

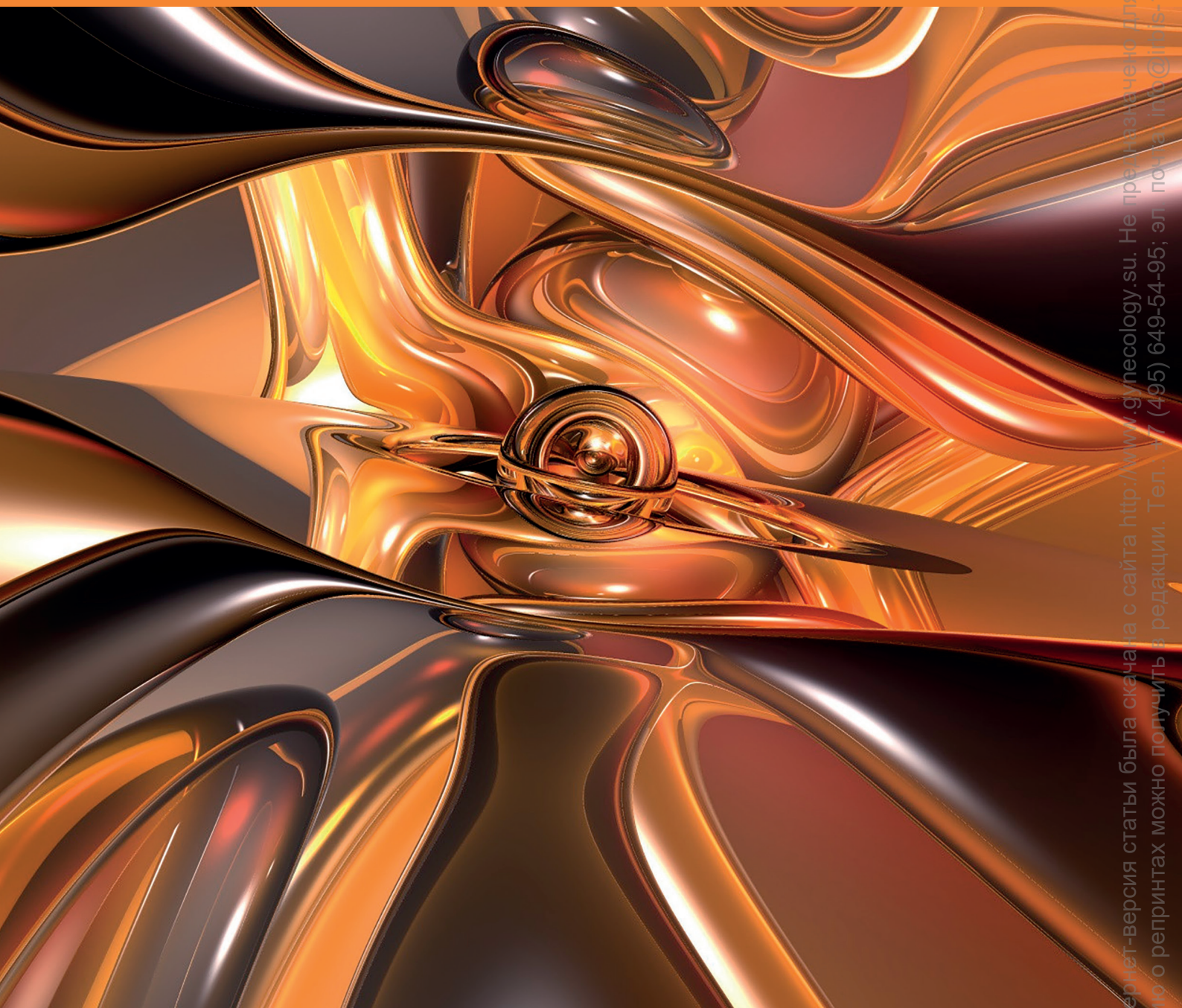
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 3

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@info1.ru](mailto:info@info1.ru).



# Таксономическое разнообразие микробиомного кишечного ландшафта и его клиническое значение при привычном невынашивании беременности

А.В. Тормозова<sup>1</sup>, А.А. Эракаева<sup>1</sup>, Г.А. Ибадуллаева<sup>1</sup>, А.С. Галата<sup>1</sup>,  
А.С. Асиновская<sup>1</sup>, Д.Э. Кузюра<sup>1</sup>, К.Н. Ефремова<sup>1</sup>, В.М. Чос<sup>1</sup>, У.В. Сварник<sup>1</sup>,  
А.А. Дьяченко<sup>1</sup>, А.Н. Мавлютова<sup>1</sup>, Л.А. Мукосий<sup>1</sup>, Ю.С. Карпусь<sup>1</sup>,  
Е.Д. Пирожкова<sup>2</sup>, Ф.А. Альбекова<sup>1</sup>, Л.Е. Сорокина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»;  
Россия, 295051 Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

**Для контактов:** Лея Евгеньевна Сорокина, e-mail: [leya.sorokina@mail.ru](mailto:leya.sorokina@mail.ru)

## Резюме

**Цель:** изучение таксономического разнообразия микробиомного кишечного ландшафта во взаимосвязи с нейро-иммунно-гуморальными биомаркерами у пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ).

**Материалы и методы.** Проведено одномоментное сравнительное исследование с участием 55 беременных с ПНБ в анамнезе (основная группа) и 60 женщинами с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа). Всем женщинам производили оценку сывороточных уровней фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ ), интерлейкина (англ. interleukin, IL) IL-17, кортизола и мелатонина с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Изучение таксономического состава кишечной микробиоты на уровне родов проводили методом секвенирования гена 16S рибосомальной РНК. Для оценки  $\alpha$ -разнообразия сообщества использовали индексы Chao1, число обнаруженных таксонов ( $\pm$  SD; Sobs) и показатель, демонстрирующий реальное количество таксонов (англ. Abundance Coverage Estimator, ACE).

