

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.44-51>

УДК: 618.1-007:613.24

Влияние материнского микробиома на развитие преэклампсии: обзор литературы

*К.Т. Сафарова¹, Д.Е. Омертаева¹, М.М. Мугазов¹, Ж.Т. Амирбекова¹,
А.Д. Увашева¹, Г.А. Акжол¹*

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Преэклампсия является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Преэклампсия – это гипертензивное заболевание беременных. Данный тяжёлый вариант гестоза возникает после 20-й недели, связан с ангиогенным дисбалансом, эндотелиальной дисфункцией матери и повреждением органов-мишеней и характеризуется полиорганными нарушениями. В отношении плода, ограничивается его рост. Известно, что микробиота является основным фактором в поддержании гомеостаза организма человека. На неё возложены значимые функции энергетического обмена, созревания и поддержания иммунной системы, синтеза витаминов, регуляции обратного всасывания в кишечнике желчных кислот и многое другое.

Цель исследования – определить диагностическую значимость микробиоты кишечника при преэклампсии и ее связи с преэклампсией. **Материалы и методы:** Был проведен поиск исследований в двух электронных базах данных (PubMed и Web of Science), включенных в период с 2012 по 2023 год. Проанализировано 37 статей зарубежной литературы. Ключевыми словами при поиске в базах данных были: «microbiome AND preeclampsia», «microbiome AND pregnancy complications».

Результаты: Была отмечена схожесть результатов проводимых исследований, однако были обнаружены и неоднозначные результаты, что, безусловно, требует дальнейшего изучения. Было доказано, что под воздействием внешних факторов условно-патогенная микрофлора способствует развитию многочисленных заболеваний. Однако роль микробиоты до конца так и не изучена, что обусловлено множеством факторов, начиная от количества исследований и их участников, и до вопросов этического характера.

Заключение: Открытым остается вопрос, является ли причиной возникновения преэклампсии «инфекционное бремя» либо же воздействие какого-то определенного, на данный момент неизвестного, микроорганизма. Актуальность изучения преэклампсии бесспорна и требует поиска новых подходов с целью управления возникновением и течением данного заболевания, а также поиска новых возможностей для его профилактики.

Ключевые слова: преэклампсия, микробиом, беременность.

Для цитирования: Сафарова К.Т., Омертаева Д.Е., Мугазов М.М., Амирбекова Ж.Т., Увашева А.Д., Акжол Г.А. Влияние материнского микробиома на развитие преэклампсии: обзор литературы // Репрод. Мед. – 2024. – №1(58). – С. 44-51.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.44-51>

The influence of the maternal microbiome on the development of preeclampsia: A literature review

*K.T. Safarova¹, D.E. Omertaeva¹, M.M. Mugazov¹, Zh.T. Amirbekova¹,
A.D. Uvasheva¹, G.A. Akzhol¹*

¹«Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Preeclampsia is a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. Preeclampsia is a hypertensive disease of pregnancy. This severe variant of gestosis occurs after 20 weeks, is associated with angiogenic imbalance, maternal endothelial dysfunction, and end-organ damage, and is characterized by multiple organ dysfunctions. Regarding the fetus, its growth is limited. It is known that the microbiota is the main factor in maintaining homeostasis of the human body. It is entrusted with significant functions of energy metabolism, maturation and maintenance of the immune system, synthesis of vitamins, regulation of reabsorption of bile acids in the intestines, and much more.

The study aimed to determine the diagnostic significance of the intestinal microbiota in preeclampsia and its relationship with preeclampsia. **Materials and methods:** PubMed and Web of Science databases were searched for studies published from 2012 to 2023 by the keywords «microbiome AND preeclampsia» and «microbiome AND pregnancy complications.» Thirty-seven foreign articles were analyzed.

Results: The studies' results were similar, but ambiguous results were also found, which, of course, requires further study. It has been proven that opportunistic microflora contributes to the development of numerous diseases under the influence of external factors.

However, the role of the microbiota has not been fully studied due to various factors, ranging from the number of studies and their participants to ethical issues.

Conclusion: The question remains open whether the cause of preeclampsia is the «infectious burden» or the influence of some specific, currently unknown microorganism. The relevance of studying preeclampsia is undeniable, and it requires the search for new approaches to managing the occurrence and course of this disease and new opportunities for its prevention.

Keywords: preeclampsia, microbiome, pregnancy.

