MICROBIOME REVIEW
2025

От кишечника к гамете: как микробиом влияетна фертильность и здоровье до зачатия

Обзор статьи Munyoki et al., 2025

Научный обзор | 2025 | Microbiome

Анна Игоревна Дрожжина

Гинеколог-эндокринолог, гемостазиолог, репродуктолог

Центра иммунологии и репродукции

Проблема

Снижение фертильности vs прогресс технологий

Глобальная проблема

1 Масштаб эпидемии

1 из 6 человек во всем мире страдает от бесплодия. По данным ВОЗ, это более **180 миллионов человек** глобально.

2 Рост заболеваемости

Превалентность репродуктивных нарушений **быстро увеличивается** во всех регионах мира, особенно в развитых странах.

3 Сложная этиология

Множественные факторы: возраст эндокринные нарушения иммунные факторы экология образ жизни

Технологический прогресс

1 Вспомогательные репродуктивные технологии

ЭКО, ИКСИ и другие методы **расширили возможности зачатия** для миллионов пар, но не решают базовые проблемы.

2 Фармакологические интервенции

Стимуляция овуляции, гормональная терапия — **симптоматическое лечение** без устранения причин.

3 Хирургические методы

Лапароскопия при эндометриозе, миомэктомия — **инвазивные подходы** с риском рецидивов.

Ключевой вопрос

Почему технологии **не решают проблему полностью** ? Необходимость понимания **базовых механизмов** репродуктивной дисфункции для разработки превентивных стратегий и персонализированных подходов.

Парадокс

Метаболическое здоровье ≠ репродуктивное здоровье

Ограничения ИМТ

Индекс массы тела широко используется для **определения показаний к лечению бесплодия** и клинических решений, но имеет серьезные ограничения как маркер репродуктивного здоровья.

Проблемы с ИМТ:

- Не учитывает состав тела (жир/мышцы)
- Игнорирует распределение жира
- Не отражает метаболическое здоровье

Разрыв между метаболизмом и фертильностью

Метаболически здоровые с ожирением

Люди с ожирением, но **нормальными метаболическими маркерами**, могут иметь **нормальную репродуктивную функцию**.

Нормальный ИМТ с метаболической дисфункцией

Люди с **нормальным ИМТ**, но метаболической дисфункцией (инсулинорезистентность, дислипидемия) могут испытывать **репродуктивные проблемы**.

Научные доказательства разрыва

Диет-индуцированные изменения

Изменения микробиома при западной диете происходят **до развития ожирения** и инсулинорезистентности

Ооцитная дисфункция

Нарушения ооцитов (липидное накопление, окислительный стресс) возникают **при нормальном весе**

Независимость от калорий

Диетические модификации, влияющие на микробиом, **важнее простого снижения калорий** для улучшения качества ооцитов

Ключевой вывод: Необходимы [redacted], отражающие реальное репродуктивное здоровье, а не только антропометрические показатели.

Локальные микробиомы

Вагинальный и эндометриальный микробиом

Взаимосвязь кишечного и репродуктивного микробиома

Пути транслокации

- **Гематогенная диссеминация:** бактерии из кишечника и ротовой полости попадают в матку через кровоток при воспалении или нарушении барьера
- **Прямая контигуальность:** проксимальная анатомическая связь между прямой кишкой и влагалищем
- **Миграция через цервикс:** восходящая колонизация из влагалища в эндометрий

Филогенетическое совпадение

Исследования показывают **совпадение видов** (Lactobacillus crispatus, Gardnerella vaginalis) в пробах мочевого пузыря и влагалища у одних и тех же индивидов, подтверждая концепцию обмена жизнеспособными микроорганизмами между урогенитальными нишами.

Влияние на репродуктивные исходы

Lactobacillus-dominant

Здоровый профиль

Дисбиоз

Патологический профиль

Последствия дисбиоза:

- **Иммунный профиль матки:** сдвиг к Th17, повышение IL-6, IL-17A, TNF-α
- **Эндометриальная рецептивность:** нарушение экспрессии интегринов, цитокинов
- **Имплантация:** повышенный риск неудачи имплантации

Рецидивирующие потери беременности

Снижение Lactobacillus, повышение патогенов

Рецидивирующие неудачи имплантации

Нарушение эндометриальной рецептивности

Преэклампсия

Альтерации вагинального и кишечного микробиома

Гипотеза

Микробиом как связующее звено

Кишечный микробиом

Триллионы микроорганизмов, населяющих ЖКТ, функционируют как **эндокринный орган**, производящий метаболиты и сигнальные молекулы.

