



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-239-7-108-116>

Микробиота кишечника: потенциальные подходы к профилактике гипергомоцистеинемии при беременности

Бочковский С.К., Милютина Ю.П., Арутюнян А.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», (Менделеевская линия, д.3, Санкт-Петербург, 199034, Россия)

Для цитирования: Бочковский С.К., Милютина Ю.П., Арутюнян А.В. Микробиота кишечника: потенциальные подходы к профилактике гипергомоцистеинемии при беременности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(7): 108–116 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-108-116

✉ Для переписки:
**Бочковский
Сергей
Константинович**
 Serega86bochkovsky@gmail.com
Милютина Юлия Павловна,
Арутюнян Александр Вартанович,
 Главный научный сотрудник лаборатории биохимии репродукции и медико-экологических проблем

Резюме

Гипергомоцистеинемия является распространенным акушерским осложнением. В настоящее время особый интерес исследователей вызывает взаимосвязь уровня гомоцистеина и состав микробиоты кишечника. Роль микробиоты кишечника на сегодняшний день изучается во многих физиологических и биохимических процессах в организме человека, в том числе при патологии. В контексте обмена метионина микробиота может участвовать в регуляции реакций метионинового цикла, а также в метаболизме и всасывании витаминов. Патологическая микробиота, возникающая при гипергомоцистеинемии, может способствовать развитию состояний, которые представляют угрозу беременности. Взаимозависимость микробиоты кишечника, гипергомоцистеинемии и сопутствующих акушерских осложнений имеет важное значение для диагностики и лечения этих заболеваний и вызывает интерес научного сообщества.

EDN: KMRQXW



Ключевые слова: микробиота; гипергомоцистеинемия; фолиевая кислота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: поддержано грантом РНФ, проект № 22-15-00393-П

Gut microbiota: potential approaches to the treatment of hyperhomocysteinemia during pregnancy

S.K. Bochkovsky, Yu.P. Milyutina, A.V. Arutyunyan

Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after D.O. Ott, (3, Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russia)

For citation: Bochkovsky S.K., Milyutina Yu.P., Arutyunyan A.V. Gut microbiota: potential approaches to the treatment of hyperhomocysteinemia during pregnancy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(7): 108–116. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-108-116

✉ Corresponding author:
**Sergey K.
Bochkovsky**
 Serega86bochkovsky@gmail.com
Yulia P. Milyutina, Senior Researcher, Laboratory of Biochemistry of Reproduction and Medical and Environmental Problems;
ORCID: 0000-0003-1951-8312
Aleksandr V. Arutyunyan, Laboratory of Biochemistry of Reproduction and Medical and Environmental Problems;
ORCID: 0000-0002-0608-9427

Summary

Hyperhomocysteinemia is a common obstetric complication. Currently, the relationship between homocysteine levels and the composition of the intestinal microbiota is of particular interest to researchers. The role of intestinal microbiota is currently being studied in many physiological and biochemical processes in the human body, including pathology. In the context of methionine metabolism, microbiota can participate in the regulation of methionine cycle reactions, as well as in the metabolism and absorption of vitamins. Pathological microbiota that occurs with hyperhomocysteinemia can contribute to the development of conditions that pose a threat to pregnancy. The interdependence of intestinal microbiota, hyperhomocysteinemia and concomitant obstetric complications is important for the diagnosis and treatment of these diseases and is of interest to the scientific community.

Keywords: microbiota; hyperhomocysteinemia; folic acid

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding: supported by a grant from the Russian Science Foundation, project No. 22-15-00393-P

Введение

Патологическое состояние гипергомоцистеинемия (ГГЦ) ассоциировано с повышенным уровнем гомоцистеина (ГЦ) в крови [1]. В норме ГЦ с относительно высокой скоростью метаболизируется через два ключевых пути: ретемилирование, зависящее от витаминов В₉ (фолатов), В₁₂ и транс-сульфурацию, кофактором которого выступает витамин В₆ [2]. При дефиците витаминов группы В, генетических заболеваниях (полиморфизм метилтетрагидрофолатредуктазы), или избыточном поступлении метионина происходит накопление ГЦ [3]. ГГЦ изучена в контексте патологий сердечно-сосудистой системы [4], хронических заболеваний почек [5], нейродегенеративных процессов [6], патологий пренатального периода [7, 8] и других заболеваниях [9, 10, 11].