How to cite: Safarova KT, Omertaeva DE, Mugazov MM, Amirbekova ZhT, Uvasheva AD, Akzhol GA. The influence of the maternal microbiome on the development of preeclampsia: A literature review. Reprod Med. 2024;(1):44-51.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.44-51>

Преэклампсияның дамуына ана микробиомасының әсері: әдебиетке шолу

К.Т. Сафарова¹, Д.Е. Омертаева¹, М.М. Мугазов¹, Ж.Т. Амирбекова¹,
А.Д. Увашева¹, Ғ.А. Ақжол¹

¹«Қарағанды қаласының медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Преэклампсия дүние жүзінде ана мен перинаталдық сырқаттанушылық пен өлімнің негізгі себебі болып табылады. Преэклампсия - жүктілік кезіндегі гипертониялық ауру. Гестоздың бұл ауыр нұсқасы 20-шы аптадан кейін пайда болады, ангиогендік теңгерімсіздікпен, ананың эндотелий дисфункциясымен және мақсатты органдардың зақымдалуымен байланысты және көптеген мүшелердің бұзылуымен сипатталады. Ұрыққа қатысты оның өсуі шектелген. Микробиота адам ағзасының гомеостазын сақтаудың негізгі факторы екені белгілі. Оған энергия алмасуының, иммундық жүйенің жетілуі мен сақталуының, витаминдердің синтезінің, ішекте өт қышқылдарының реабсорбциясын реттеудің және т.б. маңызды функциялар жүктелген.

Зерттеудің мақсаты – преэклампсия кезіндегі ішек микробиотасының диагностикалық маңызын және оның преэклампсиямен байланысын анықтау.

Материалдар мен әдістері: Зерттеулер 2012 және 2023 жылдар аралығында енгізілген екі электронды дереккорда (PubMed және Web of Science) іздестірілді. Шетел әдебиетінен алынған 37 мақала талданды. Деректер базасын іздеу кезінде негізгі сөздер: «microbiom AND preeclampsia», «microbiome AND pregnancy complications».

Нәтижелері: Зерттеу нәтижелерінің ұқсастығы атап өтілді, бірақ анық емес нәтижелер де табылды, бұл, әрине, қосымша зерттеуді қажет етеді. Сыртқы факторлардың әсерінен оппортунистік микрофлора көптеген аурулардың дамуына ықпал ететіні дәлелденді. Дегенмен, микробиотаның рөлі толық зерттелмеген, бұл көптеген факторларға байланысты, зерттеулер мен оларға қатысушылардың санынан бастап этикалық мәселелерге дейін.

Қорытынды: Преэклампсияның себебі «инфекциялық ауыртпалық» немесе кейбір нақты, қазір белгісіз микроорганизмдердің әсері ме деген сұрақ ашық күйінде қалады. Преэклампсияны зерттеудің өзектілігі даусыз және осы аурудың пайда болуы мен ағымын басқарудың жаңа тәсілдерін іздеуді, сондай-ақ оның алдын алуудың жаңа мүмкіндіктерін іздеуді талап етеді.

Түйінді сөздер: преэклампсия, микробиома, жүктілік.

Введение: Ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, является преэклампсия, в настоящее время страдают 2–8% беременных во всем мире [1]. Известно, что микробиота, является основным фактором в поддержании гомеостаза организма человека. На неё возложены значимые функции энергетического обмена, созревание и поддержание иммунной системы, синтез витаминов, регуляция обратного всасывания в кишечнике желчных кислот и многое другое.

Тем не менее, микробиом стоит на пике популярности в генезе многих заболеваний [2]. В здоровом организме микробиом должен обладать определенной степенью устойчивости к внешним или внутренним изменениям и способностью к восстановлению до здорового функционального оператора, что способствует устойчивой экологии, связанной с хозяином [3]. Однако, многие болезни, генетическая предрасположенность, пищевые привычки и образ жизни могут вносить изменения во взаимоотношения между макро- и микроорганизмом, нарушая состав эндогенной микробиоты кишечника [4]. Кроме того, определяя виды бактерий, населяющих кишечник, можно составить прогноз манифестации той или иной патологии.

Преэклампсия это гипертензивное заболевание беременных, является тяжёлым вариантом гестоза, который возникает после 20-й недели, связан с ангиогенным дисбалансом, эндотелиальной дисфункцией матери и повреждением органов-мишеней, характеризуется полиорганными нарушениями в случае плода ограничивается его рост. Симптоматически проявляется отеками, гипертонией и протеинурией.

Ссылаясь на данные клинического протокола МЗ РК №180 «Гипертензивные состояния при беременности»: преэклампсия характеризуется повышением систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и диастоли-

ческого артериального давления ≥ 90 мм рт. ст., включая поражение одной или нескольких систем органов, проявляется признаками: суточной потерей белка (протеинурия ≥ 300 мг/24 h), или соотношение белок (мг/дл.)/креатинин (мг/дл.) $\geq 0,3$, гемолизом, повышением активности печеночных ферментов и низким количеством тромбоцитов ($< 100\ 000$ /мкл), неврологическими или визуальными симптомами, отклонениями от нормы при ультразвуковой доплерографии и задержкой роста плода. Диагноз выставляется на основании данных суточного мониторинга артериального давления, общего анализа мочи, коагулограммы, транскраниальной доплерографии. Лекарства от преэклампсии не существует, единственным эффективным методом лечения является родоразрешение, рождение плаценты и плода. Однако управлять данным заболеванием, прогнозировать наша основная задача.

