

Оценка влияния комплексного дисбиоза на исход экстракорпорального оплодотворения на модели лабораторных животных

З.Р.Хасаншина^{1,2}, Н.В.Богачёва²

¹ООО «Медицинский центр «За Рождение», Киров, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Российская Федерация

Бесплодие – глобальная медико-социальная проблема современности, которая затрагивает каждую шестую пару в мире. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является одним из методов преодоления проблемы бесплодия. На исход ЭКО оказывает влияние множество факторов, среди которых особое место занимает изменения в микробиоме влагалища и кишечника.

Целью работы являлась оценка влияния комплексного дисбиоза на возможный исход ЭКО с использованием модели лабораторных животных.

Для создания комплексного дисбиоза использовали антибиотик цефтриаксон, который вводили самкам крыс линии Wistar внутрибрюшинно в течение 10 дней. Всем животным в экспериментальной (на следующий день после завершения введения цефтриаксона) и контрольной группах проводили гормональную стимуляцию препаратами Фоллимаг и гонадотропин хорионический. До и на 3-й день после окончания введения цефтриаксона отбирали биологический материал из влагалища и кишечника животных. Полученные данные продемонстрировали, что на фоне введения цефтриаксона произошло статистически не значимое снижение количества большей части выделенных микроорганизмов во влагалище и достоверное снижение более чем на 10 КОЕ/г ($p < 0,05$) основных представителей микрофлоры кишечника (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Morganella morganii*, *Escherichia coli*). В кишечнике и влагалище после создания состояния дисбиоза были выделены и идентифицированы *Candida* spp., только в кишечнике – *E. coli* лактозонегативная, при их отсутствии до назначения антимикробного препарата. Оценку исхода ЭКО на фоне состояния комплексного дисбиоза, смоделированного в организме крыс, осуществляли по анализу овариального резерва и репродуктивной способности животных. Результаты показали, что состояние дисбиоза оказывает существенное влияние на количественные характеристики ооцитов. Оценка репродуктивного потенциала самок крыс с комплексным дисбиозом показала, что при спаривании их с самцами происходит снижение количества потомства в 1,3 раза по сравнению с животными без состояния дисбиоза.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали важность мониторинга состояния микробиоты не только отдельно взятого биотопа, но и комплексного дисбиоза влагалища и кишечника для лучшего понимания формирующихся процессов и основных механизмов патогенеза репродуктивных изменений на фоне дисбиотических состояний для последующей разработки персонализированных стратегий в борьбе с бесплодием.

Ключевые слова: микробиом влагалища и кишечника, комплексный дисбиоз, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, фертильность, репродуктивный потенциал

Для цитирования: Хасаншина З.Р., Богачева Н.В. Оценка влияния комплексного дисбиоза на исход экстракорпорального оплодотворения на модели лабораторных животных. Бактериология. 2026; 11(1): 26–33. DOI: 10.20953/2500-1027-2026-1-26-33

Evaluation of the effect of complex dysbiosis on the outcome of *in vitro* fertilization in laboratory animal models

Z.R.Khasanshina^{1,2}, N.V.Bogacheva²

¹LLC «Meditsinski tsentr «Za Rozhdenie», Kirov, Russian Federation;

²Kirov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kirov, Russian Federation

Infertility is a global medical and social problem of our time that affects one in six couples in the world. In vitro fertilization (IVF) is one method of overcoming the problem of infertility. The outcome of IVF is influenced by many factors, among which changes in the microbiome of the vagina and intestines occupy a special place.

Для корреспонденции:

Хасаншина Зулейха Рамилевна, соискатель кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, эмбриолог ООО «Медицинский центр «За Рождение»

Адрес: 610027, Киров, ул. Владимирская, 112
Телефон: (8332) 25-5300
ORCID: 0000-0002-1390-3204

Статья поступила 13.10.2025, принята к печати 30.03.2026

For correspondence:

Zuleikha R. Khasanshina, PhD Applicant of the Department of Microbiology and Virology of the Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Embryologist, LLC «Meditsinski tsentr «Za Rozhdenie»

Address: 112 Vladimirskaia str., Kirov, 610027, Russian Federation
Phone: (8332) 25-5300
ORCID: 0000-0002-1390-3204

The article was received 13.10.2025, accepted for publication 30.03.2026

The aim of the work was to assess the impact of complex dysbiosis on the possible outcome of IVF using a laboratory animal model.

To create complex dysbiosis, the antibiotic ceftriaxone was used, which was administered to female WISTAR rats intraperitoneally for 10 days. All animals in the experimental (the day after completion of ceftriaxone administration) and control groups received hormonal stimulation with Follimag and Gonadotropin chorionic. Before and on the third day after the end of ceftriaxone administration, biological material was collected from the vagina and intestines of the animals. The obtained data demonstrated that during the administration of ceftriaxone, there was a statistically insignificant decrease in the number of most isolated microorganisms in the vagina and a significant decrease by more than 1g CFU/g ($p < 0.05$) of the main representatives of intestinal microflora (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Morganella morganii*, *Escherichia coli*). *Candida* spp. was isolated and identified in the intestine and vagina after the creation of the dysbiosis state, only *E. coli* lactose-negative in the intestine, if they were absent before the antimicrobial drug was prescribed. The outcome of IVF against the background of the state of complex dysbiosis modeled in the body of WISTAR rats was assessed by analyzing the ovarian reserve and reproductive capacity of animals. The results showed that the dysbiosis state has a significant effect on the quantitative characteristics of oocytes. Evaluation of the reproductive potential of female rats with complex dysbiosis showed that when they are mated with males, there is a decrease in the number of offspring by 1.3 times compared to animals without dysbiosis.