**Результаты.** Зафиксировано значимое снижение  $\alpha$ -разнообразия бактериального сообщества у пациенток с ПНБ по данным индекса Chao1 ( $p = 0,014$ ). Установлено значимое уменьшение представленности родов *Bifidobacterium* ( $p < 0,001$ ), *Lachnospira* ( $p = 0,032$ ), *Roseburia* ( $p = 0,003$ ), *Coprococcus* ( $p = 0,012$ ) на фоне повышения *Ruminococcus* ( $p < 0,001$ ) и *Klebsiella* ( $p = 0,002$ ) у женщин с ПНБ. Выявлена положительная корреляция между численностью бактерий *Ruminococcus* и уровнем TNF- $\alpha$  ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,003$ ), отрицательная корреляция между количеством *Bifidobacterium* и IL-17 ( $r = -0,54$ ;  $p = 0,001$ ), численностью *Lachnospira* и содержанием кортизола ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,002$ ), а также представленностью *Coprococcus* и уровнем мелатонина в сыворотке крови ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,028$ ).

**Заключение.** Для пациенток с ПНБ характерны дисбиотические изменения микробиомного ландшафта. Обнаруженные статистически значимые корреляции некоторых представителей микробиоты с нейро-иммунно-гуморальными биомаркерами указывают на вовлеченность дисбиотических изменений кишечника в развитие иммунных нарушений и дисрегуляцию эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковой оси, лежащих в основе патогенеза ПНБ.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, ПНБ, микробиота кишечника, нейро-иммунно-гуморальные биомаркеры

**Для цитирования:** Тормозова А.В., Эракаева А.А., Ибадуллаева Г.А., Галата А.С., Асиновская А.С., Кузюра Д.Э., Ефремова К.Н., Чос В.М., Сварник У.В., Дьяченко А.А., Мавлютова А.Н., Мукосий Л.А., Карпусь Ю.С., Пирожкова Е.Д., Альбекова Ф.А., Сорокина Л.Е. Таксономическое разнообразие микробиомного кишечного ландшафта и его клиническое значение при привычном невынашивании беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(3):360–368. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.620>.

## Taxonomic diversity of the intestinal microbiome landscape and its clinical significance in recurrent pregnancy loss

Arina V. Tormozova<sup>1</sup>, Albina A. Erakaeva<sup>1</sup>, Gulnar A. Ibadullaeva<sup>1</sup>, Anastasia S. Galata<sup>1</sup>, Alexandra S. Asinovskaya<sup>1</sup>, Diana E. Kuzyura<sup>1</sup>, Kristina N. Efremova<sup>1</sup>, Valeria M. Chos<sup>1</sup>, Ulyana V. Svarnik<sup>1</sup>, Alina A. Dyachenko<sup>1</sup>, Ayshe N. Mavlyutova<sup>1</sup>, Lyudmila A. Mukosiy<sup>1</sup>, Yulia S. Karpus<sup>1</sup>, Evgeniya D. Pirozhkova<sup>2</sup>, Fedire A. Albekova<sup>1</sup>, Leya E. Sorokina<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenin Avenue, Simferopol 295051, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia;

<sup>3</sup>Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Str., Moscow 117997, Russia

**Corresponding author:** Leya E. Sorokina, e-mail: [leya.sorokina@mail.ru](mailto:leya.sorokina@mail.ru)

### Abstract

**Aim:** to study taxonomic diversity of the intestinal microbiome landscape in relation to neuro-immune-humoral biomarkers in patients with recurrent pregnancy loss (RPL).

**Materials and Methods.** A cross-sectional comparative study was conducted by enrolling 55 pregnant women with history of RPL (main group) and 60 women with physiological pregnancy (control group). All women underwent serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL) IL-17, cortisol and melatonin levels assessment using enzyme-linked immunosorbent assay. The taxonomic composition of the intestinal microbiota at the birth level was examined using 16S ribosomal RNA gene sequencing. The Chao1, Sobs, and ACE (Abundance Coverage Estimator) indices were used to assess  $\alpha$ -diversity of microbial community.

**Results.** It was found that  $\alpha$ -diversity of the bacterial community in patients with RPL was significantly decreased assessed by Chao1 index ( $p = 0.014$ ). A significant decline in prevalence of the genera *Bifidobacterium* ( $p < 0.001$ ), *Lachnospira* ( $p = 0.032$ ), *Roseburia* ( $p = 0.003$ ), *Coprococcus* ( $p = 0.012$ ) was established along with rise in *Ruminococcus* ( $p < 0.001$ ) and *Klebsiella* ( $p = 0.002$ ) in women with RPL. Moreover, there were observed several significant relations: a positive correlation between abundance of *Ruminococcus* bacteria and TNF- $\alpha$  level ( $r = 0.49$ ;  $p = 0.003$ ), a negative correlation between abundance of *Bifidobacterium* and IL-17 ( $r = -0.54$ ;  $p = 0.001$ ), abundance of *Lachnospira* and cortisol level ( $r = -0.46$ ;  $p = 0.002$ ), as well as abundance of *Coprococcus* and melatonin level in blood serum ( $r = -0.58$ ;  $p = 0.028$ ).

**Conclusion.** It was found out that patients with RPL are characterized by dysbiotic changes in the microbiome landscape. The statistically significant correlations between some microbiota representatives and neuro-immune-humoral biomarkers suggest that dysbiotic alterations in the intestine may be involved in developing immune disorders and dysregulation of the pineal-pituitary-adrenal axis underlying RPL pathogenesis.

**Keywords:** recurrent pregnancy loss, RPL, intestinal microbiota, neuro-immune-humoral biomarkers

**For citation:** Tormozova A.V., Erakaeva A.A., Ibadullaeva G.A., Galata A.S., Asinovskaya A.S., Kuzyura D.E., Efremova K.N., Chos V.M., Svarnik U.V., Dyachenko A.A., Mavlyutova A.N., Mukosiy L.A., Karpus Yu.S., Pirozhkova E.D., Albekova F.A., Sorokina L.E. Taxonomic diversity of the intestinal microbiome landscape and its clinical significance in recurrent pregnancy loss. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(3):360–368. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.620>.

