорганізмів, які беруть участь у багатьох процесах його життєдіяльності. Розуміння особливостей початкової пренатальної мікробної колонізації кишечника людини може бути серйозним кроком, здатним вплинути на здоров'я господаря (людини) і ризик захворювань шляхом встановлення низки взаємодій між мікробами та людиною [4].

R.W. Walker запропонував такі механізми материнського передавання бактерій плоду внутрішньоутробно [59]:

1. Із просвіту кишечника: підвищується його проникність під дією стресів, дієти, антибіотиків, захворювань через

стоншення шару слизової оболонки й порушення цілісності ентероцитів. Це дозволяє власне бактеріям, бактеріальному ліпополісахариду, їхнім ендотоксинам проникати через кишковий бар'єр до кровоносних або лімфатичних судин, тобто вони потрапляють до кровообігу, що призводить до їхньої гематогенної дисемінації.

2. Оральний: травми або хірургічні втручання, а також захворювання порожнини рота, що спричиняють запалення (гінгівіт), дають змогу бактеріям ротової порожнини, які містяться в мікробіомах слини та ясен, потрапляти до кровоносної системи.

3. Плацентарний: бактерії, які вже наявні в слизовій оболонці ендометрію або урогенітальних ділянках, можуть бути включені в децидуальну оболонку плаценти, що розвивається. Бактерії, які переносяться з крові від інших мікробіомів матері до плаценти, можуть заселяти децидуальну тканину, плодові оболонки та передаватися плоду, що розвивається, внутрішньоутробно через амніотичну рідину й пуповинну кров.

Отже, материнські бактерії можуть переміщуватися внутрішньоутробно та брати участь у вертикальному перенесенні мікробів до плода під час вагітності. Навіть висунуто гіпотезу, що кишкові мікроби матері можуть вибірково транспортуватися до молочної залози, плаценти та навколоплідних вод, тим самим сприяючи початковій колонізації кишечника плода внутрішньоутробно. Такий процес забезпечує заселення «здоровою» мікрофлорою дитини.

ПРЕНАТАЛЬНИЙ МІКРОБІОМ ПРИ УСКЛАДНЕННЯХ ВАГІТНОСТІ. РОЛЬ У ПРОГРАМУВАННІ ПАТОЛОГІЇ

У разі внутрішньоутробної інфекції чи змінених мікробних профілів виникає активація каскаду імунних реакцій матері за рахунок вивільнення запальних цитокінів і хемокинів, які через Toll-подібні рецептори (на імунних клітинах і клітинах трофобластів плаценти) подають сигнал до тканин плода. Це ініціює запальний каскад і продукування його власних прозапальних цитокінів і хемокинів – основних чинників взаємодії між клітинами імунної системи та соматичних клітин, зумовлюючи їхнє пошкодження. Системна запальна реакція плода, що розвивається в умовах прозапального середовища, призводить до широкого кола структурних змін практично всіх органів і систем, що надалі може реалізуватися в патологію [3].

За результатами багатьох досліджень описано потенційну роль мікробіоти при акушерській і екстрагенітальній патології, що в подальшому асоціюється з підвищеним ризиком захворюваності плода, новонародженого й розвитком програмованої патології.

D.B. Kell зі співавт. вважають, що першопричиною прееклампсії та чотирьох її патогенетичних механізмів (порушення регуляції її, як результат, аномальна інвазія трофобласта в плаценту, антиангіогенні реакції, окислювальний стрес і запалення) насправді є латентна (спляча) мікробна інфекція, а бактеріальні продукти стимулюють вроджену (і, можливо, набуту) імунну відповідь, посилюючи запалення [29].

J. Wang зі співавт. встановили більшу чисельність типу *Bacteroidetes*, класу *Bacteroidia* та порядку *Bacteroidales* у групі жінок із прееклампсією та зниження чисельності типу *Firmicutes*, класу *Clostridia*, порядку *Clostridiales* і роду

Lachnospiraceae; і ці відмінності були ідентифіковані як таксономічні біомаркери прееклампсії [60]. Більшість таксономічних змін у антенатальній мікробіоті (на рівні роду і виду) при прееклампсії зберігаються до 1 або 6 тижнів після пологів. Це вказує на те, що антенатально змінені таксони навіть можуть використовуватись як мікробні маркери прееклампсії на антенатальному й постнатальному етапах [37].