The results of the study demonstrated the importance of monitoring the state of the microbiota not only of a single biotope, but of complex dysbiosis of the vagina and intestines for a better understanding of the emerging processes and basic mechanisms of the pathogenesis of reproductive changes against the background of dysbiotic conditions for the subsequent development of personalized strategies in the fight against infertility.

Key words: vaginal and intestinal microbiome, complex dysbiosis, infertility, *in vitro* fertilization, fertility, reproductive potential

For citation: Khasanshina Z.R., Bogacheva N.V. Evaluation of the effect of complex dysbiosis on the outcome of *in vitro* fertilization in laboratory animal models. *Bacteriology*. 2026; 11(1): 26–33. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2026-1-26-33

Бесплодие является глобальной проблемой, затрагивающей каждую шестую пару в мире и существенно влияющей на физическое, психическое и социальное благополучие людей [1].

Вспомогательные репродуктивные технологии, в т.ч. и экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), представляют собой методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма, в т.ч. с использованием донорских и/или криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, а также суррогатного материнства [2].

Женское бесплодие можно разделить на первичное (неспособность забеременеть после 6 (в возрасте до 35 лет) или 12 мес. (в возрасте старше 35 лет) регулярных незащищенных половых контактов) и вторичное (трудности с достижением новой беременности после предыдущей) [3, 4].

Это две отдельные клинические категории с различными этиологическими факторами. Первичное бесплодие связано с анатомическими или генетическими аномалиями, такими как непроходимость маточных труб или хромосомные нарушения, в то время как вторичное бесплодие чаще связано с такими факторами, как инфекции или изменения в микробиоте влагалища, которые могут привести к таким состояниям, как бактериальный вагиноз или воспалительные заболевания органов малого таза. Хотя гормональные, анатомические и генетические факторы широко изучались в качестве основных причин бесплодия, в последние годы растет интерес к анализу роли микробиоты влагалища в репродуктивном здоровье женщины [5].

Вагинальная микробиота, у здоровых женщин состоящая преимущественно из видов *Lactobacillus*, необходима для поддержания кислой среды и защиты от колонизации репродуктивного тракта условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) [3]. Сбалансированная вагинальная микробиота помогает предотвратить бактериальный вагиноз, который может нарушить вагинальную микросреду и отрицательно повлиять на фертильность. Гормональный дисбаланс, анатомиче-

ские аномалии и такие состояния, как синдром поликистозных яичников и эндометриоз, сопровождающие бесплодие, не только напрямую влияют на репродуктивное здоровье женщины, но и участвуют в поддержании состава микрофлоры влагалища [3]. Например, гормональные колебания могут изменить состав микробиоты влагалища, способствуя чрезмерному росту анаэробных бактерий и снижению видов *Lactobacillus* spp. Кроме того, изменения вагинальной микробиоты коррелируют с цитологическими изменениями шейки матки, включая наличие инфекций, вызываемых вирусом папилломы человека, которые широко распространены в определенных группах населения и могут влиять на репродуктивное здоровье [6].

Вагинальный микробиом признан важным фактором защиты от различных бактериальных, грибковых и вирусных патогенов. Кроме того, микробиом влагалища играет важную роль в первичной колонизации новорожденных, что оказывает влияние на иммунитет и развитие нервной системы [7].

В последнее время идут исследования, направленные на установление связи между микробиотой желудочно-кишечного тракта и органами репродуктивной системы. Имеются данные о механизмах влияния микрофлоры кишечника на развитие гинекологических заболеваний. Раскрыта роль нарушений влагалищно-кишечного микробиоценоза в развитии эндометриоза и воспалительных заболеваний органов малого таза [8].

Научные исследования подтверждают влияние дисбактериоза кишечника на количественный и качественный состав микрофлоры урогенитального тракта. Увеличение УПМ до 85% и снижения бифидо- и лактобактерий <70% в кишечнике ассоциированы с повышением содержания УПМ в вагинальном биоптате у пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза. Такие облигатные анаэробы, как *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* и прочие, обитающие в основном в желудочно-кишечном тракте, рассматриваются в настоящее время как главные патогены и участники ко-инфицирования,

вызывающие инфекционно-воспалительные процессы в репродуктивных органах женщин [9].

Исследования демонстрируют связь между микроорганизмами и снижением вероятности успешной имплантации и наступления беременности. Присутствие определенных бактерий и продуктов их жизнедеятельности может препятствовать эффективной имплантации эмбриона в матку, тем самым снижая вероятность наступления беременности [10].

Однако данных по влиянию комплексного дисбиоза на исход ЭКО как метода решения проблемы бесплодия в настоящее время недостаточно.