**Основные моменты****Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – одно из самых серьезных и социально значимых осложнений беременности.
- ▶ Центральными звеньями патогенеза ПНБ выступают иммунные нарушения и дисрегуляция эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковой оси.
- ▶ Ранее проведенные исследования предоставляют убедительные доказательства изменений микробиоты кишечника у женщин с ПНБ.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Показано, что для беременных с ПНБ в анамнезе характерно более низкое  $\alpha$ -разнообразие бактериального сообщества.
- ▶ Уточнен характер таксономического состава микробиоты кишечника у пациенток с ПНБ на уровне родов.
- ▶ Установлены статистически значимые корреляции некоторых родов бактерий с системными уровнями нейро-иммунно-гуморальных биомаркеров.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Доказана роль дисбиоза кишечника как значимого фактора в патогенезе ПНБ.
- ▶ Прицельное воздействие на микробиоту кишечника может способствовать повышению эффективности терапевтических подходов в лечении ПНБ.

**Highlights****What is already known about this subject?**

- ▶ Recurrent pregnancy loss (RPL) is one of the most serious and socially significant complications of pregnancy.
- ▶ The central arms in RPL pathogenesis are coupled to immune disorders and dysregulated pineal-pituitary-adrenal axis.
- ▶ Previous studies provide convincing evidence regarding alterations in the intestinal microbiota in women with RPL.

**What are the new findings?**

- ▶ It has been shown that pregnant women with former RPL are characterized by lower  $\alpha$ -diversity of the bacterial community.
- ▶ The pattern of the taxonomic composition for intestinal microbiota in patients with RPL at delivery level has been clarified.
- ▶ Statistically significant correlations between some bacterial genera and systemic levels of neuro-immune-humoral biomarkers have been established.

**How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?**

- ▶ The role of intestinal dysbiosis as a crucial contributor in RPL pathogenesis has been verified.
- ▶ Targeted impact on the intestinal microbiota may contribute to improve effectiveness of therapeutic approaches in RPL treatment.

**Введение / Introduction**

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) определяется как полиэтиологическое патологическое состояние, характеризующееся двумя и более эпизодами самопроизвольного прерывания беременности в сроках до 22 недель гестации, и представляет собой одну из наиболее серьезных проблем современного акушерства [1]. У 50 % пар повторяющиеся спонтанные потери беременности на ранних сроках обусловлены идиопатическими причинами [2]. Согласно данным литературы, центральным звеном патофизиологии ПНБ является нарушение материнской иммунной толерантности в ответ на интеграцию «полуаллогенных» плодовых тканей [3]. Проявления аллоиммунных нарушений включают в себя, прежде всего, aberrантное продуцирование цитокинов. В этом аспекте фокус внимания ученых направлен на изучение роли фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) [4] и интерлейкина (англ. interleukin, IL) IL-17 [5], обладающих проапоптотической, провоспалительной активностью [6]. Уровни TNF- $\alpha$  и IL-17 являются независимыми прогностическими факторами ПНБ. Содержание указанных цитокинов отражает баланс субпопуляций Т-хелперов (англ. T-helper cells, Th) Th1/Th2/Th17 и регуляторных Т-клеток (англ. regulatory T-cells, Tregs) и ассоциировано с выраженностью прогестероновой активности [7, 8].

Вместе с тем в последних научных публикациях активно обсуждается вовлеченность дисрегуляции эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковой оси в формирование ПНБ [9].

Пациентки с ПНБ достоверно демонстрируют более высокие уровни сыровоточного кортизола на фоне пониженного уровня мелатонина по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности [10–12]. В свою очередь, изменения кортизола и мелатонина могут оказывать влияние на секрецию прогестерона и простагландина, а также способствовать нарушению инвазии и повышению апоптотической активности трофобласта [13–15].

Дальнейшее развитие представлений о роли нейро-иммунно-гуморальных реакций в развитии репродуктивной патологии тесно связано с работами в сфере микробиологии. Микробиомный ландшафт, модулирующий активность иммунных и эндокринных клеток, способен оказывать влияние на нормальное течение беременности. Обнаружение изменений в таксономическом составе кишечной микрофлоры у женщин с ПНБ [16–18] явилось обоснованием для поиска взаимосвязи между дисбиозом кишечника и повторяющимися спонтанными потерями беременности.

**Цель:** изучение таксономического разнообразия микробиомного кишечного ландшафта во взаимосвязи с нейро-иммунно-гуморальными биомаркерами у пациенток с ПНБ.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

Проведено одномоментное сравнительное исследование. Включено 55 беременных с ПНБ в анамнезе (основная группа) и 60 женщин с физиологическим течением гестационного периода (контрольная группа), которые проходили наблюдение на базе ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1».

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения в основную группу:** возраст беременной  $\geq 18$  и  $\leq 40$  лет; одноплодная маточная беременность; верифицированный диагноз ПНБ в анамнезе; подписанное добровольное согласие на участие.

**Критерии включения в контрольную группу:** возраст беременной  $\geq 18$  и  $\leq 40$  лет; одноплодная маточная беременность; физиологическое течение гестационного периода; неотягощенный акушерский анамнез; подписанное добровольное согласие на участие.

**Критерии исключения:** возраст беременной  $\leq 18$  и  $\geq 40$  лет; многоплодная беременность; внематочная беременность; самопроизвольный выкидыш в ходу (состояние, характеризующееся отслойкой плодного яйца от маточной стенки и его отторжением); использование донорской яйцеклетки; острые инфекционные и генетические заболевания; тяжелые формы соматической патологии; хронические заболевания органов пищеварительной системы в анамнезе; прием препаратов, оказывающих влияние на состав микрофлоры в предшествующие 3 месяца до начала исследования; отказ от участия.

### Методы исследования / Study methods

#### *Изучение таксономического разнообразия микробиомного кишечного ландшафта / Examining taxonomic diversity of the gut microbiome landscape*

Для оценки качественного состава микробиоты кишечника проводили метатаксономический анализ методом секвенирования фрагментов генов 16S рибосомальной РНК (рРНК).