Несмотря на то, что взаимосвязь между микробиотой кишечника и преэклампсией все еще находится на ранних стадиях развития, в этой области накоплен значительный объем научных исследований, указывающих на то, что взаимосвязь между ними является сложной и многомерной. Всесторонний обзор соответствующей литературы будет особенно полезен для обобщения ключевых выводов исследований и раскрытия основных тенденций исследований в этой области. Таким образом, путем обзора соответствующей литературы данное исследование призвано ответить на следующие исследовательские вопросы: изменения микробиоты кишечника у беременных женщин с преэклампсией; Механизм дисбаланса микробиоты, влияющего на преэклампсию;

Цель исследования – определить диагностическую значимость микробиоты кишечника при преэклампсии и ее связи с преэклампсией.

Материалы и методы: был проведен поиск исследований в двух электронных базах данных (PubMed и

Web of Science), включенных в период с 2012 по 2023 год. Проанализировано 37 статей зарубежной литературы. Ключевыми словами при поиске в базах данных были: «microbiome AND preeclampsia», «microbiome AND pregnancy complications».

Результаты: На сегодняшний день предложено более 30 аргументированных этиопатогенетических теорий возникновения заболевания [5-8]. По данным E. Isolauri, материнский микробиом оказывает влияние на развитие гипертензивных расстройств [8]. Предполагается, что плацента имеет собственный уникальный микробиом. Однако ранее плацента считалась «стерильной» [9]. В идеальных условиях микробиом представляет собой сбалансированное бактериальное сообщество, которое важно для поддержания здоровой окружающей среды. Дисбактериоз этих сообществ может привести к воспалению, которое потенциально способствует неблагоприятным исходам беременности, таким как преждевременные роды и развитие преэклампсии [10, 11].

Согласно историческим данным около 3,8 миллиарда лет назад возникли бактерии [12-14]. Первой линией являются эукариоты. Они являлись свободноживущими одиночными клетками, далее некоторые из них стали ассоциированными с хозяином (человеком либо животным). Таким образом, сосуществовавшие с хозяином бактерии получили название «холобионт» (животное-хозяин и его эволюционировавшие микробные сообщества).

Содержимое коллективного генома микробиоты или микробного метагенома было названо микробиомом [14]. Развиваясь вместе с хозяином, микробиом сформировал фенотипы наших предков. Совпадение филогенетических деревьев кишечной бактериальной микробиоты и приматов демонстрирует ко-эволюцию микробиоты-хозяина и подразумевает внутривидовую передачу микробов из поколения в поколение. В процессе естественного отбора мутации приводят к эволюционной адаптации к условиям окружающей среды и повышению приспособленности к этой среде. Согласно естественному процессу развития живой природы, иначе говоря, эволюции окружающей среда человека подвергается изменениям [15]. Перестройки в рационе питания и воздействие голода были основными факторами селективного давления.

В человеческом геноме есть свидетельства адаптивных черт выживания к голоданию. Адаптации человеческого микробиома, которые предлагают энергосберегающие свойства для человека-хозяина, остаются неизвестными [16].

Резкие изменения в условиях окружающей среды могут привести к дезадаптации (адаптации, которая была полезной в начале, но уже не в новых условиях окружающей среды). Многочисленные физиологические и патологические состояния, включая ожирение и метаболический синдром, коррелируют с микробными изменениями, называемыми дисбиозом. Наши микробиомы меняются в зависимости от окружающей среды, диеты, веса, гормонов и других факторов. Поэтому неудивительно, что во время беременности также происходят значительные изменения в микробиоме, когда происходят резкое увеличение веса и метаболические и иммунологические изменения. Механизмы и пути, регулирующие изменения микробиомов во время беременности, вероятнее, координируются с иммунными, эндокринными и метаболическими состояниями и данные преобразования не всегда являются вариантами нормы, а могут привести к серьезным осложнениям беременности и возникновению заболеваний [17].

Наиболее ранние исследования микробиома были направлены на выявление набора микроорганизмов, которые колонизируют кишечник людей по культуре и характеристике физиологических свойств согласно стандартному бактериологическому методу [18]. Но внедрение в науку современных генетических методов исследования микробного сообщества, в том числе полногеномного мето-

да секвенирования ампликона 16S рРНК позволили более объективно идентифицировать патологические изменения в организме человека, связанные с дисбиотическим составом микробиома кишечника [19]. Изучение измененного микробиома кишечника на высоком уровне может помочь выявить предрасположенность к заболеваниям до их манифестации.

