

Лебедева О.П., Беляева Н.О., Иванникова Д.С., Алтухова О.Б., Грязнова М.В., Корнеева О.С., Сыромятников М.Ю. Микробиом женского репродуктивного тракта и ожирение. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(6):847–857. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.555>.

Приложение 1. Оригинальные статьи, посвященные особенностям микробиома женского репродуктивного тракта у пациенток с ожирением.

Lebedeva O.P., Belyaeva N.O., Ivannikova D.S., Altukhova O.B., Gryaznova M.V., Korneeva O.S., Syromyatnikov M.Yu. The female reproductive tract microbiome and obesity. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(6): 847–857. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.555>.

Addendum 1. Original articles assessing female reproductive tract microbiome in obese patients.

Авторы Authors	Материалы и методы Materials and Methods	Исследуемые группы Study groups	Результат Result
Микробиом вульвы /			
<i>Небеременные пациентки / Non-pregnant patients</i>			
Vongsa et al., 2019 [64]	Страна: США Метод: пиросеквенирование ампликона FLX с модифицированным штрих-кодом <i>16S rPHK</i> (bTEFAP™). Секвенатор: Genome Sequencer FLX System Country: USA Assay: <i>16S rRNA</i> barcode modified Tag-encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP™). Sequencer: Genome Sequencer FLX System	Объект исследования: 20 здоровых женщин с нормальным ИМТ 18–25 кг/м ² и 20 пациенток с признаками ожирения (ИМТ > 30 кг/м ²). Возраст: 18–35 лет Study: 20 healthy women with normal BMI 18–25 kg/m ² and 20 patients with signs of obesity (BMI > 30 kg/m ²). Age: 18–35 years	У пациенток с ожирением наблюдался сдвиг pH вульвы в щелочную сторону, а также увеличение α- и β-разнообразия. У женщин контрольной группы (с нормальным ИМТ) достоверно чаще выявлялись лактобактерии, в то время как у пациенток с ожирением – <i>Corynebacterium</i> и <i>Anaerococcus</i> Obese patients showed an alkaline shift in vulvar pH as well as higher α- and β-diversity. In control group (with normal BMI), <i>Lactobacillus</i> abundance was found significantly more frequently, whereas in obese patients, <i>Corynebacterium</i> and <i>Anaerococcus</i> dominated
Микробиом влагалища / Vaginal microbiome			
<i>Небеременные пациентки / Non-pregnant patients</i>			
Fettweis et al., 2014 [65]	Страна: США Метод: высокопроизводительное секвенирование <i>16S rPHK</i> , регион V1–V3. Секвенатор: Roche 454 GS	Объект исследования: 1268 женщин африканского происхождения и 416 женщин европейского происхождения.	Не было выявлено корреляции бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, с ИМТ у пациенток европейского и африканского происхождения

	FLX Titanium platform Country: USA Assay: High-throughput <i>16S rRNA</i> (V1–V3 region) sequencing. Sequencer: Roche 454 GS FLX Titanium platform	Разделения на группы с ожирением и без него не производилось, выполнен только корреляционный анализ ИМТ и компонентов микробиома. Возраст: 18–44 года Study: 1268 women of African descent and 416 women of European descent. No obese and non-obese stratification, only a correlation analysis between BMI and microbiome constituents was performed. Age: 18–44 years	No correlation was found between bacteria associated with bacterial vaginosis and BMI in patients of European and African descent
Si et al., 2017 [66]	Страна: Южная Корея Метод: высокопроизводительное секвенирование <i>16S rRNA</i>, регион V4. Секвенатор: Illumina MiSeq Country: South Korea Assay: High-throughput <i>16S rRNA</i> (region V4) sequencing. Sequencer: Illumina MiSeq	Объект исследования: 542 небеременных, включая 222 пациенток из монозиготных и 56 из дизиготных двоен. Распределение по ИМТ: пациентки с дефицитом массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м², n = 13), пациентки с нормальной массой тела (ИМТ = 18,5–24,9 кг/м², n = 367), пациентки с избыточной массой тела (ИМТ = 25,0–29,9 кг/м², n = 138), пациентки с признаками ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м², n = 24). Возраст: 39–65 лет (с разделением на подгруппы: пациентки репродуктивного возраста, а также в пре- и постменопаузе) Study: 542 non-pregnant women, including 222 patients from monozygotic and 56 from dizygotic twin pregnancies. BMI distribution: underweight patients (BMI < 18.5 kg/m², n = 13), normal weight patients (BMI = 18.5–24.9 kg/m², n = 367), overweight patients (BMI = 25.0–29.9 kg/m², n = 138), patients with obesity	У пациенток с ожирением наблюдается увеличение бактериального разнообразия (как в пре-, так и в постменопаузе) и количества микроорганизмов рода <i>Prevotella</i>. Выявлена ассоциация увеличения количества <i>Prevotella</i> с генетическим полиморфизмом IL-5 Obese (both pre- and postmenopause) patients have higher bacterial diversity and abundance of <i>Prevotella</i> species. An association between increased <i>Prevotella</i> abundance and IL-5 genetic polymorphism found