С учетом вышеизложенного цель настоящей работы – оценить влияние состояния комплексного дисбиоза влагалища и кишечника на исход ЭКО на модели лабораторных животных.

Материалы и методы

В экспериментальной работе использовали крыс линии WISTAR обоего пола в возрасте 3 мес. и массой 290 ± 20 г: 12 самок и 2 самца. Самок разделили на 2 группы по 6 особей в каждой: 1-я группа – контрольная, без состояния комплексного дисбиоза, 2-я группа – экспериментальная, с состоянием комплексного дисбиоза.

Животные были получены из питомника ООО «СМК СТЕЗАР» (г. Владимир). Все эксперименты были проведены в соответствии с директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России №708н от 23.08.2010. Проведение эксперимента одобрено локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России (протокол №16/2022 от 24 октября 2022 г.).

Для точности проведения эксперимента с целью исключения мужского фактора бесплодия у самцов проводили отбор особей с одинаковой средней концентрацией сперматозоидов в эякуляте. Для получения эякулята использовали «Электростимулятор ректальный для получения эякулята у животных» [11]. Подсчет средней концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята проводили при помощи цифрового микроскопа Levenhuk D90LLCD (Китай).

Для создания модели дисбиоза использовали антибиотик цефтриаксон (ПАО «Красфарма», Россия). Для подбора дозы препарата пересчитывали максимальную дозу антибиотика, применяемую у человека, на животное, с учетом поверхности и массы тела животного, а также разницы межвидового метаболизма [12].

Цефтриаксон в объеме 200 мкл, содержащем 100 мг препарата, вводили самкам крыс туберкулиновым шприцом внутримышечно в течение 10 дней. Флакон с цефтриаксоном перед применением разводили в 2 мл 2,0%-го лидокаина, получая содержание в 2 мл 1 г препарата или в 100 мкл 50 мг препарата.

Состав микрофлоры влагалища и кишечника крыс определяли до и на 3-й день после окончания введения цефтриаксона. Биологический материал помещали в пробирки с транспортной средой Эймса (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия) и немедленно доставляли на исследование в централизован-

ную клинко-диагностическую лабораторию КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», г. Киров. Для выделения чистых культур использовали питательные среды (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия). Микробиологическую идентификацию выделенных чистых культур проводили на масс-спектрометре Vitek MS (BioMerieux, Франция).

Для выделения ооцит-кумулясных комплексов использовали гормональную стимуляцию овуляции препаратами Фоллимаг (гонадотропин сыворотки жеребых кобыл, АО «Мосагроген», Россия) и Гонадотропин хорионический (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия). Концентрацию препаратов рассчитывали в соответствии с инструкциями к препаратам, весом животных и уровнем видового метаболизма. Гормональной стимуляции подвергали животных в обеих группах: контрольной и экспериментальной. В экспериментальной группе гормональную стимуляцию овуляции индуцировали на следующий день после завершения введения цефтриаксона.

Результаты исследования

На первом этапе работы оценили влияние состояния комплексного дисбиоза на состав микрофлоры влагалища и кишечника самок крыс линии WISTAR (рис. 1). Забор материала для определения микрофлоры влагалища и кишечника крыс проводили до и на 3-й день после окончания введения цефтриаксона.

Результаты оценки динамики содержания основных представителей микрофлоры влагалища и кишечника у крыс до и после создания состояния дисбиоза представлены в табл. 1.

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что на фоне введения 100 мг цефтриаксона внутримышечно в течение 10 дней произошло снижение количества основных представителей микрофлоры влагалища (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp.), за счет фармакокинетической активности цефтриаксона снизилось количество УПМ *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Morganella morganii*, *Escherichia coli*; во влагалище были выделены и идентифицированы представители рода *Candida* spp. в количестве 3,65 (3,30; 3,93) lg КОЕ/тампон, при их отсутствии до назначения антимикробного препарата. Наблюдалась ана-



Рис. 1. Взятие материала из влагалища у самок крыс линии WISTAR.

Fig. 1. Taking material from the vagina of female WISTAR rats.

Таблица 1. Динамика содержания основных представителей микробиоты влагалища и кишечника до и после введения цефтриаксона
 Table 1. Dynamics of the content of the main representatives of the vaginal and intestinal microbiota before and after the administration of ceftriaxone