Ключевые функции:

- Продукция ЖКС (бутират, пропионат, ацетат)
- Метаболизм гормонов (эстроболом)
- Регуляция иммунной системы
- Синтез витаминов и аминокислот

Ось кишечник-репродукция

Бидирекциональная коммуникация между микробиомом и репродуктивной системой через **нейроэндокринные, иммунные и метаболические пути**.

Компоненты оси:

ГГГ ось	**Иммунитет**
Воспаление	**Эпигенетика**

Механистическая связь

Микробиом соединяет **внешние факторы** (диета, окружающая среда, образ жизни) с **репродуктивным здоровьем**.

Внешние → Внутренние:

- Диета → Микробиом → Метаболиты
- Антибиотики → Дисбиоз → Воспаление
- Стресс → HPA ось → Кортизол

Системные эффекты микробиома

Иммунная система

Регуляция Treg, воспаление, толерантность

Эндокринная система

Метаболизм эстрогенов, андрогенов, кортизола

Метаболизм

Инсулинорезистентность, липидный обмен

Нервная система

Нейротрансмиттеры, HPA ось

Данные животных моделей

Germ-free мыши: ключевые открытия

История открытий

1980 — **Первое наблюдение**

Germ-free мыши имели **меньшие размеры пометов**. Фенотип обратился при случайной бактериальной контаминации изоляторов.

1998 — **Нормализация функции**

Колонизация germ-free мышей восстановила **репродуктивную функцию**, подтвердив роль микробиома.

2024 — **Механистические данные**

Обнаружено **ускоренное истощение овариального резерва**, фиброз яичников, сокращение репродуктивного периода.

Репродуктивные дефициты germ-free мышей

50%
Меньше яйцеклеток
к взрослому возрасту

2×
Меньше размер помета
в сравнении с контролем

½
Сокращенный период
репродуктивной жизни

2.5
Пометов за жизнь
vs 4.7 у контрольных

Дополнительные фенотипы:

- Ускоренная активация примордиальных фолликулов
- Повышенная атрезия фолликулов
- Овариальный фиброз и воспаление
- Развитие вторичного бесплодия

Восстановление фенотипа: доказательство причинности

Колонизация в критическое окно

Колонизация germ-free мышей в период **отлучения (weaning)** спасает преждевременное истощение резерва

Лечение ЖКС

Администрация **только SCFA** (бутират, пропионат, ацетат) смягчает овариальную дисфункцию

Метаболит-опосредованный путь

Прямой **метаболит-опосредованный путь** от микробиома к овариальному здоровью, независимо от метаболического статуса

Программирование

Критические временные окна

Период отлучения (Weaning Transition)

Определение

Консервативный период созревания, когда микробиом переходит от **молочно-ассоциированного** к **твердой пище-ассоциированному** сообществу.

Ключевые события:

- **Расширение разнообразия:** быстрое увеличение видового богатства
- **Продукция метаболитов:** начало синтеза SCFA и других сигнальных молекул
- **Иммунное созревание:** развитие иммунной толерантности

Критическое значение

Микробиом, установленный в этот период, имеет **длительные последствия** для эпигенетического программирования, иммунитета, метаболизма и репродуктивных исходов.

Научные доказательства

Germ-free мыши:

Колонизация в период отлучения **спасает преждевременное истощение овариального резерва**, нормализует кинетику фолликулов и паттерны экспрессии генов.

ЖКС-лечение:

Администрация SCFA в критическое окно **восстанавливает фертильность** germ-free мышей, подтверждая метаболит-опосредованный путь.

Импликации для человека:

Раннее детское питание, режим грудного вскармливания, введение прикорма могут **программировать** репродуктивное здоровье на всю жизнь.

Микробиом как регулятор жизненных этапов

Раннее развитие
Программирование иммунитета, метаболизма

Период отлучения
Критическое окно для микробиома и репродукции

Половое созревание
Микробиом влияет на время полового созревания

Репродуктивное старение
Микробиом регулирует скорость истощения резерва

Механизмы

Иммунный, эпигенетический, гормональный пути

Иммунный путь

ЖКС → Treg клетки

Бутират стимулирует **дифференцировку Treg** через эпигенетическую регуляцию Foxp3