		signs (BMI ≥ 30 kg/m ² , n = 24). Age: 39–65 years (divided into subgroups: patients of reproductive age, as well as pre- and postmenopause)	
Tortelli et al., 2020 [67]	Страна: США Метод: высокопроизводительное секвенирование <i>16S pPHK</i>, регион V4 (только с целью определения видов <i>Lactobacillus</i>), ПЦР (для определения видов дрожжеподобных грибов рода <i>Candida</i>). Секвенатор: Illumina Miseq Country: USA Assay: High-throughput <i>16S rRNA</i> (V4 region, specific for <i>Lactobacillus spp.</i> only) sequencing, PCR (for <i>Candida spp.</i>). Sequencer: Illumina Miseq	Объект исследования: 299 пациенток, из них 15 – с дефицитом массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м²), 103 – с нормальной массой тела (ИМТ = 18,5–24,9 кг/м²), 48 – с избыточной массой тела (ИМТ 25–30 кг/м²), 78 – с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²). Возраст: 14–45 лет Study: 299 patients, with 15 underweight (BMI < 18.5 kg/m²), 103 normal weight (BMI = 18.5–24.9 kg/m²), 48 overweight (BMI 25–30 kg/m²), 78 obese (BMI > 30 kg/m²) subjects. Age: 14–45 years	Не было выявлено достоверных различий во встречаемости <i>Candida</i> у пациенток с низкой, нормальной и избыточной массой тела. Однако <i>Candida</i> достоверно чаще обнаруживалась у пациенток с ожирением. Во всех случаях колонизация <i>Candida</i> имела достоверную положительную корреляционную связь с <i>L. iners</i> No significant differences in <i>Candida</i> prevalence were found between underweight, normal-weight and overweight patients. However, <i>Candida</i> prevalence was significantly higher in obese patients. In all cases, <i>Candida</i> colonization showed a significant positive correlation with <i>L. iners</i>
Allen et al., 2022 [68]	Страна: США Метод: высокопроизводительное секвенирование <i>16S pPHK</i>, регионы V1–V3. Секвенатор: 454 GS FLX Titanium sequencer Country: USA Assay: High-throughput	Объект исследования: 367 пациенток с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ > 25 кг/м²), 367 пациенток с нормальной массой тела. Возраст: 18–40 лет Study: 367 overweight or obese	У пациенток африканского происхождения с избыточной массой тела или ожирением наблюдалось увеличение α-разнообразия и снижение количества <i>Lactobacillus spp.</i> во влагалище. У пациенток европейского происхождения достоверных различий между пациентками с нормальной массой тела и с ожирением выявлено не было. У пациенток с ИМТ > 25 кг/м² достоверно выявлялись таксоны <i>Prevotellaceae</i>, <i>Coriobacteriaceae</i>, <i>Mobiluncus</i>, <i>Saccharibacteria</i>, <i>Megasphaera</i>. Известно, что данные бактерии ассоциированы с бактериальным вагинозом и преждевременными родами [69, 70]. Overweight or obese patients of African descent had higher α-

	16S rRNA (regions V1–V3) sequencing. Sequencer: 454 GS FLX Titanium sequencer	patients (BMI > 25 kg/m²), 367 patients with normal body weight. Age: 18–40 years	diversity and lower vaginal <i>Lactobacillus spp.</i> abundance were observed. Patients of European descent showed no significant differences between normal body weight and obese patients. Patients with a BMI > 25 kg/m², the tax a <i>Prevotellaceae</i>, <i>Coriobacteriaceae</i>, <i>Mobiluncus</i>, <i>Saccharibacteria</i>, <i>Megasphaera</i> were reliably detected known to be associated with bacterial vaginosis and premature birth [69, 70]
Raglan et al., 2021 [59]	Страна: Великобритания Метод: высокопроизводительное секвенирование 16S rRNA, регион V1–V2. Секвенатор: Illumina MiSeq	Объект исследования: 42 пациентки с признаками ожирения (ИМТ > 30 кг/м²), 67 женщин контрольной группы без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²). Возраст: 20–75 лет (без разделения на подгруппы)	Пациентки с ожирением имели большее разнообразие влагалищного микробиома, меньшую частоту встречаемости микробиома, в котором доминировали <i>Lactobacillus</i>. У женщин с ожирением на уровне вида достоверно чаще выявлялись <i>Dialisterspp.</i>, <i>Anaerococcus vaginalis</i>, <i>Prevotella timonensis</i>, а также отмечалось снижение количества <i>Lactobacillus crispatus</i>. На уровне порядка у пациенток с ожирением наблюдалось увеличение <i>Bacteroidales</i> and <i>Clostridiales</i>, а также рода <i>Prevotella</i> и филума <i>Actinobacteria</i>. У пациенток без ожирения достоверно чаще выявлялись бактерии порядка <i>Lactobacillales</i>. Экспрессия провоспалительных цитокинов – IL-1β, IL-6, IL-8, MIP-1α, IFNγ и TNFα; а также противовоспалительного цитокина IL-4 была выше у пациенток с ожирением. Экспрессия IL-8 и IL-1β и имела достоверную корреляцию с бактериальным разнообразием. У пациенток после