Человеческий микробиом состоит более чем 100 триллионов клеток, что в 10 раз больше количества клеток человека, следовательно, в совокупности содержит примерно в 27 раз больше генов, чем геном человека. D. Gevers и др. отвергли ранее бытовавшее убеждение о «стерильности матки и плаценты» и, учитывая, что плацента играет ключевую роль в развитии преэклампсии наиболее вероятным представляется, что в патогенезе формирования данного заболевания является аберрация микробиома [20]. Путем участия плацентарного микробиома в патологической инвазии трофобласта и последующей дисрегуляции. Наличие бактерий в плаценте способствует повышенному высвобождению ангиогенных факторов FMS-подобная тирозинкиназа и снижению проангиогенных факторов роста – плацентарного и сосудистого. Данный ангиогенный дисбаланс приводит к эндотелиальной дисфункции. Это отражает патогенетический путь нарушений микробиома и развитие данного заболевания у беременных [20, 21]. Также нельзя игнорировать роль микробиомов других органов и систем матери, так как по многочисленным исследованиям уже известен факт того, что сдвиг физиологического микробиома в различных нишах провоцирует выделение бактериальных эндотоксинов в системный кровоток и активацию факторов воспаления, что в результате способствует нарушению сосудистой функции органов и систем, характерных для преэклампсии. Все эти процессы нестабильности микробиома в организме матери получили название «инфекционное бремя» [22, 23]. Однако, является ли «инфекционное бремя» причиной возникновения преэклампсии либо же воздействия какого-то определенного микроорганизма на развитие преэклампсии на данный момент неизвестно. Что является фундаментальным вопросом науки и практики.

В статье R.E. Ley представлены гипотеза о том, как микроорганизмы мигрируют в фетоплацентарную нишу. Согласно ей представлены варианты: восходящий путь из влагалища и гематогенный путь, когда бактерии по гематогенному руслу, собираясь из других систем организма, оседают на материнских дендритных клетках и интернализируются и транспортируются к плаценте. По гематогенному пути могут собираться бактерии из полости рта и кишечника [24]. Уже имеются исследования, которые доказывают передачу оральных бактерий к плаценте. У женщин с гестационной гипертензией были выявлены более высокие значения пародонтальных патогенов в сравнении с беременными без отклонений артериального давления. Доказано, что оксид азота (NO) служит главным редуктором артериального давления. Путем расширения кровеносных сосудов, он снижает артериальное давление и смягчает преэклампсию. Микрофлора ротовой полости содержит нитрат-расщепляющие бактерии. Расщепление нитратов приводит к увеличению содержания азота, которое, в свою очередь, влияет на модуляцию артериального давления, так как человек не имеет эффективных ферментов нитрат редуктазы [25]. Экспериментально продемонстрировано, что продукты неорганических нитратов, употребляемые людьми, изменили микробиом полости рта и увеличили уровень нитритов в плазме, что привело к снижению артериального давления [26]. Клинический опыт у беременных женщин с ХАГ (хронической артериальной гипертензией) доказал связь между потреблением нитратов и снижением артериального давления. Следовательно, уже имеются доказательства причастности микробиома полости рта к изменению артериального давления.

Преэклампсия аффилирована со сбоем микробиома кишечника [27]. Многие заболевания связаны с дисбалансом микробиоты и нарушением целостности кишечного барьера. В результате микробные сообщества и производные сигнальные метаболиты попадают в кровоток хозяина и могут активировать прогрессирование преэклампсии [28, 29]. Эксперименты показали, что у беременных с диагнозом преэклампсия микробиома отличается от микробиоты здоровых беременных женщин, также имеются изменения в метаболитах, связанных с микробиомом кишечника [30]. Исследования продемонстрировали у женщин с преэклампсией увеличение содержания протеобактерий, бактероидов, актинобактерий, плазмального липополисахарида и триметиламин n-оксида [31].

Так, в одном из крупных рандомизированных исследований 2022 г. в Китае по особенностям микробиоты кишечника и причинам развития преэклампсии и эклампсии была установлена связь бифидобактерий с развитием преэклампсии и эклампсии [32].

Также было обнаружено, что *Desulfovibrionales* и девять других таксонов связаны с хронической болезнью почек, подтверждая тем самым, что микробиота кишечника играет важную роль в патогенезе хронической болезни почек, что, в свою очередь, является фактором риска развития преэклампсии [33].

В исследовании по кишечному микробиому, опубликованном в 2015 году, R. Amarasekara и др. предложили термин «альфа-разнообразие кишечной микробиоты» и его измерение по индексу Шеннона. У женщин с преэклампсией отмечается значительное изменение альфа-разнообразия в третьем триместре. Так, наблюдалось увеличение относительной численности бактерий по сравнению с контрольной группой, также у женщин с преэклампсией отмечалось увеличение количества грамотрицательных бактерий. Нормальный микробиом влагалища беременных, не страдающих преэклампсией, характеризуется изменениями относительной численности и повышенным субъективным разнообразием видов лактобацилл. Вагинальный микробиом влияет на здоровье матери во время беременности и здоровье потомства как в инфекционных, так и в неинфекционных состояниях [34].

С другой стороны, некоторые исследователи сообщают, что плацентарная микробиота не была обнаружена. Они опровергают существование плацентарного микробиома и объясняют наличие микроорганизмов осеменением в процессе родов [35].