Особенно важен контроль уровня ГЦ и фолатного статуса при беременности. Для лечения ГГЦ и профилактики дефектов нервной трубы плода общепринятой практикой является назначение фолиевой кислоты (ФК) или фортификация продуктов питания. Однако, активным соединением, выполняющим необходимые функции, является 5-метилтетрагидрофолат, который образуется из ФК в результате нескольких последовательных реакций. Высокие дозы ФК приводят к накоплению неметаболизированной ФК, что может представлять опасность для здоровья при маскировке мегалобластной анемии, вызванной дефицитом В₁₂, а также при сниженной печёночной трансформации ФК [12]. Кроме того, такой подход не всегда позволяет корректировать уровень ГЦ. Возникающая в связи с этим проблема указывает на необходимость поиска альтернативных

методов, а имеющиеся на данный момент научно-практические знания представляют основание для более комплексного рассмотрения существующих подходов и поиска новых стратегий коррекции ГГЦ и ассоциированных с ней акушерских осложнений.

В последние годы накапливаются новые данные о том, что микробиота кишечника играет значительную роль в регуляции метаболизма ГЦ [13]. Кишечные бактерии не только синтезируют витамины группы В (В₆, В₉, В₁₂) [14], но и модулируют всасывание нутриентов, влияют на воспалительные процессы и выработку метаболитов, например, короткоцепочных жирных кислот и сероводорода [15, 16], которые могут опосредованно воздействовать на метиониновый цикл. При этом состав микробиоты может существенно различаться в зависимости от типа и тяжести ГГЦ [17, 18].

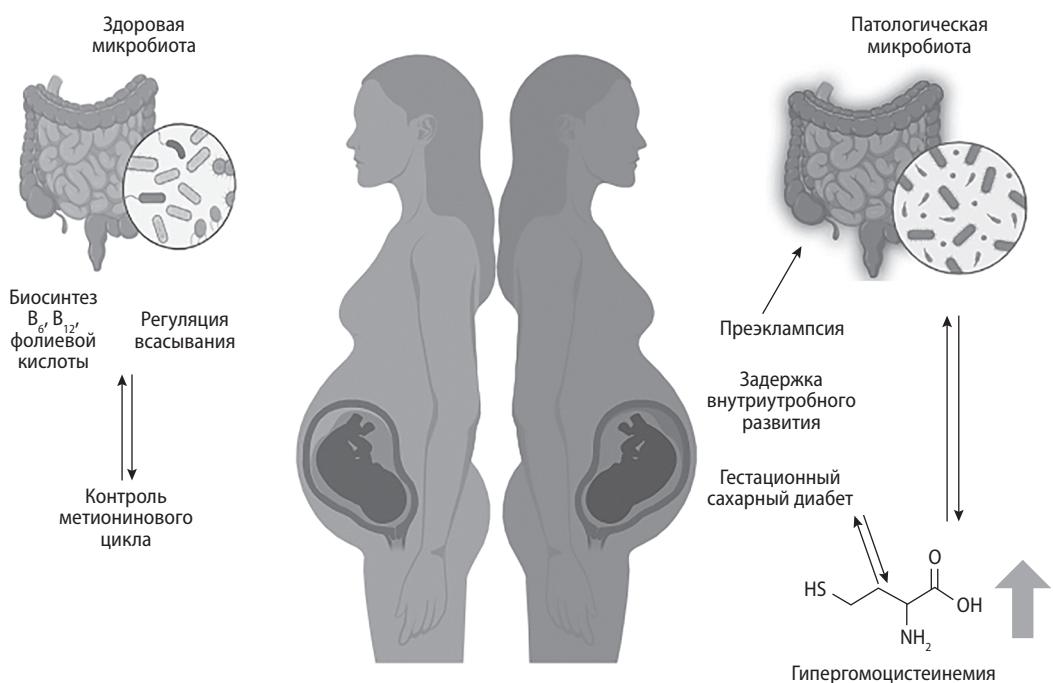
Цель данной обзорной статьи – провести анализ взаимосвязи микробиоты кишечника, уровня ФК и ГГЦ, в том числе пренатальной. Поиск взаимосвязи в регуляции уровня ГЦ, ФК и микробиоты кишечника в накопленных на сегодняшний день исследованиях может привести к новым персонализированным подходам к коррекции ГГЦ, включая применение пробиотиков, пребиотиков и диетических стратегий, нацеленных на восстановление микробного баланса, который будет способствовать снижению уровня ГЦ. Сравнение изменений микробиоты кишечника матери при ГГЦ и других акушерских патологиях также важно для выяснения их причинно-следственных связей, что в свою очередь окажется полезным для выбора стратегии лечения.