	Country: Great Britain Assay: High-throughput 16S rRNA (region V1–V2) sequencing. Sequencer: Illumina MiSeq	Study: 42 patients with signs of obesity (BMI > 30 kg/m²), 67 women without obesity (BMI < 30 kg/m²) in control group. Age: 20–75 years (no subgroup stratification)	проведения бариатрической хирургии в случае снижения массы тела через 6 мес достоверно чаще выявляется микробиом с доминированием лактобактерий Obese patients had a higher diversity of the vaginal microbiome, lower prevalence of <i>Lactobacillus</i>-dominated microbiome. At the species level, obese women had significantly higher abundance of <i>Dialister</i> <i>spp.</i>, <i>Anaerococcus vaginalis</i>, <i>Prevotella timonensis</i> and lower level of <i>Lactobacillus crispatus</i>. At the order level, obese patients had more <i>Bacteroidales</i> and <i>Clostridiales</i> as well as the genus <i>Prevotella</i> and the phylum <i>Actinobacteria</i>. Normal weight patients contained significantly more bacteria of the order <i>Lactobacillales</i>. Expression of proinflammatory cytokines IL- 1β, IL-6, IL-8, MIP-1α, IFNγ and TNFα, as well as the anti- inflammatory cytokine IL-4 was higher in obese patients. Expression of IL-8 and IL-1β significantly correlated with bacterial diversity. Six months after bariatric surgery, patients with weight loss had significantly more often <i>Lactobacillus</i>-dominated microbiome
Zheng et al., 2024 [63]	Страна: Китай Метод: высокопроизводительное полногеномное секвенирование «методом дробовика». Секвенатор: Illumina HiSeq X	Объект исследования: 11 женщин с СПКЯ и ожирением, 8 – с ожирением без СПКЯ, 8 – с СПКЯ без ожирения, 14 – здоровые пациентки (без СПКЯ и ожирения). Возраст: 18–40 лет	В контрольной группе количество пяти патогенных (<i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Leptospira santarosai</i>, <i>Citrobacter amalonaticus</i>, <i>Listeria ivanovii</i>, <i>Clostridium</i> <i>perfringens</i>) и четырех условно-патогенных бактерий (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Ralstonia insidiosa</i>, <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, and <i>Photorhabdus asymbiotica</i>), а также вируса <i>Cyprinid</i> <i>herpesvirus 3</i> было достоверно ниже, чем в других группах.

	Country: China Assay: High-throughput whole-genome shotgun sequencing. Sequencer: Illumina HiSeq X	Study: 11 women with PCOS and obesity, 8 – with obesity without PCOS, 8 – with PCOS without obesity, 14 healthy subjects (without PCOS and obesity). Age: 18–40 years	Количество вирусов <i>Human endogenous retrovirus K</i>, <i>Pseudomonas phage PA16</i>, <i>Pseudomonas virus EL</i>, <i>Pseudomonas phage F10</i>, напротив, было выше в группе контроля по сравнению с другими группами. У женщин с ожирением наблюдалось увеличение доли <i>Azospira oryzae</i>, <i>Citrobacter amalonaticus</i>, <i>Polynucleobacter necessaries</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudonocardia dioxanivorans</i>. У пациенток с сочетанием СПКЯ и ожирения наблюдалось достоверное увеличение бактерий родов <i>Polynucleobacter</i>, <i>Azospira</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Epsilonproteobacteria</i>, а также семейств <i>Pseudonocardiaceae</i> <i>Staphylococcaceae</i> Control group: abundance of five pathogenic (<i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Leptospira santarosai</i>, <i>Citrobacter amalonaticus</i>, <i>Listeria ivanovii</i>, <i>Clostridium perfringens</i>) and four opportunistic bacteria (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Ralstonia insidiosa</i>, <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, and <i>Photobacterium asymbiotica</i>), as well as the <i>Cyprinid herpesvirus 3</i>, was significantly lower than in other groups. On the contrary, abundance of <i>Human endogenous retrovirus K</i>, <i>Pseudomonas phage PA16</i>, <i>Pseudomonas virus EL</i>, <i>Pseudomonas phage F10</i> viruses was higher in control vs. other group. In obese women, higher percentage of <i>Azospira oryzae</i>, <i>Citrobacter amalonaticus</i>, <i>Polynucleobacter necessaries</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudonocardia dioxanivorans</i> was observed. Patients with
--	---	--	--