J. Hu та ін. вивчали кореляцію між гестаційним і прегестаційним цукровим діабетом 2-го типу матері та складом мікробіому меконію. Вони виявили переважання *Bacteroides*, *Parabacteroides* і *Lachnospiraceae* в меконії немовлят за наявності цукрового діабету в матері, особливо в разі передгестаційного діабету [23].

Tannerella є маркером пародонтальної інфекції та передчасних пологів, а виявлення *Tannerella* у зразках до 33 тижнів вагітності свідчить про роль колонізації плода мікробами ротової порожнини при передчасних пологах [26].

Роди мікроорганізмів, які належать до орального та вагінального середовищ, мають приблизно однакову відносну кількість у зразках меконію (близько 10%) і можуть бути потенційними джерелами внутрішньоутробної інфекції, причиною передчасних пологів та подальшої колонізації мікрофлори кишечника. При передчасних пологах до 33 тижнів частіше трапляються шипи родів, класифікованих як *Firmicutes*. *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Photorhabdus*, *Tannerella* негативно корелюють із гестаційним віком, провокують запалення та передчасне народження [5].

Наявність бактеріального вагінозу значною мірою пов'язана з викиднями у II триместрі [25].

Навіть прибавка маси під час вагітності має вплив на стан плода через формування зміненого пренатального мікробіому: у жінок із надлишковою масою тіла зменшена кількість *Bifidobacterium* та *Bacteroides* і збільшена кількість *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* та *E. coli*. Збільшення загальної кількості бактерій і стафілококів пов'язане з підвищенням рівня холестерину в плазмі крові, *Bacteroides* – також із підвищенням рівня холестерину – параметра, що відповідає за метаболізм у матері та плода [32, 50].

Одним із грубих маркерів пренатально програмованої патології плода є його антропометричні параметри, зокрема мала вага при народженні. Мікробний скринінг плаценти при вагітності з затримкою внутрішньоутробного розвитку демонструє широкий спектр α - та β -різноманіття флори, переважно орального походження, що включає *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Firmicutes* і *Bacteroidetes*. Визначається більша поширеність *Neisseriaceae* та β -гемолітичних бактерій слизової оболонки – ці мікроорганізми мають властивість поглинати зв'язані із залізом білки господаря, зокрема гемоглобін. Виявлено збільшення кількості анаеробних бактерій (*Desulfovibrio*), що відповідає гіпоксичному середовищу в плаценті, та нижчі рівні H_2O_2 -продукувальних біфідобактерій і лактобактерій як зниження енергетичних метаболічних процесів у відповідь на гіпоксію [24].

Змінена пренатальна мікробіота в період високої пластичності організму, який розвивається, є джерелом патологічних мікробних метаболітів, а також змінює його власний метаболізм, який надалі реалізується у вигляді хвороб

цивілізації. Мікробні метаболіти здатні до епігенетичних модифікацій, які можуть впливати на розвиток бронхіальної астми в дитячому віці або в майбутньому [6].

Дисбаланс мікробіоти кишечника на ранньому етапі життя пов'язаний майже з усіма фенотипами метаболічного синдрому, такими як артеріальна гіпертензія, ожиріння, резистентність до інсуліну та дисліпідемія, оскільки може модулювати гомеостаз глюкози, регуляцію апетиту й ожиріння [22].

Материнський дисбіоз змінює склад мікробіоти кишечника дитини, що надалі позначається на специфічних характеристиках харчової поведінки: надмірне споживання їжі з харчовими пристрастями до солодкого та жирного [46].

Порушення мікробіоти в дитинстві у дітей, які страждають від надмірної ваги, пов'язане з більшою кількістю патогенного *Staphylococcus aureus* порівняно з дітьми, які мають нормальну вагу (нормальний мікробіом цих дітей характеризується переважанням біфідобактерій у зразках фекалій) [28].

Змінена мікробіота кишечника новонародженого може бути причиною розвитку алергії. Діти, у яких виникла алергія, значно менше колонізуються лактобактеріями I групи *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. paracasei*), *Bifidobacterium adolescentis* та *Clostridioides difficile* [51].