Микробиота, связанная с синтезом витаминов группы В

Традиционно ГГЦ связывают с биохимическими или генетическими факторами. В последние годы получены новые данные о том, что развитие ГГЦ может быть связано с микробиотой [19]. Известно, что клетки человека не могут

вырабатывать большинство витаминов группы В, которые преимущественно поступают с пищей. Наряду с этим, часть из них синтезируется кишечной микробиотой. Имеются данные о том, что в зависимости от количества поступающих

Рисунок 1.
Роль микробиоты
во взаимосвязи ги-
пергомоцистине-
мии и акушерских
осложнений



витаминов состав и соотношение представителей микрофлоры кишечника может изменяться [14, 20, 21]. В частности, витамин B_6 синтезируется *de novo* в кишечнике некоторыми представителями *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Helicobacter* и др. [22]. В ряде моделей показано, что витамин B_6 , вырабатываемый комменсальными бактериями, составляет большую часть витамина B_6 в просвете кишечника [23]. Регуляция метabolизма витамина B_6 способна динамически изменяться при различных условиях. Например, у переполов, устойчивых к атеросклерозу при высококолестериновой диете, наблюдается повышенное количество генов метabolизма витамина B_6 , что может быть связано со снижением *Escherichia* и *Enterobacteriaceae* в двенадцатиперстной кишке [24]. Количество представителей *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia* отрицательно коррелирует с филогенетическим разнообразием генов метаболического пути витамина B_6 у пациентов с шизофренией [25]. У людей с ожирением метаболически активная микробиота более вовлечена в синтез витамина $B(6)$ [26]. Недостаточное поступление B_6 может приводить к снижению разнообразия микробиоты [20]. Кроме того, трансплантация патологической фекальной микробиоты также способна снижать количество продуцируемого витамина B_6 в кишечнике [27]. Эти данные подтверждают взаимозависимость качества микробиоты кишечника и статуса витамина B_6 .

Витамин B_{12} также вырабатывается и потребляется представителями нормальной микрофлоры кишечника [28, 29, 30], но не всегда продуцируемые формы этого витамина проявляют высокую биоактивность [31]. Всасывание B_{12} также зависит от состава и количества микробиоты [32] и в норме здоровая кишечная микробиота у взрослых может поддерживать свою потребность в витамине B_{12} [33]. Установлено, что альфа- и бета-разнообразие