			combined PCOS and obesity had significantly more abundant bacteria of the genera <i>Polynucleobacter</i> , <i>Azospira</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Epsilonproteobacteria</i> , as well as the families <i>Pseudonocardiaceae</i> <i>Staphylococcaceae</i>
Беременные пациентки / Pregnant patients			
Faucher et al., 2020 [62]	Страна: США Метод: высокопроизводительное секвенирование <i>16S rRNA</i>, регион V4. Секвенатор: Illumina MiSeq Country: USA Assay: High-throughput <i>16S rRNA</i> (region V4) sequencing. Sequencer: Illumina MiSeq	Объект исследования: 15 беременных с ожирением (6 – с первой степенью ожирения, 9 – со второй степенью), 6 – без ожирения. Образцы получали на сроке 27–29 недель, затем на сроке 36–39 недель. Образцы брали из 2 точек: преддверия влагалища и заднего свода влагалища. Возраст: 27–32 года Study: 15 obese pregnant women (6 – first degree obesity, 9 – second degree obesity), 6 without obesity. Samples were obtained at gestational age of 27–29 as well as 36–39 weeks. Samples were collected from 2 niches: the vestibule of the vagina and the posterior fornix of the vagina. Age: 27–32 years	Альфа-разнообразие у пациенток с ожирением было выше и в преддверии и в заднем своде влагалища по сравнению с пациентками из контрольной группы; в преддверии влагалища наблюдались достоверные различия между пациентками с нормальной массой тела и пациентками с ожирением всех степеней. У пациенток с ожирением на сроке 36–39 недель во влагалище наблюдалось увеличение β-разнообразия по сравнению с группой контроля. На сроке 27–29 недель у пациенток с признаками ожирения достоверно выше было содержание бактерий филума <i>Bacteroidetes</i> Alpha diversity was higher in both the vestibule and posterior fornix of the vagina in obese patients compared to controls; significant differences were observed in the vestibule of the vagina between normal-weight patients and patients with all obesity degrees. Increased β-diversity was observed in the vagina in obese patients at gestational age of 36–39 weeks compared to controls. <i>Bacteroidetes</i> abundance was significantly higher in obese patients at gestational age of 27–29 weeks
Ingram et al., 2024 [71]	Страна: США Метод: высокопроизводительное секвенирование <i>16S rRNA</i>.	Объект исследования: 23 здоровых женщины с нормальным ИМТ, 22 женщины с избыточной	У пациенток с ожирением α-разнообразие и pH влагалища были выше, чем у пациенток с нормальной массой тела, а