Змінений мікробіом може бути як причиною, так і наслідком передчасних пологів. Його різноманітність та якісний склад залежить від гестаційного віку і може бути чинником, який порушує на початку життя дитини розвиток здорових відносин «організм господаря – мікробіота». Недоношені діти мають набагато вищий ризик розвитку ускладнень після народження, включно з некротичним ентероколітом. Мікробіом таких дітей характеризується збільшеною кількістю протеобактерій і зменшеною кількістю *Firmicutes* і *Bacteroidetes* [40].

Отже, сучасна концепція походження здоров'я та хвороб підкреслює важливість періоду вагітності та значення «правильних» мікроорганізмів у ранньому віці [8], оскільки порушення мікробіоти відображає сценарій «невідповідності» розвитку [6].

Вищезазначені бактеріальні асоціації у матері, плода, новонародженого мають значення в перспективі можливого використання нормального чи патологічного мікробіому як біомаркера, а також як потенційної мішені, якою можна маніпулювати з метою зниження ризику певних захворювань.

C.J. Stewart та ін. повідомили, що постнатально розвиток мікробіому кишечника проходить через три окремі фази: фазу розвитку, перехідну фазу та стабільну фазу. При цьому не тільки пренатальний період, а й спосіб пологів, а також спосіб вигодовування є чинниками, що впливають на його структуру і формування [54].

Спосіб розродження – один із важливих чинників, що вносить істотну різницю в структуру мікробіому немовлят. Зокрема, у новонароджених через природні пологові шляхи встановлено переважання піхвової бактеріальної спільноти (*Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia*) або класичних кишкових мікроорганізмів (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides*, *Escherichia*) [12]. Немовлята, народжені шляхом кесаревого розтину, мають переважання коменсалів шкіри та бактерій із навколишнього середовища, як-от *Staphylococcus*,

Corynebacterium, *Propionibacterium* [16], або потенційно патогенні мікробні спільноти, як-от *Klebsiella*, *Enterococcus* і *Clostridium*. Це пов'язують із відкладеним початком заселення фізіологічною мікрофлорою та антибіотико-модульованим дисбактеріозом унаслідок профілактичної антибактеріальної терапії. *Bifidobacterium* у немовлят сприяє дозріванню здорової імунної системи, на противагу високій присутності *Clostridium difficile*, яку вважають однією з основних внутрішньолікарняних небезпек тяжких шлунково-кишкових інфекцій у дитинстві [42].

Процес засіву мікробіому завершують шкірні контакти між матір'ю та новонародженим, а також грудне вигодовування. При цьому організм малюка отримує «корисну» мікробіоту кишечника, включаючи збільшення колонізації біфідобактеріями і зменшення поширеності та кількості *Clostridium difficile* порівняно з немовлятами на штучному вигодовуванні, що пояснюється пребіотичними властивостями олігосахаридів людського молока або перенесенням кишечних бактерій від матері до дитини через грудне молоко [6]. Хоча мікробіом молока і шлунково-кишкового тракту відрізняються, вони пов'язані один з одним та є чинниками правильної колонізації шлунково-кишкового тракту дитини. Молоко за своїм складом є фактично пробіотиком, оскільки містить

речовини, необхідні для «годування», формування та підтримки нормальної мікрофлори кишечника малюка. Також молоко поряд із системними ефектами впливає на всмоктування поживних речовин, проникність слизової оболонки кишечника, клітинну проліферацію, бактерії шлунково-кишкового тракту, індукцію поверхневих молекул і регуляцію виробництва цитокінів, що може впливати на метаболізм і траєкторію росту дитини та коригувати руйнівні ефекти пренатального періоду [11].