Учитывая важную роль плаценты в патофизиологии преэклампсии, роль микробиома плаценты также изучалась в патогенезе этого заболевания. Микроорганизмы, такие как *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* и др., были обнаружены в плаценте беременных с гипер-

тензией и низкой массой тела плода при рождении. Также сообщалось о присутствии микроорганизмов в плаценте женщин с преэклампсией, хотя обычно сообщается, что обнаруженные виды являются симбионтами ротовой, кишечной или респираторной микробиоты [36]. До сих пор только одно исследование продемонстрировало как присутствие плацентарных микробов, так и присутствие других микробов, отличных от контаминации реагентами. Эти результаты подчеркивают необходимость более контролируемых исследований, прежде чем мы сможем игнорировать потенциальную роль плацентарного микробиома в таких нарушениях беременности, как преэклампсия.

Обсуждение: Были проанализированы 37 работ о влиянии микробиома различной локализации на развитие гипертензивных расстройств у беременных. Разработки за последнее десятилетие показывают, что микробиом играет роль в здоровье и заболеваниях человека, особенно в микробиоте кишечника. Другие исследования характеризуют не только микробные изменения при нормальной беременности, но и соответствующие метаболиты, регулирующие здоровую адаптацию. Хотя это обсуждение было сосредоточено на влиянии микробиома на исход беременности, важно признать, что сопутствующие факторы, такие как гормоны, диета и лекарства, также могут влиять на микробиом. Т.е. гомеостаз такой системы, как микробиота, недостаточно изучен и требует большего внимания. Так, одни авторы убеждены в роли кишечной микробиоты, в то время как другие указывают на роль вагинальной и оральной микрофлоры на развитие осложнений беременности. Состав бактерий, претендующих на роль триггера либо участника патологического процесса, противоречив и неоднозначен. Более того, из-за присутствия спор в микробных средах с низкой плотностью, таких как плацента, необходимы дальнейшие хорошо контролируемые исследования, чтобы установить не только таксономический состав, но также функциональные пути и кишечную метаболическую передачу сигналов. На сегодняшний день все полученные данные остаются сомнительными и противоречивыми и оставляют вопрос открытым.

Заключение: Таким образом, нет сомнений в участии микробиоты организма беременной в развитии преэклампсии, однако пути реализации патологического процесса, механизмы развития, а также определенный вид возбудителя остаются не до конца изученными, что требует широких исследований. Перспективным направлением изучения микробиоты в развитии преэклампсии является микробиота кишечника, а также заслуживает внимание теория миграции микроорганизмов через фетоплацентарную нишу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang Y., Chen Y., Zhou Q., Wang C., Chen L., Di W. Short-chain fatty acids accompanying changes in the gut microbiome contribute to the development of hypertension in patients with preeclampsia // Clin. Sci. – 2020. – Vol. 134. – P. 289-302. <https://doi.org/10.1042/CS20191253>
2. Kramer M.S. Isocaloric balanced protein supplementation in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2021. – P. CD000118. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000118>
3. Ota E., Tobe-Gai R., Mori R., Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – P. CD000032. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000032.pub2>
4. Khanna S., Tosh P.K. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease // Mayo Clin. Proc. – 2014. – Vol. 89. – P. 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.10.011>
5. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease // Cell Microbiol. – 2014. – Vol. 16. – P. 1024-1033. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>
6. Heitkemper M., Jarrett M., Jun S.E. Update on irritable bowel syndrome program of research // J. Korean Acad. Nurs. – 2013. – Vol. 43. – P. 579-586. <https://doi.org/10.4040/jkan.2013.43.5.579>