представителей микробиоты изменяется в зависимости от количества B_{12} , поступающего с пищей [21, 34]. Кроме того, витамин B_{12} и качество микробиоты кишечника также взаимозависимы [22, 30, 34, 35]. Продуценты B_{12} играют важную роль в устойчивости организма хозяина к кишечным инфекциям [36]. Однако, высокие уровни концентрации B_{12} в кишечнике могут вызывать дисбактериоз, который способствует колонизации и патогенезу *Citrobacter rodentium* у мышей [37]. Дефицит B_{12} может вызывать избыточный рост микроорганизмов в подвздошной и тонкой кишке, при которой, последующее дополнительное потребление витамина B_{12} , не приводит к коррекции данного дефицита, в связи с избыточным ростом бактерий [38]. Побочные эффекты некоторых лекарств, таких как метотрексат [39] и некоторые патологические причины, включая энтеропатию с потерей белка, нарушение функции печени, поражения подвздошной кишки или хирургическую резекцию [40] также могут приводить к сниженному количеству $B12$ в плазме. Показано, что сниженное количество витамина B_{12} приводит к развитию мегалобластной анемии и неврологических осложнений [41], способствовать ожирению и другим патологиям метаболизма [42]. Тот факт, что ожирение сопряжено с нарушениями состава кишечной микробиоты и метаболической активности, также указывает на возможные нарушения синтеза кобаламина комменсальными микробами при ожирении.

(ФК), являющаяся важным переносчиком метильных групп в организме [43], в количестве до 37% от суточной нормы вырабатывается в кишечнике [22]. Добавление фолатов с пищей способно изменять микробный состав. В модели культуры фекальной супензии *in vitro* при дефиците фолатов показано снижение *Bacteroidetes*, а при дополнительном введении ФК

и 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты обнаружено повышение количества представителей *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Pediococcus*. Кроме того, в зависимости от формы фолата наблюдается различная продукция короткоцепочечных жирных кислот микробиотой кишечника [15]. Показано, что добавление фолатов приводит к увеличению числа *Firmicutes* снижению количества *Bacteroidetes*, что может приводить к подавлению увеличения веса в модели высокожирной диеты у мышей [44, 45]. Снижение количества жира у бройлеров также было показано при добавлении ФК в их рацион. При этом наблюдалось повышение количества *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Dehalobacterium* [46]. Однако, хотя в данных работах и показаны изменения в составе микробиоты кишечника, механизм посредством которого это происходит, остается мало изученным. Эффект снижения отложения жира был установлен при трансплантации фекальной микробиоты от цыплят-бройлеров с диетической добавкой ФК [47]. При добавлении ФК во время беременности крыс в микробиоте кишечника преобладают *Firmicutes* и *Desulfobacterota*, а количество *Bacteroidota* снижается, что может быть связано с наблюдавшимся у потомства мужского пола повышением целостности кишечного барьера и облегчением течения гепатостеатоза [48]. При этом,

чрезмерное поступление ФК и холина в рационе беременных крыс также изменяет микробиоту кишечника и вызывает ожирение у потомства [49], что, возможно, связано с повышением числа *Odoribacter*, *Akkermansia muciniphila* и *Blautia*. Изменение микробиоты при избыточном потреблении ФК особенно актуально в связи с тем, что в клинической практике при беременности применение ФК является обязательным, причем при этом зачастую отсутствует контроль фолатного статуса и оценка количества других витаминов группы В и ГЦ.

Диета с низким содержанием ФК в сочетании с индукцией метотрексатом также приводит к изменению (какой) микробиоты кишечника [50]. У пациентов с первым эпизодом шизофрении без приема лекарств было обнаружено уменьшение относительной распространенности рода *Bifidobacterium* в кишечнике при снижении уровня ФК в сыворотке крови [51]. Метиониновая нагрузка также вызывает изменение разнообразия микробиоты кишечника, что в свою очередь является причиной усугубления ГГЦ. Важно отметить, что причиной, способствующей дальнейшему развитию ГГЦ, может быть уменьшение количества витамин-продуцирующих бактерий, а также последующей продукции ГЦ изменённой микробиотой [18].

Роль микробиоты в регуляции метаболизма метионина

Микробиота кишечника играет важную роль в метаболизме питательных веществ [52, 53, 54], лекарственных соединений [55, 56, 57], ксенобиотиков [58] и других соединений. Микробиота оказывает влияние на метиониновый цикл у *C. elegans* [59], *D. melanogaster* [60, 61]. Кроме того, метаболизм метионина регулируется кишечной микробиотой у людей [62] и влияет на другие метаболические пути, сопряженные с метиониновым циклом [63]. Взаимосвязь кишечной микробиоты и обмена метионина также подтверждается тем, что при воздействии на метиониновый цикл может происходить изменение состава микробиоты и наоборот [18, 64–68].