Биологический материал (образцы кала) после забора помещался в одноразовые пластиковые контейнеры. Выделение ДНК на сорбенте проводили с помощью набора реагентов «S-CORB» (Синтол, Россия). Для дальнейшего проведения метагеномного анализа проводилась амплификация V3-V4 региона гена 16S рРНК. Пробоподготовку осуществляли согласно протоколу с использованием реагентов Nextera XT Index Kit (Illumina, США) с последующей загрузкой в проточную ячейку прибора MiSeq (Illumina, США).

Полученные прочтения обрабатывались с помощью пакета для анализа микробиомных данных DADA2. Вы-

равнивание полученных прочтений генов 16S рРНК и последующее таксономическое аннотирование проводилось с использованием базы Silva SSU NR99.

Для оценки  $\alpha$ -разнообразия сообщества использовали индексы Chao1, число обнаруженных таксонов ( $\pm$  SD; Sobs) и показатель, демонстрирующий реальное количество таксонов (англ. Abundance Coverage Estimator, ACE).

#### *Изучение нейро-иммунно-гуморальных биомаркеров / Assessing neuro-immune-humoral biomarkers*

Уровень сывороточных нейро-иммунно-гуморальных биомаркеров определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием соответствующих наборов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-18-ИФА-БЕСТ», «Кортизол-ИФА-БЕСТ», «Металонин-ИФА-БЕСТ» (ЗАО Вектор-Бест, Россия) на анализаторе Labsystems Multiskan Ascent (Thermo Labsystems, Финляндия).

### Методы статистического анализа / Statistic analysis

Обработка и анализ данных проводились с помощью статистического программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. При представлении количественных показателей учитывалась симметричность распределения: в случае нормального распределения указывалось среднее арифметическое со статистической ошибкой среднего ( $M \pm m$ ), при отличном от нормального – медиана с верхним и нижним квартилем ( $Me [Q_1; Q_3]$ ).

Для сравнения двух групп применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Выявление корреляционных связей между переменными, включая их силу, направление и статистическую значимость, осуществлялось с помощью  $r$ -коэффициента Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p \leq 0,05$ .

## Результаты / Results

Все беременные, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту и антропометрическим данным (табл. 1).

Изучение разнообразия микробиомного кишечного ландшафта позволило заключить о достоверном снижении  $\alpha$ -разнообразия бактериального сообщества у пациенток с ПНБ по данным индекса Chao1 ( $p = 0,014$ ). Показатели индексов ACE и Sobs в основной группе имели тенденцию к снижению, однако статистически значимых различий по сравнению с контролем ( $p > 0,05$ ) установлено не было (рис. 1).

Сравнительная оценка таксономического состава кишечной микробиоты позволила установить значимое

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients.

| Показатель<br>Parameter                                                                                  | Основная группа<br>Main group<br>n = 55 | Контрольная группа<br>Control group<br>n = 60 | p     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|
| Возраст, годы, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / Age, years, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 31,6 [26,9; 33,9]                       | 30,3 [25,9; 33,2]                             | 0,122 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M ± m / Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , M ± m                | 21,7 ± 0,4                              | 20,6 ± 2,1                                    | 0,087 |
| <b>Количество выкидышей / Number of miscarriages</b>                                                     |                                         |                                               |       |
| Два, n (%) / Two, n (%)                                                                                  | 34 (61,8)                               | –                                             | –     |
| Три и более, n (%) / Three or more, n (%)                                                                | 21 (38,2)                               | –                                             | –     |

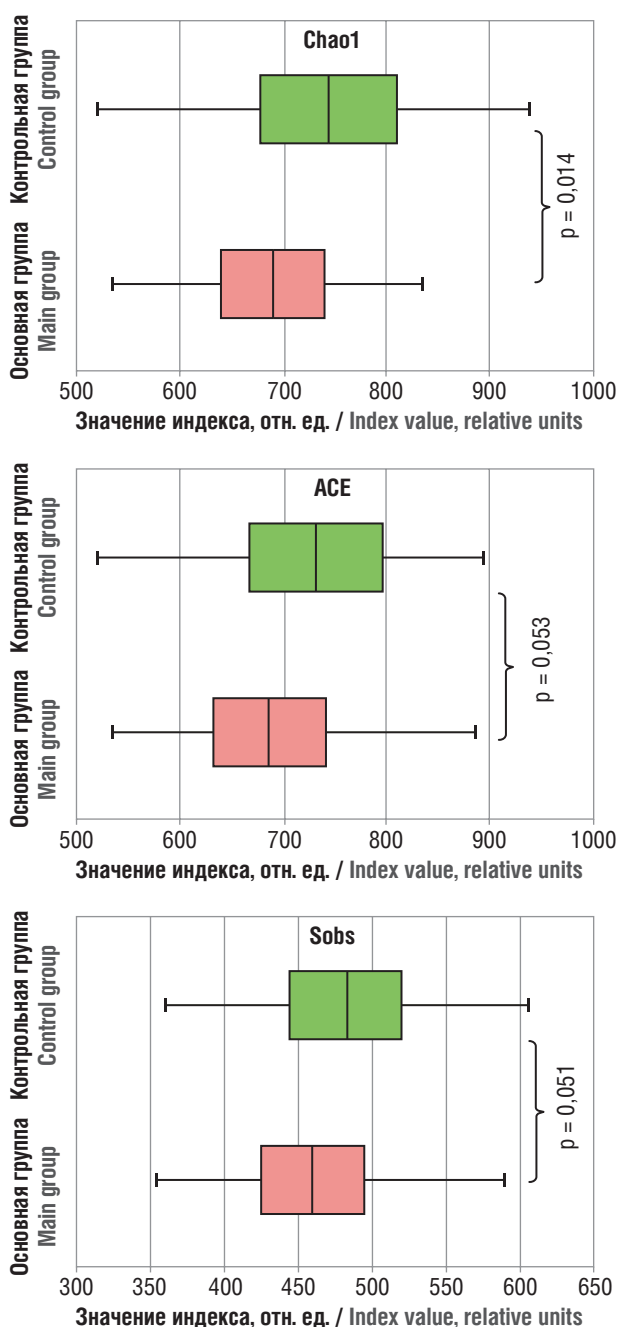


Рисунок 1. Оценка  $\alpha$ -разнообразия микробиомного кишечного ландшафта.