7. Li J., Zhao F., Wang Y., Chen J., Tao J., Tian G. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5. – P. 14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
8. Isolauri E. Microbiota and obesity. *Int. Microbiome: Funct // Aspects Health Dis.* – 2017. – Vol. 88. – P. 95-106. <https://doi.org/10.1159/000455217>
9. Hemberg E., Niazi A., Guo Y., Debnár V.J., Vincze B., Morrell J.M., Kútvolgyi G. Microbial Profiling of Amniotic Fluid, Umbilical Blood and Placenta of the Foaling Mare // *Animals (Basel)*. – 2023. – Vol. 13(12). – P. 2029. <https://doi.org/10.3390/ani13122029>
10. Beckers K.F., Sones J.L. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2020. – Vol. 318(1). – P. H1-H10. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00469.2019>
11. Giannella L., Grelloni C., Quintili D., Fiorelli A., Montironi R., Alia S., Delli Carpini G., Di Giuseppe J., Vignini A., Ciavattini A. Microbiome Changes in Pregnancy Disorders // *Antioxidants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12(2). – P. 463. <https://doi.org/10.3390/antiox12020463>
12. Domingo E. Introduction to Virus Origins and Their Role in Biological Evolution // *Virus as Populations*. – 2016. – P. 1-33. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800837-9.00001-0>
13. Cavalier-Smith T., Chao E.E. Multidomain ribosomal protein trees and the planctobacterial origin of neomura (eukaryotes, archaeobacteria) // *Protoplasma*. – 2020. – Vol. 257(3). – P. 621-753. <https://doi.org/10.1007/s00709-019-01442-7>
14. King Ch. The Tree of Life: Tangled Roots and Sexy Shoots // *DNA Decipher Journal*. – 2011. – Vol. 1. – P. 73-109. https://www.researchgate.net/publication/234027986_The_Tree_of_Life_Tangled_Roots_and_Sexy_Shoots
15. Shahab M., Shahab N. Coevolution of the Human Host and Gut Microbiome: Metagenomics of Microbiota // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14(6). – P. e26310. <https://doi.org/10.7759/cureus.26310>
16. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development // *Gut*. – 2019. – Vol. 68(6). – P. 1108-1114. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317503>
17. Gorczyca K., Obuchowska A., Kimber-Trojnar Z., Wierzchowska-Opoka M., Leszczyńska-Gorzelak B. Changes in the Gut Microbiome and Pathologies in Pregnancy // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19(16). – P. 9961. <https://doi.org/10.3390/ijerph19169961>
18. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J., Belzer C., Delgado Palacio S., Arboleya Montes S., Mancabelli L., Lugli G.A., Rodriguez J.M., Bode L., De Vos W., Gueimonde M., Margolles A., Van Sinderen D., Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2017. – Vol. 81(4). – P. e00036-17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>
19. Ames N.J., Ranucci A., Moriyama B., Wallen G.R. The Human Microbiome and Understanding the 16S rRNA Gene in Translational Nursing Science // *Nurs Res.* – 2017. – Vol. 66(2). – P. 184-197. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000212>
20. Ursell L.K., Metcalf J.L., Parfrey L.W., Knight R. Defining the human microbiome // *Nutr. Rev.* – 2012. – Vol. 70(1). – P. S38-44. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>
21. Geldenhuys J., Rossouw T.M., Lombaard H.A., Ehlers M.M., Kock M.M. Disruption in the Regulation of Immune Responses in the Placental Subtype of Preeclampsia // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1659. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01659>
22. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y., Wang J.Q., Zhang D., Xiao C., Zhu D., Koya J.B., Wei L., Li J., Chen Z.S. Microbiota in health and diseases // *Signal Transduct Target Ther.* – 2022. – Vol. 7(1). – P. 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
23. Belkaid Y., Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation // *Cell*. – 2014. – Vol. 157(1). – P. 121-41. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
24. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine // *Cell*. – 2006. – Vol. 124. – P. 837-848. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
25. González-Soltero R., Bailén M., De Lucas B., Ramírez-Goercke M.I., Pareja-Galeano H., Larrosa M. Role of Oral and Gut Microbiota in Dietary Nitrate Metabolism and Its Impact on Sports Performance // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(12). – P. 3611. <https://doi.org/10.3390/nu12123611>
26. Vanhatalo A., Blackwell J.R., L'Heureux J.E., Williams D.W., Smith A., Van der Giezen M., Winyard P.G., Kelly J., Jones A.M. Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans // *Free Radic Biol Med.* – 2018. – Vol. 124. – P. 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.078>
27. Ishimwe J.A. Maternal microbiome in preeclampsia pathophysiology and implications on offspring health // *Physiol. Rep.* – 2021. – Vol. 9(10). – P. e14875. <https://doi.org/10.14814/phy2.14875>
28. Tang W., Zhu H., Feng Y., Guo R., Wan D. The Impact of Gut Microbiota Disorders on the Blood-Brain Barrier // *Infect Drug Resist.* – 2020. – Vol. 13. – P. 3351-3363. <https://doi.org/10.2147/IDR.S254403>
29. Jin J., Gao L., Zou X., Zhang Y., Zheng Z., Zhang X., Li J., Tian Zh, Wang X., Gu J., Zhang Ch., Wu T., Wang Zh., Zhang Q. Gut Dysbiosis Promotes Preeclampsia by Regulating Macrophages and Trophoblasts // *Circulation Research*. – 2022. – Vol. 131. – P. 492-506. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320771>
30. Wu Zh., Ge M., Liu J., Chen X., Cai Zh., Huang H. The gut microbiota composition and metabolites are different in women with hypertensive disorders of pregnancy and bnormtension: A pilot study // *The journal of obstetrics and gynecology research*. – 2023. <https://doi.org/10.1111/jog.15844>
31. Liu Z.Z., Sun J.H., Wang W.J. Gut microbiota in gastrointestinal diseases during pregnancy // *World J Clin Cases*. – 2022. – Vol. 10(10). – P. 2976-2989. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i10.2976>
32. Li P., Wang H., Guo L., Gou X., Chen G., Lin D., Fan D., Guo X., Liu Z. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: a two-sample Mendelian randomization study // *BMC Med.* – 2022. – Vol. 20(1). – P. 443. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02657-x>
33. Luo M., Cai J., Luo S., Hong X., Xu L., Lin H., Chen X., Fu W. Causal effects of gut microbiota on the risk of chronic kidney disease: a Mendelian randomization study // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1142140. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1142140>
34. Amarasekara R., Jayasekara R.W., Senanayake H., Dissanayake V.H.W. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia // *J. Obstet. Gynaecol Res.* – 2015. – Vol. 41. – P. 662-669. <https://doi.org/10.1111/jog.12619>
35. Sterpu I., Fransson E., Hugerth L.W., Du J., Pereira M., Cheng L., Radu S.A., Calderón-Pérez L., Zha Y., Angelidou P., Pennhag A., Boulund F., Scheynius A., Engstrand L., Wiberg-Itzel E., Schuppe-Koistinen I. No evidence for a placental microbiome in human pregnancies at term // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224(3). – P. 296.e1-296.e23. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.103>
36. Olaniyi K.S., Moodley J., Mahabeer Y., Mackraj J. Placental Microbial Colonization and Its Association with Pre-eclampsia // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 413. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00413>