Взаимное влияние метионина и микробиоты имеет важное значение. Сниженное количество метионина в рационе уменьшает выработку сероводорода фекальной микробиотой и подавляет противоопухолевый иммунитет [69]. Ограниченнное количество метионина также способно снижать проницаемость кишечника, концентрацию липополисахарида бактериального эндотоксина в сыворотке стареющих мышей и умеренно восстанавливать циклические колебания микробиома кишечника [70]. Увеличение ГЦ при метиониновой нагрузке, а также последующее его снижение при введении антибиотиков может происходить без изменения экспрессии генов и активности цистатионин- β -сигнатазы и бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы в печени. При этом в кишечнике показано снижение численности в семействах *Lachnospiraceae* и *Rikenellaceae*, а также повышение количества

Prevotellaceae. Наряду с этим, установлено, что высокие уровни *Erysipelotrichales* (в частности, *Dubosiella newyorkensis* и *Faecalibaculum rodentium*), которые могут продуцировать и секретировать ГЦ [18].

Изменения микробиоты кишечника выявлены при многих заболеваниях, связанных с ГГЦ. Возрастание уровня *Clostridium IV* и *Butyrimonas* наблюдается у пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с повышенным количеством ГЦ в сыворотке крови [71]. У пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями микробиота кишечника в меньшей степени продуцирует тетрагидрофолат и метаболизирует ГЦ [72]. Показано, что *Staphylococcus aureus*, повышая уровень ГЦ в дыхательных путях, приводит к активации внутриклеточного фермента протеинкиназы B (АКТ1) у хозяина и переключению апоптической гибели нейтрофилов на образование внеклеточных сетей (нетоз), а также способствует усилинию воспаления, повреждению тканей и дыхательной недостаточности [73]. Фаги и некоторые представители микробиома долгожителей могут способствовать повышенному преобразованию метионина в ГЦ, сульфата и таурина в сульфид. Более высокий метаболический выход микробного сероводорода у долгожителей может, в свою очередь, поддерживать целостность слизистой оболочки и устойчивость к патобионтам, так установлено, что долгожители имели более разнообразный вирум, включающий ранее неописанные типы вирусов, например, связанные с *Clostridia* [74].

Микробиота, связанная с воспалением и нарушением всасывания

Причиной прогрессирования ГГЦ может быть уменьшение всасывания витаминов в кишечнике при протекании воспалительных процессов. ГГЦ способствует развитию колита, вызванного декстронсультатом натрия через сигнальный путь PGE2/STAT3 [75]. Провоспалительная активность клеток Th17 при повышенном уровне ГГЦ в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника приводит к снижению всасывания фолатов, витаминов В₁₂ и В₆ [76]. Повышенный уровень ГГЦ также может усиливать экспрессию IL-17A, семейства доменов NOP2/Sun (NSun2) в Т-лимфоцитах крыс [77]. Показано, что витамин В₁₂ способен эффективно защищать кишечник и уменьшать нарушение кишечного барьера, вызванное декстронсультатом натрия, однако для раскрытия механизма этого процесса требуются дальнейшие исследования [78]. *Faecalibacterium* продуцирует бутират в толстой кишке человека, и его метаболизм генерирует микробные противовоспалительные молекулы, которые регулируют заживление повреждений кишечного барьера посредством модуляции белка плотных контактов [79]. Интересным фактом является уменьшение повреждения тканей толстой кишки при дефиците витамина В₁₂, что, возможно, связано с увеличением содержания противовоспалительного цитокина IL-10 [80].