	Секвенатор: Illumina MiSeq Country: USA Assay: High-throughput 16S rRNA sequencing. Sequencer: Illumina MiSeq	массой тела, 22 пациентки с ожирением. Мазки из влагалища брали на 10–14, 18–24, 26–30 и 34–37 неделях беременности Study: 23 healthy women with normal BMI, 22 overweight women, 22 obese patients. Vaginal smears were collected at gestational age of 10–14, 18–24, 26–30, and 34–37 weeks	уровень гликогена увеличивался достоверно быстрее с течением срока беременности. Относительное количество <i>Peptoniphilus</i> и <i>Anaerococcus</i> увеличивалось у пациенток с избыточной нормальной массой тела и ожирением на 10–14 неделях беременности Obese vs. normal-weight patients had higher α-diversity and vaginal pH, with glycogen levels increased significantly faster during pregnancy. The relative abundance of <i>Peptoniphilus</i> and <i>Anaerococcus</i> increased in overweight, normal-weight, and obese patients at gestational age of 10–14 weeks
Микробиом цервикального канала / Cervical canal microbiome			
Небеременные пациентки / Non-pregnant patients			
Oh et al., 2015 [60]	Страна: Южная Корея Метод: амплификация целевых фрагментов 16S <i>pPHK</i>, регионы V1–V3; пиросеквенирование. Секвенатор: Roche/454 GS Junior system Country: South Korea Assay: amplification of 16S rRNA (regions V1–V3) target fragments; pyrosequencing. Sequencer: Roche/454 GS Junior system	Объект исследования: 57 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN), 76 здоровых женщин – контрольная группа. Возраст: 18–65 лет. Проводился анализ микробиома у пациенток моложе 50 и старше 50 лет (вне зависимости от клинической пре- и постменопаузы) Study: 57 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN), 76 healthy women – control group. Age: 18–65 years. Microbiome analysis was performed in patients younger than 50 and older than 50 years (regardless of clinical pre- and postmenopause)	ИМТ имеет обратную корреляционную связь с количеством <i>L. crispatus</i> и прямую корреляционную связь с количеством <i>L. iners</i>. Соотношение <i>L. iners</i>/<i>L. crispatus</i> достоверно выше у молодых женщин с ожирением, в то время как у пациенток с CIN вне зависимости от возраста, а также женщин старшего возраста с ожирением отличий от женщин с нормальной массой тела не наблюдалось. BMI inversely and directly correlated with <i>L. crispatus</i> and <i>L. iners</i> abundance, respectively. The <i>L. iners</i>/<i>L. crispatus</i> ratio is significantly higher in young obese women, whereas patients with CIN regardless of age, as well as older obese women had no differences with normal body weight subjects
Микробиом матки / Uterine microbiome			
Небеременные пациентки / Non-pregnant patients			
Kaakoush et al.,	Страна: Австралия Метод: секвенирование	Объект исследования: 70 женщин в	У пациенток с раком эндометрия в полости матки

2022 [72]	ампликона транскрипта <i>16S rRNA</i> (секвенирование кДНК, полученной после обратной транскрипции РНК позволяет выявить только живые бактерии). Секвенатор: Illumina MiSeq Country: Australia Assay: <i>16S rRNA</i> transcript amplicon sequencing (sequencing cDNA obtained after RNA reverse transcription allows to detect only live bacteria). Sequencer: Illumina MiSeq	постменопаузе, из них 17 пациенток с раком эндометрия и ИМТ < 27 кг/м², 23 пациентки с раком эндометрия и ожирением (ИМТ > 30 кг/м²), 18 женщин – контрольная группа без рака эндометрия и ожирения, 12 женщин – контрольная группа без рака эндометрия с ожирением. Возраст: 59–69 лет Study: 70 postmenopausal women, including 17 patients with endometrial cancer and BMI < 27 kg/m², 23 patients with endometrial cancer and obesity (BMI > 30 kg/m²), 18 women – control group without endometrial cancer and obesity, 12 women – control group without endometrial cancer with obesity. Age: 59–69 years	чаще выявлялись микроорганизмы рода <i>Proteobacteria</i>, в то время как в группе здоровых женщин преобладали бактерии родов <i>Lactobacillus</i>, <i>Acinetobacter</i>, <i>Chryseobacterium</i> и <i>Streptococcus</i>. У здоровых женщин на уровне вида в эндометрии достоверно чаще выявлялась <i>L. iners</i>. Ожирение не влияло на количество <i>Lactobacillus spp.</i> в эндометрии, однако у пациенток с раком эндометрия и ожирением наблюдалось увеличение <i>Proteobacteria</i>. Genus <i>Proteobacteria</i> was more often detected in the uterine cavity of patients with endometrial cancer, whereas in healthy women, bacteria of the genera <i>Lactobacillus</i>, <i>Acinetobacter</i>, <i>Chryseobacterium</i> and <i>Streptococcus</i> dominated. At the species level, <i>L. iners</i> was significantly more often detected in the endometrium of healthy women. Obesity did not affect endometrial <i>Lactobacillus spp.</i> abundance, however, <i>Proteobacteria</i> level was higher in patients with endometrial cancer and obesity
----------------------	--	---	--

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ПЦР – полимеразная цепная реакция; IL – интерлейкин; MIP-1α – воспалительный белок макрофагов-1α; IFNγ – интерферон гамма; TNFα – фактор некроза опухоли-альфа; СПКЯ – синдром поликистозных яичников; CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия; кДНК – комплементарная ДНК.

Note: BMI – body mass index; PCR – polymerase chain reaction; IL – interleukin; MIP-1α – macrophage inflammatory protein-1α; IFNγ – interferon gamma; TNFα – tumor necrosis factor-alpha; PCOS – polycystic ovary syndrome; CIN – cervical intraepithelial neoplasia; cDNA – complementary DNA.