REFERENCES

1. Chang Y, Chen Y, Zhou Q, Wang C, Chen L, Di W. Short-chain fatty acids accompanying changes in the gut microbiome contribute to the development of hypertension in patients with preeclampsia. *Clin Sci*. 2020;134:289-302. <https://doi.org/10.1042/CS20191253>
2. Kramer MS. Isocaloric balanced protein supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;CD000118. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000118>
3. Ota E, Tobe-Gai R, Mori R, Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD000032. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000032.pub2>
4. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin. Proc*. 2014;89:107-114. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.10.011>
5. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16:1024-1033. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>
6. Heitkemper M, Jarrett M, Jun SE. Update on irritable bowel syndrome program of research. *J Korean Acad Nurs*. 2013;43:579-586. <https://doi.org/10.4040/jkan.2013.43.5.579>
7. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5:14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
8. Isolauri E. Microbiota and obesity. *Int Microbiome: Funct. Aspects Health Dis*. 2017;88:95-106. <https://doi.org/10.1159/000455217>
9. Hemberg E, Niazi A, Guo Y, Debnár VJ, Vincze B, Morrell JM, Kútvolgyi G. Microbial Profiling of Amniotic Fluid, Umbilical Blood and Placenta of the Foaling Mare. *Animals (Basel)*. 2023;13(12):2029. <https://doi.org/10.3390/ani13122029>
10. Beckers KF, Sones JL. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(1):H1-H10. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00469.2019>
11. Giannella L, Grelloni C, Quintili D, Fiorelli A, Montironi R, Alia S, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Vignini A, Ciavattini A. Microbiome Changes in Pregnancy Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):463. <https://doi.org/10.3390/antiox12020463>
12. Domingo E. Introduction to Virus Origins and Their Role in Biological Evolution. *Virus as Populations*. 2016;1-33. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800837-9.00001-0>
13. Cavalier-Smith T, Chao EE. Multidomain ribosomal protein trees and the planctobacterial origin of neomura (eukaryotes, archaeobacteria). *Protoplasma*. 2020;257(3):621-753. <https://doi.org/10.1007/s00709-019-01442-7>
14. King Ch. The Tree of Life: Tangled Roots and Sexy Shoots. *DNA Decipher Journal*. 2011;1:73-109. https://www.researchgate.net/publication/234027986_The_Tree_of_Life_Tangled_Roots_and_Sexy_Shoots
15. Shahab M, Shahab N. Coevolution of the Human Host and Gut Microbiome: Metagenomics of Microbiota. *Cureus*. 2022;14(6):e26310. <https://doi.org/10.7759/cureus.26310>
16. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019;68(6):1108-1114. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317503>
17. Gorczyca K, Obuchowska A, Kimber-Trojnar Ż, Wierzchowska-Opoka M, Leszczyńska-Gorzela B. Changes in the Gut Microbiome and Pathologies in Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):9961. <https://doi.org/10.3390/ijerph19169961>
18. Milani C, Duranti S., Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arbolea Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, De Vos W, Gueimonde M, Margolles A, Van Sinderen D, Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>
19. Ames NJ, Ranucci A, Moriyama B, Wallen GR. The Human Microbiome and Understanding the 16S rRNA Gene in Translational Nursing Science. *Nurs Res*. 2017;66(2):184-197. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000212>
20. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70(1):S38-44. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>
21. Geldenhuys J, Rossouw TM, Lombaard HA, Ehlers MM, Kock MM. Disruption in the Regulation of Immune Responses in the Placental Subtype of Preeclampsia. *Front Immunol*. 2018;9:1659. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01659>
22. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
23. Belkaid Y., Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121-141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
24. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124:837-848. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
25. González-Soltero R, Bailén M, De Lucas B, Ramírez-Goercke MI, Pareja-Galeano H, Larrosa M. Role of Oral and Gut Microbiota in Dietary Nitrate Metabolism and Its Impact on Sports Performance. *Nutrients*. 2020;12(12):3611. <https://doi.org/10.3390/nu12123611>
26. Vanhatalo A, Blackwell JR, L'Heureux JE, Williams DW, Smith A, Van der Giezen M, Winyard PG, Kelly J, Jones AM. Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans. *Free Radic Biol Med*. 2018;124:21-30. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.078>
27. Ishimwe JA. Maternal microbiome in preeclampsia pathophysiology and implications on offspring health. *Physiol Rep*. 2021;9(10):e14875. <https://doi.org/10.14814/phy2.14875>