Еще одной причиной развития воспаления может являться снижение уровня защитных бактерий. Например, показано, что при неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с тяжелым фиброзом происходит снижение количества противовоспалительных видов представителей микробиоты кишечника (*Eubacterium ventriosum*, *Alistipes finegoldii* и *Bacteroides dorei*), а также повышение уровня АСТ, сывороточной глюкозы, фекальных ацилкарнитинов, сывороточного изолейцина и ГГЦ [81]. Установлено также, что трансплантация патологической микробиоты здоровым крысам способствует продукции провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β и IL-18 [27].

Пробиотики находят применение в снижении побочных эффектов, вызванных лекарственными средствами при лечении воспалительных заболеваний кишечника [82]. Рибофлавин и ФК, вырабатываемая лактобактериями, могут оказывать противовоспалительное [83] и антиоксидантное действие [84] соответственно. Представители рода *Lactobacillus*, оказывая противовоспалительное действие при остром энтерите, облегчают течение рецидивирующего колита, а также ослабляют побочные и улучшают лечебные эффекты при комбинированном применении с месалазином [85]. Совместное использование лактобактерий и 5-фторурацила подавляет снижение количества клеток крови, вызванное 5-фторурацилом, что позволяет продлить время лечения этим препаратом [86]. Пробиотики оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, защищая слизистую оболочку толстой кишки и способствуя заживлению язвенных поражений [87]. Выявлено снижение количества инфильтрирующих макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺ под влиянием *Akkermansia muciniphila*, что оказывает терапевтическое воздействие при колите [88]. Показано также, что лактобактерии *Lactobacillus plantarum* снижают уровень IL-8 и TNF-α, оказывая защитное действие на нарушение эпителиального барьера, вызванное энтеротоксигенной *Escherichia coli* в эпителиальных клетках кишечника [89].

Важно отметить, что не только патологические, но и в норме, физиологические, например возрастные, изменения микробиоты и pH в просвете кишечника, могут влиять на абсорбцию ФК и других витаминов группы В [90]. При этом во время беременности происходит множество уникальных физиологических, иммунологических, гормональных и метаболических процессов, что также оказывает существенное влияние на состав кишечной микробиоты матери. Во время беременности происходит множество уникальных физиологических, иммунологических, гормональных и метаболических процессов, что оказывает влияние на состав кишечной микробиоты матери.

Изменение микробиоты кишечника при беременности и ее патологиях

Микробиота кишечника изменяется с течением беременности. В первом триместре отличия между нормальной здоровой и гестационной микробиотой не имеет значимых отличий. С началом второго триместра о мере развития беременности снижается численность продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и увеличивается количество *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и некоторых представителей *Lactobacillus*, продуцирующих молочную кислоту. В третьем триместре наблюдается увеличение их β-разнообразия, что может влиять на увеличение веса и резистентность к инсулину [91]. Однако, сложно однозначно ответить, меняется ли микробиота в зависимости от сроков

гестации, или от других факторов, которые могут вносить вклад при беременности: возраста, диеты, приема лекарственных препаратов, массы тела и наличия заболеваний у матери. Кроме того, имеются данные о том, что влияние на состав микробиоты зависит от этнического происхождения хозяина [92].

При метаболических нарушениях и акушерских осложнениях в период гестации микробиота также подвергается изменениям. При преэклампсии в микробиоме кишечника беременных наблюдается снижение представителей родов *Varibaculum*, *Prevotella*, *Lactobacillus* и *Porphyromonas*, а также повышение *Fusobacterium* и *Veillonella* [93].

Снижение рода *Lactobacillus* позволяет полагать, что взаимосвязь ГГЦ и преэклампсии может осуществляться при участии микробиоты кишечника. При преэклампсии также обнаружен сниженный уровень *Coprococcus* и *Akkermansia*, которые связаны с продукцией бутиратом – важным регулятором воспалительных процессов. Короткоцепочечные жирные кислоты также снижают риск преэклампсии. Повышение уровня *Fusobacterium* и *Veillonella* приводит к нарушению барьерной функции кишечника за счет увеличения поступления продуцируемых липополисахаридов в кровь, вызывающих воспалительные процессы в плаценте, вследствие чего отмечается недостаточность инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий [94].