Figure 1. Assessing  $\alpha$ -diversity of the microbiome intestinal landscape.

уменьшение представленности родов *Bifidobacterium* ( $p < 0,001$ ), *Lachnospira* ( $p = 0,032$ ), *Roseburia* ( $p = 0,003$ ), *Coprococcus* ( $p = 0,012$ ) на фоне повышения *Ruminococcus* ( $p < 0,001$ ) и *Klebsiella* ( $p = 0,002$ ) у женщин с ПНБ (рис. 2).

Результаты оценки системных нейро-иммунно-гуморальных биомаркеров представлены в таблице 2. Пациентки с ПНБ характеризовались достоверным повышением концентрации TNF- $\alpha$  и IL-17 в сыворотке крови по сравнению с группой контроля ( $p = 0,001$  и  $p = 0,011$ , соответственно). Обращает на себя внимание также статистически значимое увеличение уровня сывороточного кортизола у беременных основной группы на фоне достоверного снижения мелатонина по отношению к группе пациенток с физиологическим течением гестационного периода ( $p < 0,001$  и  $p = 0,002$ , соответственно).

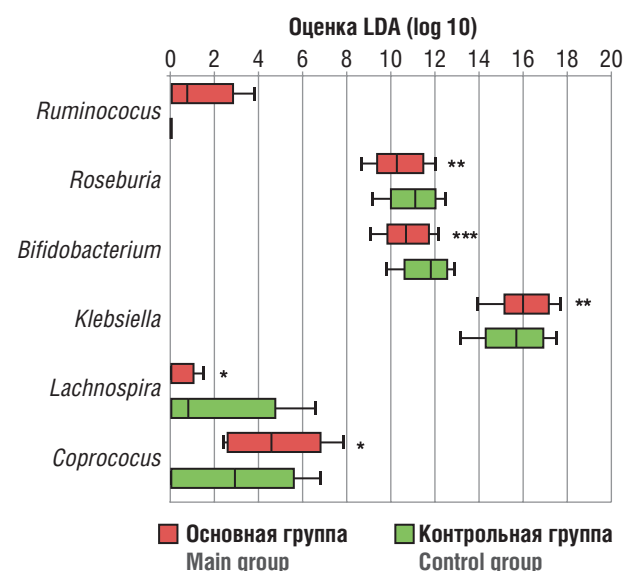


Рисунок 2. Родовой состав микробиоты кишечника (линейный дискриминантный анализ, LDA).

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p = 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,01$  – значимость различий по сравнению с контрольной группой.

Figure 2. Generic intestinal microbiota composition (linear discriminant analysis, LDA).

Note: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p = 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,01$  – significance of differences compared to control group.

**Таблица 2.** Значения нейро-иммунно-гуморальных биомаркеров в сыворотке крови.

**Table 2.** Quantitation of blood serum neuro-immune-humoral biomarkers.

| Показатель<br>Parameter<br>M ± m                                          | Основная группа<br>Main group<br>n = 55 | Контрольная группа<br>Control group<br>n = 60 | p       |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|
| Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл<br>Tumor necrosis factor-alpha, pg/ml | 12,3 ± 2,3                              | 6,1 ± 1,4                                     | 0,001   |
| Интерлейкин-17, пг/мл / Interleukin-17, pg/ml                             | 5,2 ± 1,2                               | 2,6 ± 1,3                                     | 0,011   |
| Кортизол, нмоль/л / Cortisol, nmol/L                                      | 627,1 ± 15,4                            | 321,4 ± 33,2                                  | < 0,001 |
| Мелатонин, пг/мл / Melatonin, pg/ml                                       | 18,1 ± 5,3                              | 31,6 ± 8,4                                    | 0,002   |

Изучение взаимосвязи таксономического разнообразия микробиоты с сывороточными биомаркерами позволило установить значимые корреляции в группе пациенток с ПНБ. Установлена положительная корреляция между численностью бактерий *Ruminococcus* и уровнем TNF-α ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,003$ ). Численность бактерий *Bifidobacterium* имела отрицательную ассоциацию с уровнем IL-17 ( $r = -0,54$ ;  $p = 0,001$ ). Также удалось выявить отрицательную взаимосвязь между численностью бактерий *Lachnospira* и содержанием кортизола в сыворотке крови ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,002$ ), а также количеством бактерий *Coproccoccus* и уровнем мелатонина в сыворотке крови ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,028$ ).

## Обсуждение / Discussion

Известно, что ПНБ имеет полиэтиологический характер [1]. Между тем на сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, указывающих на сопряженность повторяющихся спонтанных потерь беременности с нарушениями микрофлоры кишечника. Настоящее исследование также подтверждает результаты ранее опубликованных работ об изменении состава микробиоты кишечника у пациенток с ПНБ [16–18] и расширяет представления об особенностях таксономического состава микробиомного ландшафта у данной категории пациенток. Представленные нами данные достоверно демонстрируют уменьшение α-разнообразие бактериального сообщества, на что указывает более низкий индекс Chao1 у женщин основной группы.

Также в текущей работе нами отмечены дисбиотические изменения микробиомного ландшафта женщин с ПНБ, связанные со снижением численности представителей родов *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Coproccoccus* на фоне повышения численности потенциальных патобионтов *Ruminococcus* и *Klebsiella*. Полученные результаты частично согласуются с имеющимися литературными данными. Так, Y. Cui с соавт. при сравнении родового состава микробиоты у пациенток с ПНБ указывают на снижение числа представителей *Prevotella*, *Roseburia*, *Lachnospira* и увеличение *Ruminococcus*, *Klebsiella* [17]. В другом независимом

исследовании научной группы Y. Liu с соавт. продемонстрировано снижение количества бактерий родов *Lachnospira*, *Roseburia*, *Prevotella* [18].

Теория о вовлеченности иммунных нарушений и дисрегуляции эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковой оси в патогенез ПНБ нашла отражение и в нашем исследовании. В представленной работе пациентки основной группы характеризовались более высокими уровнями TNF-α, IL-17 и кортизола наряду со снижением содержания мелатонина в сыворотке крови. Интерес представляет факт ассоциированности численности бактериального сообщества с уровнями изученных биомаркеров при ПНБ.