ВИСНОВКИ

Отже, можна дійти висновку про надзвичайно важливу роль мікробіоти в метаболічних процесах плода і новонародженого, а також основних патофізіологічних аспектах програмованої патології. Розробка правильних профілактичних і терапевтичних заходів з метою модифікації «здорової» мікробіоти в періоди її активного формування має стати перспективою для подальших досліджень. Це дасть змогу проводити корекцію мікробіоти з урахуванням особливостей індивідуальних біотопів, зводячи до мінімуму виникнення побічних ефектів, що є одним з основних принципів персоналізованого підходу, який має на меті довготривалий вплив на стан здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aagaard, K., Ma, J., Antony, K.M., et al. "The placenta harbors a unique microbiome." *Sci Transl Med* 6.237 (2014): 237ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
2. Adamek, K., Skonieczna-Żydecka, K., Węgrzyn, D., Łoniewska, B. "Prenatal and early childhood development of gut microbiota." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23.21 (2019): 9667–80. DOI: 10.26355/eurrev_201911_19461
3. Antonson, A.M., Evans, M.V., Galley, J.D., et al. "Unique maternal immune and functional microbial profiles during prenatal stress." *Sci Rep* 10.1 (2020): 20288. DOI: 10.1038/s41598-020-77265-x
4. D'Argenio, V. "The Prenatal Microbiome: A New Player for Human Health." *High Throughput* 7.4 (2018): 38. DOI: 10.3390/ht7040038
5. Ardisson, A.N., de la Cruz, D.M., Davis-Richardson, A.G., et al. "Meconium Microbiome Analysis Identifies Bacteria Correlated with Premature Birth." *PLoS One* 9.3 (2014): DOI: 10.1371/journal.pone.0101399
6. Azad, M.B., Kozyskiy, A.L. "Perinatal Programming of Asthma: The Role of Gut Microbiota." *J Immunol Res* 9 (2012). DOI: 10.1155/2012/932072
7. Bernal, A.J., Jirtle, R.L. "Epigenomic disruption: the effects of early developmental exposures." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88.10 (2010): 938–944. DOI: 10.1002/bdra.20685
8. Butel, M.J., Waligora-Dupriet, A.J., Wydau-Dematteis, S. "The developing gut microbiota and its consequences for health." *J Dev Orig Health Dis* 9.6 (2018): 590–7. DOI: 10.1017/S2040174418000119
9. Cena, H., Corvino, D., Lops, A., et al. "Nutrition in pregnancy: three crucial periods for mothers and newborns." *Italian J Gynaecol Obstetrics* 30.2 (2018): 27–37.
10. Chow, J., Lee, S.M., Shen, Y., et al. "Host-bacterial symbiosis in health and disease." *Adv Immunol* 107 (2010): 243–74.
11. Demmelmaier, H., Jiménez, E., Collado, M.C., et al. "Maternal and Perinatal Factors Associated with the Human Milk Microbiome." *Cur Dev Nutr* 4.4 (2020): 027. DOI: 10.1093/cdn/nzaa027
12. Dominguez-Bello, M.G., Godoy-Vitorino, F., Knight, R., et al. "Role of the microbiome in human development." *Gut* 68 (2019): 1108–14. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317503
13. Dietert, R. *The Human Superorganism: How the Microbiome Is Revolutionizing the Pursuit of a Healthy Life*. Dutton. New York: Penguin Random House (2016): 352 p.
14. Fricke, W.F., Ravel, J. "Microbiome or no microbiome: are we looking at the prenatal environment through the right lens?" *Microbiome* 9.1 (2021): 9. DOI: 10.1186/s40168-020-00947-1
15. Fujiwara, N., Tsuruda, K., Iwamoto, Y., et al. "Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women." *J Investig Clin Dent* 8.1 (2017). DOI: 10.1111/jicd.12189
16. García-Mantrana, I., Selma-Royo, M., González, S., et al. "Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life." *Gut Microbes* 11.4 (2020): 962–78. DOI: 10.1080/19490976.2020.1730294