Для сахарного диабета 2 типа и гестационного сахарного диабета (ГСД) характерно уменьшение количества *Firmicutes* и *Clostridia*, а также увеличение количества *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Показано, что при ГСД численность кишечной микробиоты в целом снижена, но в некоторых работах отмечается повышение количества *Faecalibacterium*, *Anaerotruncus*, *Prevotella*, *Desulfovibrio*. Интересным является наблюдение о сохранении патологической микробиоты, свойственной ГСД, на протяжении 8 месяцев после родоразрешения [95]. Взаимосвязь ГГЦ и ГСД также можно отследить на уровне микробиоты. Диета и применение пробиотиков *Lactobacillus*, *Lactococcus* и *Bifidobacterium* снижает риск возникновения ГСД. Предположительно снижение инсулинерезистентности может происходить при продукции представителями родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* витамина B_{12} , что может быть причиной нормализации соотношения ФК к B_{12} . Наряду с этим при ГСД установлено снижение количества бактерий, продуцирующих бутират (*Alistipes*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* и *Methanobrevibacter*), что также может способствовать нарушению регуляции воспалительных процессов и барьерной функции кишечника. Имеются данные о повышении количества *Prevotella*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Veillonella*, и *Actinomyces* у женщин с ГСД и гиперлипидемией [96]. Это изменение в составе микробиоты может приводить к снижению продукции витаминов кишечной микробиотой и возникновению воспаления в кишечнике при беременности.

Заключение

Исследование микробиоты кишечника приобретает все большее значение по мере накопления знаний о его изменении при различных патологических процессах. Знание о различиях в микробных сообществах может позволить расширить возможности для дополнительной диагностики акушерских осложнений, возможно, предиктивно, что будет способствовать снижению рисков влияния этих процессов как на мать, так и на плод. Определение

изменения в микробиоте также наблюдаются при задержке внутриутробного развития (ЗВУР) плода. Показано, что в кишечнике матери повышается количество *Bacteroides*, в амниотической жидкости снижается количество *Enterobacteriales* и *Pseudomonas*, а в кишечнике плода снижается численность *Stenotrophomonas* при ЗВУР [97]. Влияние дисбиотической флоры кишечника при ЗВУР связывают со снижением количества продуцентов короткоцепочечных жирных кислот. При ЗВУР плода в кишечнике матери также может снижаться количество *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium*, *Prevotellaceae*, *Lactobacillus* и *Akkermansia*, что может приводить к ГГЦ. Интересным фактом является вклад микробиоты кишечника при ЗВУР в метаболизм метионина и цистеина. Повышенные уровни *Enterococcus* могут коррелировать со сниженным количеством метионина и цистеина в образцах кала, а также бактериальными генами, которые участвуют в метаболизме этих аминокислот [98]. Существует предположение, что пробиотические штаммы могут способствовать облегчению проявлений ЗВУР у младенцев [99].

При избыточном наборе веса в течение беременности микробиота кишечника у людей преимущественно представлена *Bacteroides* и *Firmicutes*. При этом у беременных отмечается повышение количества *Verrucomicrobia*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Blautia* [100]. Дисбиотическая микрофлора кишечника при ожирении у беременных может вносить свой вклад в развитие ГСД. Имеются также данные о том, что при ожирении у беременных повышается количество *Proteobacteria*, *Actinobacteria* [100].

Как отмечалось выше, ГГЦ часто диагностируется при других акушерских осложнениях, в частности, при преэклампсии. На сегодняшний день сложно сказать, в каких случаях ГГЦ является следствием или причиной наблюдающихся патологических процессов. При проведении анализа совпадений и различий изменений микробиоты при ГГЦ и акушерских осложнениях наибольший интерес вызывает *Prevotellaceae*. Показано увеличение численности представителей данного семейства как при ГГЦ, так и при гестационном сахарном диабете. Вместе с тем, численность *Prevotellaceae* при ГГЦ возрастает, а при преэклампсии и ЗВУР снижается.