Ранее Y. Liu с соавт. отмечали, что уменьшение бактериального разнообразия у женщин с ПНБ ассоциировано с повышением TNF-α и IL-17 в сыворотке крови [18]. В нашем исследовании обнаружена прямая корреляция между уровнем сывороточного TNF-α и численностью бактерий *Ruminococcus*. Объяснением полученной взаимосвязи могут выступать результаты исследования M.T. Henke с соавт., где авторы указывают, что представители рода *Ruminococcus* способны вызывать липополисахарид-индуцированное воспаление [19]. В результате лиганд-рецепторного взаимодействия липосахарида с толл-подобным рецептором 4 (англ. toll-like receptor 4, TLR4) происходит стимуляция выработки иммунными клетками провоспалительных цитокинов, включая TNF-α.

В свою очередь, уменьшение численности представителей рода *Bifidobacterium* ассоциировано с усилением транскрипционной активности, опосредованной ядерным фактором NF-κB (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), и интенсификацией экспрессии медиаторов воспаления, включая IL-17 [20]. В пользу этого утверждения может выступать полученная нами обратная корреляция между представленностью бактерий рода *Bifidobacterium* и уровнем IL-17 в сыворотке крови.

Кроме того, в рамках текущей работы установлена обратная корреляционная взаимосвязь численности бактерий *Lachnospira* с уровнем кортизола. Принимая во внимание продуцирующий потенциал рода *Lachnospira* в отношении короткоцепочечных жирных

кислот, представляется возможным вовлеченность этих бактерий в регуляцию активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси путем непосредственного влияния бутирата на нейроны медиальных отделов паравентрикулярных ядер гипоталамуса [21].

Также выявлена сопряженность численности бактерий *Coprococcus* и уровня мелатонина, что согласуется с результатами ранее выполненных исследований в когортах пациентов с идиопатическим ревматоидным артритом [22] и сахарным диабетом [23].

Таким образом, полученные результаты исследования не только расширяют представления о фундаментальной роли изменений микробиоты кишечника при ПНБ, но и имеют потенциальное клиническое приложение. Интеграция анализа кишечной микробиоты с учетом акушерско-гинекологического анамнеза и соматического статуса в рутинную клиническую практику может способствовать более точному прогнозированию риска ПНБ. Также адекватная оценка таксономического разнообразия микробиомного ландшафта кишечника позволит своевременно начать проведение патогенетически обоснованных методов прегравидарной подготовки (в том числе путем коррекции количественного и качественного состава бактериального сообщества с использованием адекватной композиции пробиотиков) для улучшения исхода последующей беременности.

#### Ограничения исследования / Study limitations

Основными ограничениями текущего исследования выступают небольшие объемы выборок пациенток основной группы и здорового контроля. Учитывая, что

полученная численность бактерий в обеих группах характеризовалось большим разбросом значений, следовательно, для формирования заключений, способных характеризовать генеральную совокупность пациенток с ПНБ, требуется больший объем выборки для исследования. Стоит отметить, что при проведении сравнительного анализа таксономического состава кишечной микрофлоры не представляется возможным в полной мере оценить такие конфаундеры, как диета, условия жизни, стресс, перенесенные инфекции, способные оказывать влияние на таксономическое разнообразие микробиомного ландшафта. Кроме того, выбранный метод секвенирования гена 16S рПНК для изучения разнообразия микробиоты кишечника имеет ограничение в таксономической идентификации бактериального агента лишь до рода.

#### Заключение / Conclusion

Для пациенток с ПНБ характерны дисбиотические изменения микробиомного ландшафта, связанные со снижением численности представителей родов *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Coprococcus* на фоне повышения численности потенциальных патобионтов *Ruminococcus* и *Klebsiella*. Обнаруженные статистически значимые корреляции некоторых представителей микробиоты с нейро-иммунно-гуморальных биомаркерами указывают на вовлеченность дисбиотических изменений кишечника в развитие иммунных нарушений и дисрегуляцию эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковой оси, лежащих в основе патогенеза ПНБ.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ARTICLE INFORMATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Поступила: 12.03.2025.<br>В доработанном виде: 24.04.2025.<br>Принята к печати: 25.04.2025.<br>Опубликована онлайн: 26.04.2025.                                                                                                                                                                                                                                                            | Received: 12.03.2025.<br>Revision received: 24.04.2025.<br>Accepted: 25.04.2025.<br>Published online: 26.04.2025.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Вклад авторов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Author's contribution                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Тормозова А.В., Эракаева А.А., Ибадуллаева Г.А., Галата А.С. – сбор данных; Асиновская А.С., Кузюра Д.Э., Ефремова К.Н., Чос В.М., Сварник У.В., Дьяченко А.А. – анализ и интерпретация данных; Мавлютова А.Н., Мукосий Л.А., Карпусь Ю.С. – написание текста; Пирожкова Е.Д., Альбекова Ф.А. – редактирование текста; Сорокина Л.Е. – концепция и дизайн исследования, ведение пациентов. | Tormozova A.V., Erakaeva A.A., Ibadullaeva G.A., Galata A.S. – data collection; Asinovskaya A.S., Kuzyura D.E., Efremova K.N., Chos V.M., Svarnik U.V., Dyachenko A.A. – data analysis and interpretation; Mavlyutova A.N., Mukosiy L.A., Karpus Yu.S. – text writing; Pirozhkova E.D., Albekova F.A. – text editing; Sorokina L.E. – study concept and design, patient management. |
| Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | All authors have read and approved the final version of the manuscript.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Конфликт интересов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Conflict of interests                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | The authors declare no conflict of interests.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Финансирование                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Funding                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | The authors declare no funding.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ограничения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Restrictions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках с применением альтернативных молекулярно-биологических методов.                                                                                                                                                                                                                                                               | Further studies are needed on larger samples using alternative molecular biological methods.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Согласие пациентов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Patient consent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Получено.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Obtained.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Этические аспекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ethics declarations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского), протокол № 12 от 10.12.2023.                                                                                                                                                                                                                                                                     | The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethical Committee of the Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute (structural unit of Vernadsky Crimean Federal University), Protocol No. 12 dated of December 10, 2023.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Раскрытие данных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Data sharing                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 месяца и до 2 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик leya.sorokina@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным. | The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 2 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox leya.sorokina@mail.ru. To get access, data requesters will need to sign a data access agreement. |
| Комментарий издателя                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Publisher's note                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.                                                                                                                                                                                                                                                                                    | The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Права и полномочия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Rights and permissions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## Литература:

- Клинические рекомендации – Выкидыш (самопроизвольный аборт) – 2021-2022-2023 (19.01.2023). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. 25 с. Режим доступа: [https://disuria.ru/\\_id/12/1232\\_kr21002005MZ.pdf](https://disuria.ru/_id/12/1232_kr21002005MZ.pdf). [Дата обращения: 20.05.2024].
- Полушкина Е.С., Шамаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский совет*. 2020;(3):74–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77>.
- Григушкина Е.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. и др. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской государственной медицинской академии*. 2021;26(2):30–6. [https://doi.org/10.52246/1606-8157\\_2021\\_26\\_2\\_30](https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_2_30).
- Dai F.-F., Hu M., Zhang Y.-W. et al. TNF- $\alpha$ /anti-TNF- $\alpha$  drugs and its effect on pregnancy outcomes. *Expert Rev Mol Med*. 2022;24:e26. <https://doi.org/10.1017/erm.2022.18>.
- Saifi B., Rezaee S.A., Tajik N. et al. Th17 cells and related cytokines in unexplained recurrent spontaneous miscarriage at the implantation window. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(4):481–9. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.06.008>.
- Piccinini M.P., Raghupathy R., Saito S., Szekeres-Bartho J. Cytokines, hormones and cellular regulatory mechanisms favoring successful reproduction. *Front Immunol*. 2021;12:717808. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717808>.
- Yang S.-L., Tan H.-X., Niu T.-T. et al. Kynurenine promotes the cytotoxicity of NK cells through aryl hydrocarbon receptor in early pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2021;143:103270. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103270>.
- Sha J., Liu F., Zhai J. et al. Alteration of Th17 and Foxp3+ regulatory T cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion before and after the therapy of hCG combined with immunoglobulin. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1114–18. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4574>.
- Sheng J.A., Bales N.J., Myers S.A. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. *Front Behav Neurosci*. 2021;14:601939. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939>.
- McCarthy R., Jungheim E.S., Fay J.C. et al. Riding the rhythm of melatonin through pregnancy to deliver on time. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;13(10):616. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00616>.
- Nepomnaschy P.A., Welch K.B., McConnell D.S. et al. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(10):3938–42. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511183103>.
- Palmer K.T., Bonzini M., Harris E.C. et al. Work activities and risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia: an updated review with meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2013;70(4):213–22. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101032>.
- Kisanga E.P., Tang Z., Guller S., Whirlledge S. Glucocorticoid signaling regulates cell invasion and migration in the human first-trimester trophoblast cell line Sw.71. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(1):e12974. <https://doi.org/10.1111/aji.12974>.
- Hungaro T.G.R., Gregnani M.F., Alves-Silva T. et al. Cortisol dose-dependently impairs migration and tube-like formation in a trophoblast cell line and modulates inflammatory and angiogenic genes. *Biomedicines*. 2021;9(8):980. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080980>.
- Sandyk R., Anastasiadis P.G., Anninos P.A., Tsagas N. The pineal gland and spontaneous abortions: Implications for therapy with melatonin and magnetic field. *Int J Neurosci*. 1992;62(3–4):243–50. <https://doi.org/10.3109/00207459108999775>.
- Jin M., Li D., Ji R. et al. Changes in gut microorganism in patients with positive immune antibody-associated recurrent abortion. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4673250. <https://doi.org/10.1155/2020/4673250>.
- Cui Y., Zou L., Ye Q. et al. Gut microbiota composition and functional prediction in recurrent spontaneous abortion. *Research Square*. 2021;1:1–22. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-906730/v1>.
- Liu Y., Chen H., Feng L., Zhang J. Interactions between gut microbiota and metabolites modulate cytokine network imbalances in women with unexplained miscarriage. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021;7(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00199-3>.
- Henke M.T., Kenny D.J., Cassilly C.D. et al. Ruminococcus gnavus, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(26):12672–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904099116>.
- Bromberg J.S., Hittle L., Xiong Y. et al. Gut microbiota-dependent modulation of innate immunity and lymph node remodeling affects cardiac allograft outcomes. *JCI Insight*. 2018;3(19):e121045. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.1210452672-12677>.
- Ziegler D.R., Herman J.P. Neurocircuitry of stress integration: anatomical

pathways regulating the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis of the rat. *Integr Comp Biol*. 2002;42(3):541–51. <https://doi.org/10.1093/icb/42.3.541>.

22. Поросюк М.В., Клементьев Д.Д., Ходов Н.А. и др. Изменения микробиоты кишечника у больных ювенильным идиопатическим

артритом. *Вестник РГМУ*. 2022;(6):13–9. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.060>.

23. Huang X., Qiu Y., Gao Y. et al. Gut microbiota mediate melatonin signalling in association with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2022;65(10):1627–41. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05747-w>.