17. Gil, A., Rueda, R., Ozanne, S.E., et al. "Is there evidence for bacterial transfer via the placenta and any role in the colonization of the infant gut? – a systematic review." *Crit Rev Microbiol* 46.5 (2020): 493–507. DOI: 10.1080/1040841X.2020.1800587
18. González, A., Vázquez-Baeza, Y., Knight, R. "SnapShot: The human microbiome." *Cell* 158 (2014): 690–690. e1. DOI: 10.1016/j.cell.2014.07.019
19. Goodrich, J.K., Waters, J.L., Poole, A.C., et al. "Human genetics shape the gut microbiome." *Cell* 159.4 (2014): 789–99. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.053
20. Hanes, M., Rohwer, F. "The human virome." *Metagenomics of the human body* (2011): 63–77. DOI: 10.1007/978-1-4419-7089-3_4
21. He, Q., Kwok, L.Y., Xi, X., et al. "The meconium microbiota shares more features with the amniotic fluid microbiota than the maternal fecal and vaginal microbiota." *Gut Microbes* 12.1 (2020): 1794266. DOI: 10.1080/19490976.2020.1794266
22. Hsu, C.N., Hou, C.Y., Hsu, W.H., Tain, Y.L. "Early-Life Origins of Metabolic Syndrome: Mechanisms and Preventive Aspects." *Int J Mol Sci* 22.21 (2021): 11872. DOI: 10.3390/ijms222111872
23. Hu, J., Nomura, Y., Bashir, A., et al. "Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status." *PLoS One* 8 (2013): e78257. DOI: 10.1371/journal.pone.0078257
24. Hu, J., Benny, P., Wang, M., et al. "Intrauterine Growth Restriction Is Associated with Unique Features of the Reproductive Microbiome." *Reprod Sci* 28.3 (2021): 828–37. DOI: 10.1007/s43032-020-00374-5
25. İşık, G., Demirezen, Ş., Dönmez, H.G., Bektaş, M.S. "Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses." *J Cytol* 33.3 (2016): 135–40. DOI: 10.4103/0970-9371.188050
26. Jarjoura, K., Devine, P.C., Perez-Delboy, A., et al. "Markers of periodontal infection and preterm birth." *Am J Obstet Gynecol* 192 (2005): 513–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.07.018
27. Jenmalm, M.C. "The mother-offspring dyad: microbial transmission, immune interactions and allergy development." *J Intern Med* 282.6 (2017): 484–95. DOI: 10.1111/joim.12652
28. Kalliomäki, M., Collado, M.C., Salminen, S., Isolauri, E. "Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight." *Am J Clin Nutr* 87.3 (2008): 534–8. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.534
29. Kell, D.B., Kenny, L.C. "A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia." *Front Med* 3 (2016): 60. DOI: 10.3389/fmed.2016.00060
30. Kendall, A.I. "Recent developments in intestinal bacteriology." *Am J Med Sci* 156 (1918): 157–73.
31. Komman, K.S., Loesche, W.J. "Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melanogenicus* and *Bacteroides gingivalis*." *Infect Immun* 35 (1982): 256–63. DOI: 10.1128/iai.35.1.256-263.1982
32. Kozyskiy, A.L., Kalu, R., Koleva, P.T., Bridgman, S.L. "Fetal programming of overweight through the microbiome: boys are disproportionately affected." *J Dev Orig Health Dis* 7.1 (2016): 25–34. DOI: 10.1017/S2040174415001269
33. Licciardi, P.V., Wong, S.S., Tang, M.L., Karagiannis, T.C. "Epigenome targeting by probiotic metabolites." *Gut Pathogens* 2.1 (2011): 24. DOI: 10.5402/2011/1869647
34. Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., Huttenhower, C. "The healthy human microbiome." *Genome Medicine* 8.1 (2016): 51. DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y
35. Lloyd-Price, J., Mahurkar, A., Rahnavard, G., et al. "Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project." *Nature* 550 (2017): 61–66. DOI: 10.1038/nature23889