Представители микробиоты / Microbiota representatives	Среднее значение количества микроорганизмов (Me (25–75%), выделенных / Mean microbial count (Me (25–75%) isolated			
	из биологического материала влагалища крыс (n = 6), lg КОЕ/тампон / from rat vaginal biological material (n = 6), lg CFU/swab		из биологического материала кишечника (фекалий) крыс (n = 6), lg КОЕ/г / from rat intestinal (fecal) biological material (n = 6), /lg CFU/g	
	до введения цефтриаксона / before ceftriaxone administration	после введения цефтриаксона / after ceftriaxone administration	до введения цефтриаксона / before ceftriaxone administration	после введения цефтриаксона / after ceftriaxone administration
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,54 (5,23; 5,79)	4,00 (2,48; 4,48)	6,7 (6,57; 6,85)	3,70 (2,25; 4,53)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	4,54 (4,30; 4,74)	3,30 (2,25; 3,53)	7,00 (6,93; 7,00)	5,00 (4,67; 5,51)
<i>Enterococcus</i> spp.	4,27 (3,76; 4,87)	3,54 (3,23; 3,72)	4,70 (3,83; 4,87)	3,49 (3,30; 3,70)
<i>Staphylococcus</i> spp.	4,54 (4,30; 4,74)	3,30 (2,25; 3,53)	2,0 (1,63; 2,30)	0
<i>Streptococcus</i> spp.	3,93 (3,70; 4,15)	2,74 (2,57; 2,85)	Н	Н
<i>Morganella morganii</i>	4,74 (4,30; 4,86)	0	Н	Н
<i>Escherichia coli</i>	4,77 (4,43; 4,86)	2,48 (1,50; 2,70)	7,78 (6,99; 7,93)	3,41 (3,30; 3,58)
<i>Escherichia coli</i> лактозонегативная	Н	Н	0	1,90 (1,52; 2,30)
<i>Haemophilus</i> spp.	2,30 (1,96; 2,51)	0	Н	Н
<i>Candida</i> spp.	0	3,65 (3,30; 3,93)	0	5,78 (5,21; 5,92)

логичная картина достоверного снижения более чем на lg КОЕ/г ($p < 0,05$) основных представителей микрофлоры кишечника (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli*, *Enterococcus* spp.). Отсутствовал рост УПМ *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.; также при сформированном состоянии дисбиоза было продемонстрировано появление *E. coli* лактозонегативной в количестве 1,90 (1,52; 2,30) и представителей рода *Candida* spp. в количестве 5,78 (5,21; 5,92) в кишечнике.

Кроме наличия показателей достоверного снижения представителей микрофлоры влагалища и кишечника, о формировании комплексного дисбиоза также свидетельствовали клинические проявления, а именно нарушение стула у животных и снижение массы тела на фоне введения цефтриаксона. В исследуемой группе 60% животных имели кашицеобразный стул, у 40% стул был жидкий.

На фоне созданного состояния комплексного дисбиоза проводили оценку репродуктивной способности крыс линии WISTAR двумя способами: исследуя влияние состояния дисбиоза на овариальный резерв животных и на их репродуктивный потенциал.



Рис. 2. Внешний вид извлеченных яичников и маточных труб у самок крыс WISTAR.
 Fig. 2. Appearance of extracted ovaries and fallopian tubes in WISTAR rats.

Таблица 2. Сравнительная оценка количества ооцитов, выделенных у крыс в контрольной и экспериментальной группах
 Table 2. Comparative evaluation of the number of oocytes isolated from rats in the control and experimental groups

№	Группа / Group	Количество ооцит-кумулюсных комплексов / Number of oocyte-cumulus complexes	Среднее количество клеток / Mean cell count
1	Контрольная (животные без дисбиоза), n = 3 / Control (non-dysbiotic animals), n = 3	24, 23, 26	24,3
2	Экспериментальная (животные с дисбиозом), n = 3 / Experimental (dysbiosis animals), n = 3	22, 20, 19	20,3

Всем самкам в контрольной и экспериментальной группах проводили гормональную стимуляцию суперовуляции препаратами Фоллимаг и Гонадотропин хорионический. Препараты, согласно рассчитанным дозам, разводили стерильной водой для инъекций. Далее животным внутрибрюшинно вводили 90 МЕ препарата Фоллимаг в объеме 0,18 мл и размещали в отдельные клетки со стандартными условиями пребывания, едой и водой. Через 48 ч после введения первого препарата внутрибрюшинно вводили 90 МЕ препарата Гонадотропин хорионический в таком же объеме. По истечении 24 ч после введения последнего препарата 3 самки из каждой исследуемой группы были подвергнуты эвтаназии при помощи медицинского эфира с последующим извлечением яичников и маточных труб (рис. 2).

Далее была проведена сравнительная оценка количества ооцитов, выделенных у крыс в контрольной и экспериментальной группах (табл. 2).

Согласно полученным данным, в экспериментальной группе животных с созданной моделью комплексного дис-

Таблица 3. Количественные показатели влияния комплексного дисбиоза на репродуктивную функцию
 Table 3. Quantitative indicators of the effect of complex dysbiosis on reproductive function

Группа / Group	Количество потомства / Number of offspring	Вес при рождении, г / Birth weight, g	Вес в динамике через месяц, г / Monthly weight, g
Контрольная (особи без дисбиоза), n = 3 / Control (non-dysbiotic), n = 3	17; 14; 16 X _{ср} = 15,7	7,0; 8,1; 6,8 X _{ср} = 7,3	60,1; 52,0; 48,5 X _{ср} = 53,5
Экспериментальная (особи с дисбиозом), n = 3 / Experimental (dysbiotic), n = 3	10; 15; 12 X _{ср} = 12,3	7,3; 6,6; 6,3 X _{ср} = 6,7	47,5; 49,1; 52,7 X _{ср} = 47,8

биоза среднее количество выделенных ооцит-кумулюсных комплексов было в 1,2 раза меньше в сравнении с контрольной группой.

В ходе оценки морфологии ооцитов в контрольной и экспериментальной группах не было выявлено существенных различий качественных характеристик половых клеток.