## References:

1. Clinical guidelines – Miscarriage (spontaneous abortion) – 2021–2022–2023 (19.01.2023). [Klinicheskie rekomendacii – Vykidysh (samoproizvol'nyy abort) – 2021–2022–2023 (19.01.2023)]. Moscow: Ministerstvo zdoravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2023. 25 p. (In Russ.). Available at: [https://disuria.ru/\\_id/12/1232\\_kr21002005MZ.pdf](https://disuria.ru/_id/12/1232_kr21002005MZ.pdf). [Accessed: 20.05.2024].
2. Polushkina E.S., Shmakov R.G. The role of dydrogesterone in habitual miscarriage. [Rol' didrogesterona v privychnom nevynashivani beremennosti]. *Meditsinskij sovet*. 2020;(3):74–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77>.
3. Grigushkina E.V., Malysheva A.I., Sotnikova N.Yu. et al. Pathogenetic aspects of habitual miscarriage. [Patogeneticheskie aspekty privychnogo nevynashivaniya beremennosti]. *Vestnik Ivanovskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2021;26(2):30–6. (In Russ.). [https://doi.org/10.52246/1606-8157\\_2021\\_26\\_2\\_30](https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_2_30).
4. Dai F.-F., Hu M., Zhang Y.-W. et al. TNF- $\alpha$ /anti-TNF- $\alpha$  drugs and its effect on pregnancy outcomes. *Expert Rev Mol Med*. 2022;24:e26. <https://doi.org/10.1017/erm.2022.18>.
5. Saifi B., Rezaee S.A., Tajik N. et al. Th17 cells and related cytokines in unexplained recurrent spontaneous miscarriage at the implantation window. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(4):481–9. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.06.008>.
6. Piccinni M.P., Raghupathy R., Saito S., Szekeres-Bartho J. Cytokines, hormones and cellular regulatory mechanisms favoring successful reproduction. *Front Immunol*. 2021;12:717808. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717808>.
7. Yang S.-L., Tan H.-X., Niu T.-T. et al. Kynurenine promotes the cytotoxicity of NK cells through aryl hydrocarbon receptor in early pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2021;143:103270. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103270>.
8. Sha J., Liu F., Zhai J. et al. Alteration of Th17 and Foxp3+ regulatory T cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion before and after the therapy of hCG combined with immunoglobulin. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1114–18. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4574>.
9. Sheng J.A., Bales N.J., Myers S.A. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. *Front Behav Neurosci*. 2021;14:601939. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939>.
10. McCarthy R., Jungheim E.S., Fay J.C. et al. Riding the rhythm of melatonin through pregnancy to deliver on time. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;13(10):616. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00616>.
11. Nepomnaschy P.A., Welch K.B., McConnell D.S. et al. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(10):3938–42. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511183103>.
12. Palmer K.T., Bonzini M., Harris E.C. et al. Work activities and risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia: an updated review with meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2013;70(4):213–22. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101032>.
13. Kisanga E.P., Tang Z., Guller S., Whirlledge S. Glucocorticoid signaling regulates cell invasion and migration in the human first-trimester trophoblast cell line Sw.71. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(1):e12974. <https://doi.org/10.1111/aji.12974>.
14. Húngaro T.G.R., Gregnani M.F., Alves-Silva T. et al. Cortisol dose-dependently impairs migration and tube-like formation in a trophoblast cell line and modulates inflammatory and angiogenic genes. *Biomedicine*. 2021;9(8):980. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9080980>.
15. Sandyk R., Anastasiadis P.G., Anninos P.A., Tsagas N. The pineal gland and spontaneous abortions: Implications for therapy with melatonin and magnetic field. *Int J Neurosci*. 1992;62(3–4):243–50. <https://doi.org/10.3109/00207459108999775>.
16. Jin M., Li D., Ji R. et al. Changes in gut microorganism in patients with positive immune antibody-associated recurrent abortion. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4673250. <https://doi.org/10.1155/2020/4673250>.
17. Cui Y., Zou L., Ye Q. et al. Gut microbiota composition and functional prediction in recurrent spontaneous abortion. *Research Square*. 2021;1:1–22. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-906730/v1>.
18. Liu Y., Chen H., Feng L., Zhang J. Interactions between gut microbiota and metabolites modulate cytokine network imbalances in women with unexplained miscarriage. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021;7(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00199-3>.
19. Henke M.T., Kenny D.J., Cassilly C.D. et al. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(26):12672–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904099116>.
20. Bromberg J.S., Hittle L., Xiong Y. et al. Gut microbiota-dependent modulation of innate immunity and lymph node remodeling affects cardiac allograft outcomes. *JCI Insight*. 2018;3(19):e121045. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.1210452672-12677>.
21. Ziegler D.R., Herman J.P. Neurocircuitry of stress integration: anatomical pathways regulating the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis of the rat. *Integr Comp Biol*. 2002;42(3):541–51. <https://doi.org/10.1093/icb/42.3.541>.
22. Porosyuk M.V., Klementyev D.D., Khodov N.A. et al. Gut microbiota alterations in patients with juvenile idiopathic arthritis. [Izmeneniya mikrobioty kishechnika u bol'nyh juvenil'nykh idiopatcheskim artritom]. *Vestnik RGMU*. 2022;(6):13–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.060>.
23. Huang X., Qiu Y., Gao Y. et al. Gut microbiota mediate melatonin signalling in association with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2022;65(10):1627–41. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05747-w>.

## Сведения об авторах / About the authors:

Тормозова Арина Викторовна / Arina V. Tormozova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8664-027X>.

Эракаева Альбина Аметовна / Albina A. Erakaeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7094-1702>.

Ибадуллаева Гульнар Азизовна / Gulnar A. Ibadullaeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2930-2342>.

Галата Анастасия Сергеевна / Anastasia S. Galata. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1009-6427>.

Асиновская Александра Сергеевна / Alexandra S. Asinovskaya. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0327-3392>.

Кузюра Диана Энверовна / Diana E. Kuzyura. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8854-6543>.

Ефремова Кристина Николаевна / Kristina N. Efremova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8799-8236>.

Чос Валерия Максимовна / Valeria M. Chos. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8975-5545>.

Сварник Ульяна Владимировна / Ulyana V. Svarnik. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9151-9868>.

Дьяченко Алина Александровна / Alina A. Dyachenko. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3054-2630>.

Мавлютова Айше Наримановна / Ayshe N. Mavlyutova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7236-9569>.

Мукосий Людмила Андреевна / Lyudmila A. Mukosiy. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8383-9970>.

Карпусь Юлия Сергеевна / Yulia S. Karpus. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6327-4641>.

Пирождова Евгения Дмитриевна / Evgeniya D. Pirozhkova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9587-8762>.

Альбекова Федре Айдаровна / Fedire A. Albekova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9160-0416>.

Сорокина Лея Евгеньевна / Leya E. Sorokina, MD. E-mail: [leya.sorokina@mail.ru](mailto:leya.sorokina@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>.