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

36. Lopetus, L.R., Scaldaferrri, F., Bruno, G., et al. "The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role of mucosal barrier protectors." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19.6 (2015): 1068–76.
37. Lv, L.J., Li, S.H., Li, S.C., et al. "Early-Onset Preeclampsia Is Associated with Gut Microbial Alterations in Antepartum and Postpartum Women." *Front Cell Infect Microbiol* 9 (2019): 224. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224
38. Marsh, P.D., Do, T., Beighton, D., Devine, D.A. "Influence of saliva on the oral microbiota." *Periodontology* 70 (2000): 80–92. DOI: 10.1111/prd.12098
39. Mesa, M.D., Loureiro, B., Iglesia, I., et al. "The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review." *Nutrients* 12.1 (2020): 133. DOI: 10.3390/nu12010133
40. Mohammadkhalq, A.I., Simpson, E.B., Patterson, S.G., Ferguson, J.F. "Development of the Gut Microbiome in Children, and Lifetime Implications for Obesity and Cardiometabolic Disease." *Children (Basel)* 5.12 (2018): 160.
41. Molina, N.M., Sola-Leyva, A., Saez-Lara, M.J., et al. "New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future?" *Biomolecules* 10 (2020): 593. DOI: 10.3390/biom10040593
42. Mshvildadze, M., Neu, J., Shuster, J., et al. "Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques." *J Pediatr* 156 (2010): 20–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.06.063
43. Neu, J. "The microbiome during pregnancy and early postnatal life." *Semin Fetal Neonatal Med* 21 (2016): 373–9. DOI: 10.1016/j.siny.2016.05.001
44. Paster, B.J., Olsen, I., Aas, J.A., Dewhirst, F.E. "The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites." *Periodontology* 42 (2000): 80–7. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2006.00174.x
45. Perez-Muñoz, M.E., Arrieta, M.C., Ramer-Tait, A.E., et al. "A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome." *Microbiome* 5.48 (2017). DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4
46. Pocheon, A.L., Le Dréan, G., Billard, H., et al. "Maternal Microbiota Transfer Programs Offspring Eating Behavior." *Front Microbiol* 12 (2020): 672224. DOI: 10.3389/fmicb.2021.672224
47. Potgieter, M., Bester, J., Kell, D.B., Pretorius, E. "The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases." *FEMS Microbiol* 39.4 (2015): 567–91. DOI: 10.1093/femsre/fuv013
48. Rackaityte, E., Halkias, J., Fukui, E.M., et al. "Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero." *Nat Med* 26.4 (2020): 599–607. DOI: 10.1038/s41591-020-0761-3
49. Romero, R., Hassan, S.S., Gajer, P., et al. "The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women." *Microbiome* 2 (2014): 4. DOI: 10.1186/2049-2618-2-4
50. Santacruz, A., Collado, M.C., García-Valdés, L., et al. "Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women." *Br J Nutr* 104.1 (2010): 83–92. DOI: 10.1017/S0007114510000176
51. Sjögren, Y.M., Jenmalm, M.C., Böttcher, M.F., et al. "Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age." *Clin Exp Allergy* 39.4 (2009): 518–26. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x
52. Sohn, K., Underwood, M.A. "Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics." *Semin Fetal Neonatal Med* 22.5 (2017): 284–9. DOI: 10.1016/j.siny.2017.07.002
53. Srinivasan, L., Sasaki, Y., Calado, D.P., et al. "PI3 kinase signals BCR-dependent mature B cell survival." *Cell* 139.3 (2009): 573–86. DOI: 10.1016/j.cell.2009.08.041
54. Stewart, C.J., Ajami, N.J., O'Brien, J.L., et al. "Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study." *Nature* 562.7728 (2018): 583–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0617-x
55. Stinson, L.F., Payne, M.S., Keelan, J.A. "Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota." *Crit Rev Microbiol* 43.3 (2017): 352–69. DOI: 10.1080/1040841X.2016.1211088
56. Stout, M.J., Conlon, B., Landeau, M., et al. "Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations." *Am J Obstet Gynecol* 208 (2013): 226. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.01.018
57. Tomás, I., Diz, P., Tobías, A., et al. "Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis." *J Clin Periodontol* 39 (2012): 213–28. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x
58. Vyas, S., Rodrigues, A.J., Silva, J.M., et al. "Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration." *Neural Plast* 2016 (2016): 6391686. DOI: 10.1155/2016/6391686
59. Walker, R.W., Clemente, J.C., Peter, I., Loos, R. "The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero?" *Pediatric obesity* 12.1 (2017): 3–17. DOI: 10.1111/ijpo.12217
60. Wang, J., Shi, Z.H., Yang, J., et al. "Gut microbiota dysbiosis in preeclampsia patients in the second and third trimesters." *Chin Med J* 133.9 (2020): 1057–65. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000734
61. Wassenaar, T.M., Panigrahi, P. "Is a foetus developing in a sterile environment?" *Lett Appl Microbiol* 59.6 (2014): 572–9. DOI: 10.1111/lam.12334
62. Willis, J.R., Gabaldón, T. "The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystems." *Microorganisms* 8.2 (2020): 308. DOI: 10.3390/microorganisms8020308
63. Yao, Y., Cai, X., Ye, Y., et al. "The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood." *Front Immunol* 12 (2021): 708472. DOI: 10.3389/fimmu.2021.708472

ПРЕНАТНА МІКРОБІОТА: РОЛЬ У ПРОГРАМУВАННІ ПЛОДА

Огляд літератури

С.І. Жук, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ
О.Д. Шчуревська, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ
В.М. Єфісько, к. мед. н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

За концепцією Д. Баркера, внутрішньоутробний період є визначальним у програмуванні постнатальної патології, яка може маніфестувати протягом життя. Серед чинників програмування плода велику роль приділяють мікробіоті, проте багато аспектів усе ще залишаються дискусійними.