Из полученных данных следует, что изменения микрофлоры влагалища крыс оказывают существенное влияние на количественные характеристики половых клеток животных, что подтверждается снижением количества полученных ооцит-кумулюсных комплексов у животных с комплексным дисбиозом влагалища и кишечника в сравнении с контрольной группой.

Для оценки влияния комплексного дисбиоза на репродуктивный потенциал использовали 6 самок крыс линии WISTAR: животные с нормальной микрофлорой влагалища (контрольная группа) и с комплексным дисбиозом, созданным под действием цефтриаксона (экспериментальная группа).

Все самки крыс были спарены с половозрелыми самцами со средней концентрацией сперматозоидов $8,82 \pm 0,2$ млн клеток в 1 мл эякулята. После спаривания вплоть до родов самок содержали отдельно друг от друга в стандартных условиях при температуре 19–25°C и относительной влажности воздуха 30–70%. Далее после родов проводили оценку состояния потомства (табл. 3). Количественные показатели влияния комплексного дисбиоза на репродуктивную функцию представлены в табл. 3.

Из данных, представленных в табл. 2, установлено, что в экспериментальной группе количество потомства было в 1,3 раза меньше по сравнению с контрольной группой. При оценке веса установлены незначимые различия в контрольной и экспериментальной группах у потомства при рождении и в динамике через месяц.

Обсуждение

В настоящее время, несмотря на активное изучение роли микробиома влагалища в репродукции и вспомогательных репродуктивных технологиях, многие вопросы до сих пор остаются без ответа [13]. Имеются отдельные работы, подтверждающие роль микробиоты кишечника в репродуктивном потенциале женщины. Однако данные по комплексному влиянию дисбиоза кишечника и влагалища на исход ЭКО практически отсутствуют, что объясняет актуальность изучения данного вопроса.

В ходе работы проанализировали динамику изменения микрофлоры влагалища и кишечника самок крыс линии WISTAR на фоне состояния комплексного дисбиоза. В результате введения Цефтриаксона произошло значимое

изменение состояния микробиоты влагалища и кишечника животных, а именно медиана количества *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. уменьшилась в 1,4–1,8 раза. Полученные данные продемонстрировали, что на фоне индуцированного состояния комплексного дисбиоза достоверно изменилось содержание выделенных УПМ: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *M. morgani*, *E. coli*, *Haemophilus* spp.

На фоне комплексного дисбиоза недостоверно изменилось и содержание выделенных УПМ. Динамика снижения количества основных представителей микробиоты с формированием комплексного дисбиоза в биотопах влагалища и кишечника согласуется с данными, представленными в работе [14].

Исследование взаимосвязи дисбиоза влагалища и кишечника животных с фертильностью проводили путем оценки овариального резерва и репродуктивного потенциала самок крыс линии WISTAR.

В результате было установлено, что состояние дисбиоза оказывает существенное влияние на количество получаемых ооцит-кумулюсных комплексов: среднее количество полученных половых клеток в контрольной группе достигало 24,3, что в 1,2 раза больше в сравнении с экспериментальной группой. Касательно морфологической оценки ооцитов в контрольной и экспериментальной группах не было выявлено существенных различий качественных характеристик половых клеток. Полученные данные коррелируют с уже имеющимися данными других авторов, утверждающих, что нарушение микробиоты влияет не только на количественный составляющую оогенеза, но и на сам процесс оплодотворения ооцитов [14].

В ходе работы также было установлено, что нарушения микробиоты влагалища и кишечника в комплексе способны влиять на репродуктивный потенциал животных посредством снижения количества потомства. Так, в ходе исследования было выявлено, что у самок крыс с дисбиозом количество потомства в 1,3 раза меньше в сравнении с контрольной группой животных. При этом следует отметить, что различия в весе потомства при рождении и в динамике через месяц были незначительными. Полученные данные продемонстрировали согласованность с работами других авторов [15].

В ходе работы также был проведен анализ статистической закономерности между изменением количества микроорганизмов на фоне состояния комплексного дисбиоза с овариальной и репродуктивной способностями животных. В табл. 4 представлена оценка согласованности между разницей количества представителей микробиоты влагалища до и после введения цефтриаксона, количеством ооцитов и потомства у животных в экспериментальной группе.

Таблица 4. Оценка статистической согласованности между разницей количества представителей микробиоты влагалища до и после введения цефтриаксона, количеством ооцитов и потомства у животных в экспериментальной группе
Table 4. Evaluation of statistical consistency between the difference in the number of vaginal microbiota representatives before and after ceftriaxone administration, the number of oocytes and offspring in animals in the experimental group

Представители микробиоты / <i>Microbiota representatives</i>	Согласованность (<i>p</i>) между разницей микроорганизмов до и после введения цефтриаксона с / <i>Concordance (p) between microbial difference before and after ceftriaxone administration with</i>	
	количеством ооцитов / <i>oocyte count</i>	количеством потомства / <i>the number of offspring</i>
<i>Lactobacillus</i> spp.	0,124	0,463
<i>Bifidobacterium</i> spp.	0,143	0,319
<i>Enterococcus</i> spp.	0,216	0,156
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,143	0,024
<i>Streptococcus</i> spp.	0,210	0,238
<i>Morganella morganii</i>	0,084	0,072
<i>Escherichia coli</i>	-0,190	-0,180
<i>Haemophilus</i> spp.	-0,419	-0,563
<i>Candida</i> spp.	-0,578	-0,482

r – ранговый коэффициент корреляции Спирмена; значения, выделенные жирным, имеют определенный уровень согласованности.
r – Spearman's rank correlation coefficient; values in bold have a certain level of consistency.