Ингибирование NF-κB

SCFA связываются с GPR41/43, **подавляют воспаление**

Иммунная толерантность

Необходима для **имплантации** и поддержания беременности

Влияние на фертильность

Восприимчивость эндометрия, имплантация

Эпигенетический путь

Ингибирование HDAC

SCFA ингибируют **гистондеацетилазы** , увеличивая доступность хроматина

Модификация хистонов

Микробные субстраты включаются в **хвосты гистонов**

Генная экспрессия

Изменяется экспрессия генов **фолликулярного покоя** и активации

Влияние на фертильность

Сохранение овариального резерва, замедление старения

Гормональный путь

Эстроболом

Бактерии продуцируют **β-глюкуронидазу** , рециркулирующую эстрогены

Ось ГГГ

SCFA в гипоталамусе влияют на **секрецию GnRH**

Нейростероиды

Микробиом синтезирует **аллопрегнанолон** из глюкокортикоидов

Влияние на фертильность

Овуляция, овариальная функция, менструальный цикл

Интеграция путей

1. **ЖКС** действуют одновременно на все три пути: иммунный (Treg), эпигенетический (HDAC), гормональный (ось ГГГ)
2. **Критическое окно отлучения** — период максимальной пластичности системы
3. **Диета** определяет состав микробиома и, следовательно, доступность сигнальных молекул

Ключевые молекулы-посредники

SCFA

Бутират, пропионат, ацетат

Индолы

Индол-3-масляная кислота

Вторичные желчные кислоты

Дезоксихолевая кислота

Витамины

Фолат, витамин K, B12

Ассоциации

Микробиом и репродуктивные нарушения

Репродуктивное нарушение	Изменения микробиома	Механизмы	Клинические последствия
СПКЯ Поликистозный синдром яичников	• Снижение α-разнообразия • ↑ Firmicutes/Bacteroidetes • ↓ Lactobacillus, Bifidobacterium • ↑ Bacteroides, Escherichia	• Гиперандрогения • Инсулинорезистентность • Низкосортное воспаление • Нарушение эстроболома	• Ановуляция • Нарушение овуляции • Метаболический синдром
Эндометриоз Эктопическая эндометриальная ткань	• Дисбиоз эстроболома • ↑ β-глюкуронидаза • Про-воспалительный профиль	• Эстрогеновое преобладание • Хроническое воспаление • Иммунная дисрегуляция	• Боль, бесплодие • Нарушение имплантации
ПНЯ (POI) Преждевременная недостаточность яичников	• Снижение разнообразия • Специфические сигнатуры	• Ускоренная атрезия фолликулов • Окислительный стресс	• Ранняя менопауза • Потеря фертильности
Сниженный овариальный резерв Уменьшение запаса фолликулов	• Альтерации микробиома • ↓ SCFA-производящие бактерии	• Нарушение фолликулярного покоя • Ускоренная активация	• Снижение ответа на стимуляцию • Раннее истощение резерва
Бесплодие Неспособность зачать в течение года	• Дисбиоз • ↑ LPS, воспаление • Нарушение эстроболома	• Эндотоксемия • Нарушение имплантации • Ооцитная дисфункция	• Необходимость ВРТ • Низкая эффективность ЭКО
Неудачи ВРТ Рецидивирующие имплантационные неудачи	• ↓ Lactobacillus-dominant профиль • ↑ патогенные бактерии	• Нарушение эндометриальной рецептивности • Иммунная дисрегуляция	• Многократные неудачи ЭКО • Финансовые и эмоциональные затраты

Важно: Все ассоциации основаны на **наблюдательных исследованиях** . Причинно-следственные связи в человеческих популяциях **еще не установлены** .

Материнский микробиом — ключевой фактор иммунного развития плода и новорождённого

- Было показано, что материнский микробиом может влиять на развитие плаценты и плода.
- Материнская желудочно-кишечная микробиота оказывает существенное пренатальное и постнатальное влияние на иммунитет плода и новороженного
- Подавляющиеся данные свидетельствуют о том, что развитие Т-клеток человека происходит на ранних стадиях беременности
- Фетальные клетки памяти были обнаружены в кишечнике, пуповинной крови,печени, селезенке, коже, ворсинках плаценты.
- Иммунное обучение клеток происходит на ранних стадиях внутриутробного развития
- Материнская микробиота влияет на развитие иммунитета у потомства и регулирует защиту от будущих инфекций посредством трансплацентарной транслокации микробных метаболитов плоду.
- Уже на 12 неделе беременности кишечник плода имеет разнообразный набор метаболитов, участвующих в воспалительных процессах и процессах нейрогенеза.
- Богатство метаболитов, обнаруженных в мекониии отражает воздействие на плод во время беременности и дает представление о составе кишечной микробиоты на ранних стадиях развития.