Мета огляду: аналіз та узагальнення літературних даних, присвячених вивченню взаємовідносин людського організму та мікроорганізмів, їхніх особливостей під час вагітності та ролі в становленні здоров'я і при патології.

Згідно з проведеним аналізом літератури у статті наведено дані про нестерильність внутрішньоутробного середовища та шляхи його формування. Розглянуто динаміку й особливості «здорових» біотопів кишечника, піхви, ротової порожнини і плаценти під час вагітності. Описано основні шляхи колонізації мікроорганізмами внутрішньоутробного плода, зокрема велику роль приділено оральній мікрофлорі. Висвітлено ефекти пренатальної мікробіоти при фізіологічній і ускладненій вагітності, а саме при пreeклampsії, гестаційному діабеті, невиношуванні вагітності.

Наведено дані, що мікробні метаболіти здатні до епігенетичних модифікацій, які змінюють метаболізм плода. Це надалі реалізується у вигляді хвороб цивілізації. Крім того, генів бактерій у 360 раз більше, ніж власних генів людини. Тому їх називають «другим геномом» людини, який можна змінювати відповідно до потреби. Сучасні дослідження свідчать про істотне значення впливу материнського середовища на формування мікрофлори плода та програмування патології, і цей процес починається ще внутрішньоутробно. Материнська мікробіота в нормі та при патології чинить прямий і непрямий вплив на плід через імунні реакції організму жінки або мікробні метаболіти, що проникають через плаценту.

Висновки. Значення мікробіоти в метаболічних процесах плода і новонародженого надзвичайно важливе. Також мікробіота відіграє істотну роль в основних патофізіологічних аспектах програмування патології. Розробка правильних профілактичних і терапевтичних заходів з метою модифікації «здорової» мікробіоти в період її активного формування має бути перспективою для подальших досліджень. Це дасть змогу проводити корекцію мікробіоти з урахуванням особливостей індивідуальних біотопів.

Ключові слова: мікробіота, здорова мікрофлора, дисбіоз, плід, програмування плода, вагітність.

ROLE OF PRENATAL MICROBIOTA IN FETAL PROGRAMMING

Literature review

S.I. Zhuk, MD, professor, head of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine Department, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
O.D. Shchurevska, MD, professor, Department of Obstetrics, Gynaecology and Fetal Medicine, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
V.M. Yefisko, MD, associate professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

According to the concept of D. Barker, the intrauterine period is decisive in the programming of postnatal pathology, which can manifest during life. Among the factors of fetal programming, the microbiota plays an important role, but many aspects are still debatable.

Objective: analysis and generalization of literary data devoted to the study of the association between the human body and microorganisms, their characteristics during pregnancy and their role in the health and pathology.

According to the literature analysis, the article provides data on the non-sterility of the intrauterine environment and ways of its formation. The dynamics and features of "healthy" biotopes of intestines, vagina, mouth and placenta during pregnancy are considered. The main ways of fetus colonization by microorganisms are described, in particular, a major role is given to oral microflora. The effects of prenatal microbiota in physiological and complicated pregnancy, namely in preeclampsia, gestational diabetes, and miscarriage are discussed.

Evidence is provided that microbial metabolites are capable of epigenetic modifications that alter fetal metabolism. This is further realized in the diseases of civilization. In addition, there are 360 times more bacterial genes than human genes. Therefore, they are called the "second genome" of a human, which can be changed according to needs. Modern research points to the essential importance of the maternal environment impact on the formation of microflora in fetus and pathology programming, and this process begins in utero. Maternal microbiota in normal and pathological conditions has a direct and indirect effect on the fetus through the immune reactions of the body or microbial metabolites penetrating through the placenta.

Conclusions. The importance of microbiota in the metabolic processes of the fetus and newborn is extremely important. Microbiota also plays a significant role in the main pathophysiological aspects of programmed pathology. The development of correct preventive and therapeutic measures to modify the "healthy" microbiota during periods of its active formation should be a perspective for further research. This will allow it to be corrected taking into account the characteristics of individual biotopes.

Keywords: microbiota, healthy microflora, dysbiosis, fetus, fetal programming, pregnancy.