Таблица 5. Оценка статистической согласованности между разницей количества представителей микробиоты кишечника до и после введения цефтриаксона, количеством ооцитов и потомства у животных в экспериментальной группе
Table 5. Evaluation of statistical consistency between the difference in the number of representatives of the intestinal microbiota before and after ceftriaxone administration, the number of oocytes and offspring in animals in the experimental group

Представители микробиоты / <i>Microbiota representatives</i>	Согласованность (<i>p</i>) между разницей микроорганизмов до и после введения цефтриаксона с / <i>Concordance (p) between microbial difference before and after ceftriaxone administration with</i>	
	количеством ооцитов / <i>oocyte count</i>	количеством потомства / <i>the number of offspring</i>
<i>Lactobacillus</i> spp.	0,155	0,399
<i>Bifidobacterium</i> spp.	0,299	0,695
<i>Enterococcus</i> spp.	0,024	-0,429
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,264	0,103
<i>Streptococcus</i> spp.	не обнаружен	не обнаружен
<i>Morganella morganii</i>	не обнаружен	не обнаружен
<i>Escherichia coli</i>	-0,381	-0,833
<i>Haemophilus</i> spp.	не обнаружен	не обнаружен
<i>Candida</i> spp.	-0,524	-0,429
<i>Escherichia</i> лактозонегативная	-0,578	-0,482

r – ранговый коэффициент корреляции Спирмена; значения, выделенные жирным, имеют определенный уровень согласованности.
r – Spearman's rank correlation coefficient; values in bold have a certain level of consistency.

Согласно данным, представленным в табл. 4, наблюдается незначимая прямая согласованность между количеством представителей *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. и количеством потомства в экспериментальной группе животных. Полученные результаты указывают на то, что при увеличении количества представителей *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. будет получено большее количество потомства у животных с дисбиозом и наоборот – при снижении количества потомства может быть меньше.

Обратная незначимая согласованность была установлена между количеством микроорганизмов *Haemophilus* spp., *Candida* spp. и количеством ооцитов и потомства. Так, повышение концентрации вышеуказанных микроорганизмов во влагалище приводит к снижению количества потомства и уменьшению числа ооцитов, формирующихся в яичниках. Напротив, снижение концентрации данных микроорганизмов приводит к увеличению как количества ооцитов, так и потомства.

Аналогичным образом была проведена оценка согласованности между разницей количества представителей микробиоты кишечника до и после введения цефтриаксона, количеством ооцитов и потомства у животных в экспериментальной группе.

Согласно результатам, представленным в табл. 5, установлено, что между количеством представителей *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. и количеством потомства в экспериментальной группе животных наблюдается незначимая прямая согласованность. Это указывает на то, что с увеличением количества представителей *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. будет получено большее количество потомства у животных.

Между количеством микроорганизмов *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Candida* spp и *Escherichia* лактозонегативная была установлена обратная незначимая согласованность. Это указывает на то, что увеличение количества содержания данных микроорганизмов в кишечнике приводит к снижению количества ооцитов и уменьшению количества потомства.

Полученные данные ранее были продемонстрированы авторами, которые в своем ретроспективном исследовании показали, как контаминация ооцитов и эмбрионов в циклах ЭКО с высокой вероятностью приводит к их дегенерации, снижению частоты оплодотворения и образования blastocyst. Так, авторы определили, что контаминация такими микроорганизмами, как *E. coli*, *Enterococcus faecalis* и *Klebsiella pneumoniae*, значительно снижает частоту оплодотворения, сказывается на скорости дробления зигот, а также увеличивает риск выкидышей на ранних стадиях, а загрязнение *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus mitis* и *Proteus mirabilis* значительно снижает частоту формирования качественных blastocyst [16, 17].

Заключение

Любое нарушение баланса микробиома человека может влиять на работу организма, изменять его функцию, вызывать инфекции и другие заболевания.

По результатам работы на лабораторной модели животных было установлено, что состояние комплексного дисбиоза влияет на овариальный резерв посредством снижения

количества ооцитов. Кроме того, нарушение микрофлоры также оказывает влияние на репродуктивный потенциал, которое демонстрируется уменьшением доли имплантированных эмбрионов.