28. Tang W, Zhu H, Feng Y, Guo R, Wan D. The Impact of Gut Microbiota Disorders on the Blood-Brain Barrier. *Infect Drug Resist.* 2020;13:3351-3363.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S254403>
29. Jin J, Gao L, Zou X, Zhang Y, Zheng Z, Zhang X, Li J, Tian Zh, Wang X, Gu J, Zhang Ch, Wu T, Wang Zh, Zhang Q. Gut Dysbiosis Promotes Preeclampsia by Regulating Macrophages and Trophoblasts. *Circulation Research.* 2022;131:492-506.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320771>
30. Wu Zh, Ge M, Liu J, Chen X, Cai Zh, Huang H. The gut microbiota composition and metabolites are different in women with hypertensive disorders of pregnancy and normotension: A pilot study. *The journal of obstetrics and gynecology research.* 2023.
<https://doi.org/10.1111/jog.15844>
31. Liu ZZ, Sun JH, Wang WJ. Gut microbiota in gastrointestinal diseases during pregnancy. *World J Clin Cases.* 2022;10(10):2976-2989.
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i10.2976>
32. Li P, Wang H, Guo L, Gou X, Chen G, Lin D, Fan D, Guo X, Liu Z. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: a two-sample Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2022;20(1):443.
<https://doi.org/10.1186/s12916-022-02657-x>
33. Luo M, Cai J, Luo S, Hong X, Xu L, Lin H, Chen X, Fu W. Causal effects of gut microbiota on the risk of chronic kidney disease: a Mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1142140.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1142140>
34. Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, Dissanayake VHW. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41:662-669.
<https://doi.org/10.1111/jog.12619>
35. Sterpu I, Fransson E, Hugerth LW, Du J, Pereira M, Cheng L, Radu SA, Calderón-Pérez L, Zha Y, Angelidou P, Pennhag A, Boulund F, Scheynius A, Engstrand L, Wiberg-Itzel E, Schuppe-Koistinen I. No evidence for a placental microbiome in human pregnancies at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):296.e1-296.e23.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.103>
36. Olaniyi KS, Moodley J, Mahabeer Y, Mackraj I. Placental Microbial Colonization and Its Association with Pre-eclampsia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:413.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00413>

Данные авторов:

Сафарова К.Т. (корреспондирующий автор) – врач-резидент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», тел.: 87076910369, e-mail: Kamila777.s@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0549-441X>.

Омертаева Д.Е. – ассистент-профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НАО «Медицинский университет Караганды», тел.: 87019541050, e-mail: omerataevadinara@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9111-3275>.

Мугазов М.М. – PhD, ассоциированный профессор кафедры скорой медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии, НАО «Медицинский университет Караганды», тел.: 87019420181, e-mail: miras_mag@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-8999>

Амирбекова Ж.Т. – PhD, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», тел.: 87017724334, zh-amirbekova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>

Увашева А.Д. – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», тел.: 87012033834, vrach_0305@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4276-2161>

Акжол Г.А. – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», тел.: 87758258905, 1991garysh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3743-1207>.

Адрес для корреспонденции: Сафарова К.Т., НАО «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан, Караганда, Гоголя, 40.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Сафарова К.Т.

создание научной статьи – Омертаева Д.Е.

исполнение заявленного научного исследования – Мугазов М.М.

интерпретация заявленного научного исследования – Амирбекова Ж.Т.

научный дизайн – Увашева А.Д., Акжол Г.А.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Authors' data:

Safarova K.T. (corresponding author) – Resident physician of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87076910369, e-mail: Kamila777.s@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0549-441X>;

Omertaeva D.E. – Assistant Professor of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87019541050, e-mail: omertaevadinara@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9111-3275>;

Mugazov M.M. – PHD, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87019420181, e-mail: miras_mag@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-8999>;

Amirbekova Zh.T. – PhD, Head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87017724334, e-mail: zh-amirbekova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>;

Uvasheva A.D. – Assistant of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87012033834, e-mail: vrach_0305@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4276-2161>;

Akzhol G.A. – Assistant of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87758258905, e-mail: 1991garysh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3743-1207>.

Address for correspondence: Safarova K.T., «Karaganda Medical University» NPJSC, the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogol str., 40.

Authors' input:

contribution to the study concept – Safarova K.T.

study design – Omertaeva D.E.

execution of the study – Mugazov M.M.

interpretation of the study – Amirbekova Zh.T.

preparation of the manuscript – Uvasheva A.D., Akzhol G.A.

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.