- Микробиом кишечника беременной женщины претерпевает значительные изменения, особенно в третьем триместре: увеличивается доля Proteobacteria и Actinobacteria, снижается количество продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК)
- Материнские микробные метаболиты (КЦЖК — ацетат, пропионат, бутират; вторичные желчные кислоты; п-крезол и др.) проникают через плаценту и влияют на иммунное развитие плода.
- КЦЖК (особенно ацетат) стимулируют экспансию регуляторных Т-клеток (Treg) и экспрессию AIRE, что создаёт иммунотолерантную среду
- Микробные компоненты (LPS, пептидогликаны) и метаболиты «тренируют» иммунную систему плода ещё в утробе
- Гофбауэр-клетки плаценты (фетальные макрофаги) имеют противовоспалительный М2-фенотип и поддерживают толерантность

Осложнения беременности и дисбиоз

- Гестационный диабет (ГСД): снижение КЦЖК, повышение воспалительных цитокинов; микробиом передаёт метаболические нарушения потомству
- Преэклампсия: изменения в метаболоме (повышение TMAO, LPS, снижение КЦЖК)
- Преждевременные роды: дисбиоз материнского микробиома связан с нарушениями иммунного развития преждевременно рождённых детей

Роль при родах и грудном вскармливании

- При вагинальных родах микробиота влагалища матери — основной источник колонизации новорождённого
- Грудное молоко содержит микроорганизмы, олигосахариды (ГМО), иммуноглобулины (IgA), цитокины и метаболиты, которые продолжают формировать иммунитет и микробиом ребёнка

Критические «окна возможностей»

- Пренатальный период, роды и первые дни жизни — ключевые периоды для иммунного «программирования»
- Раннее микробное воздействие определяет долгосрочное здоровье: риск аллергий, аутоиммунных заболеваний, ожирения и метаболического синдрома

Приоритеты

Приоритеты исследований и практические шаги

Приоритеты для исследований

Проспективные лонгитюдные исследования

Отслеживание изменений микробиома **до развития** репродуктивной дисфункции

Стандартизация методологий

Разработка стандартизированных протоколов сбора образцов, секвенирования, анализа данных

Микробиом-ориентированные биомаркеры

Выявление специфических сигнатур микробиома для ранней диагностики и прогнозирования

РКИ диетических интервенций

Оценка влияния диетических модификаций на репродуктивные исходы

Практические рекомендации для клиницистов

Раннее планирование беременности

Включение оценки питания и образа жизни в **предконцепционное консультирование**

Акцент на клетчатку

Рекомендация **минимально обработанных продуктов** , богатых ферментируемой клетчаткой

Ограничение ультрапереработанных продуктов

Объяснение связи между **западной диетой** и нарушением микробиома

Осторожность с антибиотиками

Обзор истории приема антибиотиков как часть планирования фертильности

Важное предупреждение для пациентов

Подходить к **"микробиомным решениям"** (пробиотики, добавки, программы "исцеления кишечника") с **здоровым скептицизмом** . На текущий момент **нет сильных доказательств** , что эти интервенции улучшают фертильность. Избегать продуктов с агрессивными маркетинговыми утверждениями.

Популяции для приоритетных исследований

Дочери женщин с репродуктивными нарушениями

Генетическая предрасположенность + микробиом

Подростки с менструальными нарушениями

Ранние маркеры репродуктивной дисфункции

Пациенты, планирующие сохранение фертильности

Не по медицинским показаниям бесплодия

Заключение

Выводы и концептуальный сдвиг

Микробиом как связующее звено

Микробиом представляет собой **недостающее звено**, соединяющее:

- **Диета**
- **Иммунный баланс**
- **Гормоны**
- **Воспаление**

↓

Репродуктивное здоровье

Текущий статус доказательств

Убедительные данные

- Ассоциации в наблюдательных исследованиях
- Данные животных моделей (germ-free мыши)
- Выявлены биологически правдоподобные механизмы

Недостающие доказательства

- Человеческая причинность не установлена
- Эффективные методы лечения не разработаны
- Нет долгосрочных данных по интервенциям

Концептуальный сдвиг

← Традиционный взгляд

Репродуктивное старение рассматривается как **исключительно гормонально обусловленный** процесс, детерминированный генетикой и возрастом.

→ Новый взгляд

Репродуктивное старение — это **экологически сформированный** процесс, в котором микробиом, диета и окружающая среда играют ключевую роль.

Ключевое сообщение

Исследования микробиома не предлагают **быстрого решения** проблемы бесплодия, но подчеркивают важность **целостных, персонализированных подходов** к репродуктивному здоровью, учитывающих взаимосвязь между питанием, микробиомом и фертильностью. Будущее репродуктивной медицины лежит в интеграции микробиомных данных в клиническую практику.

Спасибо за внимание