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали важность мониторинга состояния микробиоты не только отдельно взятого биотопа, но и комплексного дисбиоза влагалища и кишечника для лучшего понимания формирующихся процессов и основных механизмов патогенеза репродуктивных изменений на фоне дисбиотических состояний для последующей разработки персонализированных стратегий в борьбе с бесплодием.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Литература

1. ВОЗ: бесплодием страдает каждый шестой человек в мире [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility> (дата обращения: 15.02.2026).
2. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
3. ESHRE Capri Workshop Group. A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time. Hum Reprod. 2017 Aug 1;32(8):1556-1559. DOI: 10.1093/humrep/dex214
4. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018 Dec;62:2-10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
5. Bernabeu A, Lledo B, Díaz MC, Lozano FM, Ruiz V, Fuentes A, et al. Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment. J Assist Reprod Genet. 2019 Oct;36(10):2111-2119. DOI: 10.1007/s10815-019-01564-0
6. García-Velasco JA, Menabrito M, Catalán IB. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. Reprod Biomed Online. 2017 Jul;35(1):103-112. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.04.005
7. Jeong S. Factors influencing development of the infant microbiota: from prenatal period to early infancy. Clin Exp Pediatr. 2022 Sep;65(9):439-447. DOI: 10.3345/cep.2021.00955
8. Купина АД, Петров ЮА, Оздоева ИМ. Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. Доктор.Ру. 2021;20(1):73-77. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77

9. Турсунова НБ, Лебедева ОП, Алтухова ОБ, Нагорный АВ. Современный взгляд на роль микробиома женского репродуктивного тракта в исходах ЭКО. Гинекология и репродукция. 2023;17(4):512-525. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.433
10. Pelzer ES, Allan JA, Theodoropoulos C, Ross T, Beagley KW, Knox CL. Hormone-dependent bacterial growth, persistence and biofilm formation – a pilot study investigating human follicular fluid collected during IVF cycles. PLoS One. 2012;7(12):e49965. DOI: 10.1371/journal.pone.0049965
11. Патент на полезную модель №230453 U1 Российская Федерация, МПК А61D 19/00. Электростимулятор ректальный для эякуляции у животных: №2024119277: заявл. 10.07.2024: опубл. 04.12.2024. Богачева НВ, Богачев НН, Дунаева ЕБ, Хасаншина ЗР, Козвонин ВА; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России.
12. Патент №2844630 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/545, А61Р 43/00, G09В 23/28. Способ расчета дозы цефтриаксона для разработки модели комплексного дисбиоза на крысах линии WESTAR: заявл. 22.07.2024: опубл. 04.08.2025. Богачева НВ, Хасаншина ЗР, Смертина МЛ, Дунаева ЕБ, Скочилова ВИ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России.
13. Zhao F, Hu X, Ying C. Advances in Research on the Relationship between Vaginal Microbiota and Adverse Pregnancy Outcomes and Gynecological Diseases. Microorganisms. 2023 Apr 11;11(4):991. DOI: 10.3390/microorganisms11040991
14. Николаева АВ, Козлова АА, Баранов ИИ, Припутневич ТВ. Современные представления о взаимосвязи кишечной и вагинальной микробиот. Акушерство и гинекология. 2021;9:5-11. DOI: 10.18565/aig.2021.9.5-11
15. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. BMJ. 1999;319(7204):220-223.
16. He Y, Mao Y, Chen Y, Tang L, Hou H, Sun C, et al. Effects of Embryo Microbial Contamination on ART and Neonatal Outcomes. Infect Drug Resist. 2024 Sep 23;17:4137-4148. DOI: 10.2147/IDR.S478594
17. Singh S, Nair N, More A, Vishwakarma N, Kalbande A. Microbiological contamination in IVF laboratories: A narrative review. Asian Pacific Journal of Reproduction. 2025;14(1):7-12. DOI: 10.4103/apjr.apjr_168_24

References

1. WHO: One in six people worldwide suffers from infertility [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility> (accessed 15.02.2026). (In Russian).
2. Federal Law of 21.11.2011 No 323-F3 (as amended by 26.03.2022) "On the Basics of Health Protection of Citizens in the Russian Federation". (In Russian).
3. ESHRE Capri Workshop Group. A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time. Hum Reprod. 2017 Aug 1;32(8):1556-1559. DOI: 10.1093/humrep/dex214
4. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018 Dec;62:2-10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
5. Bernabeu A, Lledo B, Díaz MC, Lozano FM, Ruiz V, Fuentes A, et al. Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment. J Assist Reprod Genet. 2019 Oct;36(10):2111-2119. DOI: 10.1007/s10815-019-01564-0
6. García-Velasco JA, Menabrito M, Catalán IB. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. Reprod Biomed Online. 2017 Jul;35(1):103-112. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.04.005
7. Jeong S. Factors influencing development of the infant microbiota: from prenatal period to early infancy. Clin Exp Pediatr. 2022 Sep;65(9):439-447. DOI: 10.3345/cep.2021.00955

8. Kupina AD, Petrov YuA, Ozdoeva IM. Enteric and vaginal microbiocenosis and implications for female reproductive health. Doctor.Ru. 2021;20(1):73-77. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77 (In Russian).
9. Tursunova NB, Lebedeva OP, Altukhova OB, Nagorny AV. An updated view on the role of the female reproductive tract microbiome in IVF outcomes. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2023;17(4):512-525. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.433 (In Russian).
10. Pelzer ES, Allan JA, Theodoropoulos C, Ross T, Beagley KW, Knox CL. Hormone-dependent bacterial growth, persistence and biofilm formation – a pilot study investigating human follicular fluid collected during IVF cycles. PLoS One. 2012;7(12):e49965. DOI: 10.1371/journal.pone.0049965
11. Patent for Utility Model No. 230453 U1 Russian Federation, IPC A61D 19/00. Rectal electrical stimulator for ejaculation in animals: No 2024119277: declared 10.07.2024: published 04.12.2024. Bogacheva NV, Bogachev NN, Dunaeva EB, Khasanshina ZR, Kozvonin VA; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russian).
12. Patent No. 2844630 C1 Russian Federation, IPC A61K 31/545, A61P 43/00, G09B 23/28. Method for calculating the dose of ceftriaxone for the development of a complex dysbiosis model in WESTAR rats: 22.07.2024: publ. 04.08.2025. Bogacheva NV, Khasanshina ZR, Smertina ML, Dunaeva EB, Skochilova VI; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russian).
13. Zhao F, Hu X, Ying C. Advances in Research on the Relationship between Vaginal Microbiota and Adverse Pregnancy Outcomes and Gynecological Diseases. Microorganisms. 2023 Apr 11;11(4):991. DOI: 10.3390/microorganisms11040991
14. Nikolaeva AV, Kozlova AA, Baranov II, Priputnevich TV. Modern ideas about the relationship between the intestinal and vaginal microbiota. Obstetrics and Gynecology. 2021;9:5-11. DOI: 10.18565/aig.2021.9.5-11 (In Russian).
15. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. BMJ. 1999;319(7204):220-223.
16. He Y, Mao Y, Chen Y, Tang L, Hou H, Sun C, et al. Effects of Embryo Microbial Contamination on ART and Neonatal Outcomes. Infect Drug Resist. 2024 Sep 23;17:4137-4148. DOI: 10.2147/IDR.S478594
17. Singh S, Nair N, More A, Vishwakarma N, Kalbande A. Microbiological contamination in IVF laboratories: A narrative review. Asian Pacific Journal of Reproduction. 2025;14(1):7-12. DOI: 10.4103/apjr.apjr_168_24

Информация о соавторе:

Богачёва Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России
ORCID: 0000-0002-7021-6232

Information about co-author:

Natalya V. Bogacheva, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Microbiology, Kirov State Medical University
ORCID: 0000-0002-7021-6232

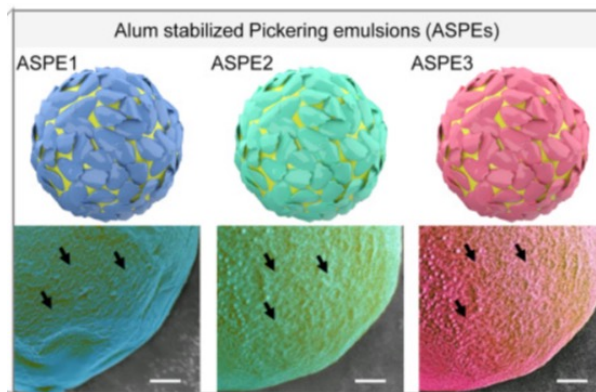
НОВОСТИ НАУКИ

Оптимизация иммунотерапии путем настройки механических свойств одобренных адьювантов

Традиционные адьюванты вакцин в основном опираются на молекулярное связывание и биохимическую стимуляцию для активации иммунных ответов, что часто приводит к ограниченной эффективности у пожилых или низкокочувствительных популяций.

Исследовательская группа из Института технологической инженерии (IPE) Китайской академии наук показала, что перепроектирование алюминиевых адьювантов в деформируемый трехмерный механический интерфейс может значительно повысить активацию иммунитета.

Одним из ключевых вызовов в иммунотерапии является усиление иммунных реакций без введения новых молекулярных компонентов, которые могут вызвать регуляторные препятствия. Хотя размер, форма и состав одобренных адьювантов были оптимизированы, их механические свойства остаются недостаточно изученными. В данной работе были переосмыслены одобренные алюминиевые адьюванты (алюм) путем создания алюмостабилизированных эмульсий Пикеринга (ASPEs), чтобы синергизировать механические (PIEZO1) и биохимические (TLR4) сигналы. ASPE, с оптимальной жесткостью межфазного алюминия, способствуют увеличению площади контакта с дендритными клетками (ДК) во время эндоцитоза, передавая локальное напряжение, которое активирует PIEZO1-опосредованную сигнализацию кальций/митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК). Это усиливает кросс-презентацию антигенов и Th1-иммунитет. Совместное внесение агониста TLR4 (монофосфорилированный липид A [MPLA]) дополнительно повысило иммуногенность вакцины против вируса ветряной оспы среди старых мышей, превзойдя alum+MPLA (AS04). В терапии ДК, нагруженных антигеном и комбинированной с блокадой PD-1, ДК, обработанные ASPE-M, достигли 2,11-кратного повышения подавления опухоли по сравнению с клиническими подходами на основе лизата опухоли-M. Эти выводы демонстрируют, как настройку межфазных механических свойств одобренных материалов можно использовать для разблокирования механоиммунотерапии с трансляционным потенциалом.



Ming Y, et al.

Drilling dendritic cell activation: Engineering interfacial mechano-biochemical cues for enhanced immunotherapy. Cell Biomaterials 2, 100281 (2026).