соотношения во взаимосвязи «гипергомоцистинемия – акушерское осложнение» несомненно полезно для определения стратегии терапии и подборе пробиотических препаратов. Понимание того, каким образом происходит взаимодействие микробиоты хозяина в контексте сложной системы «матер–плод» может стать важным подспорьем для изучения взаимоотношений совокупности микробиот и их роли в жизни и здоровье человека.

Литература | References

1. Marroncini G., Martinelli S., Menchetti S., Bombardiere F., Martelli F.S. Hyperhomocysteinemia and Disease-Is 10 μmol/L a Suitable New Threshold Limit? *Int J Mol Sci.* 2024;25(22). doi: 10.3390/ijms252212295.
2. Zaric B.L., Obradovic M., Bajic V., Haidara M.A., Jovanovic M., Isenovic E.R. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem.* 2019;26(16):2948–61. doi: 10.2174/092986732566180313105949.
3. Kim J., Kim H., Roh H., Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch Pharm Res.* 2018;41(4):372–83. doi: 10.1007/s12272-018-1016-4.
4. Guieu R., Ruf J., Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. *Ann Biol Clin (Paris).* 2022;80(1):7–14. doi: 10.1684/abc.2021.1694.
5. Du X., Ma X., Tan Y. et al. B cell-derived anti-beta 2 glycoprotein I antibody mediates hyperhomocysteinemia-aggravated hypertensive glomerular lesions by triggering ferroptosis. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):103. doi: 10.1038/s41392-023-01313-x.
6. Sharma M., Tiwari M., Tiwari R.K. Hyperhomocysteine mia: Impact on Neurodegenerative Diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117(5):287–96. doi: 10.1111/bcpt.12424.
7. Arutjunyan A.V., Kerkesko G.O., Milyutina Y.P., Shcherbitskaia A.D., Zalozniaia I.V. Prenatal Stress in Maternal Hyperhomocysteinemia: Impairments in the Fetal Nervous System Development and Placental Function. *Biochemistry (Mosc).* 2021;86(6):716–28. doi: 10.1134/S0006297921060092.
8. Shcherbitskaia A.D., Vasilev D.S., Milyutina Y.P. et al. Prenatal Hyperhomocysteinemia Induces Glial Activation and Alters Neuroinflammatory Marker Expression in Infant Rat Hippocampus. *Cells.* 2021;10(6). doi: 10.3390/cells10061536.
9. Kalani A., Kamat P.K., Voor M.J., Tyagi S.C., Tyagi N. Mitochondrial epigenetics in bone remodeling during hyperhomocysteinemia. *Mol Cell Biochem.* 2014;395(1–2):89–98. doi: 10.1007/s11010-014-2114-3.
10. Stanisic D., George A.K., Smolenkova I., Singh M., Tyagi S.C. Hyperhomocysteinemia: an instigating factor for periodontal disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021;99(1):115–23. doi: 10.1139/cjpp-2020-0224.
11. Yakovlev A.V., Kurmashova E., Gataulina E., Gerasimova E., Khalilov I., Situdikova G.F. Maternal hyperhomocysteinemia increases seizures susceptibility of neonatal rats. *Life Sci.* 2023;329:121953. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121953.
12. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:312–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012.
13. Agostini D., Bartolacci A., Rotondo R. et al. Homocysteine, Nutrition, and Gut Microbiota: A Comprehensive Review of Current Evidence and Insights. *Nutrients.* 2025;17(8). doi: 10.3390/nu17081325.
14. Wan Z., Zheng J., Zhu Z. et al. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health. *Front Nutr.* 2022;9:1031502. doi: 10.3389/fnut.2022.1031502.
15. Zheng X., Xia C., Liu M. et al. Role of folic acid in regulating gut microbiota and short-chain fatty acids based on an in vitro fermentation model. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2024;108(1):40. doi: 10.1007/s00253-023-12825-5.
16. Chen C.J., Cheng M.C., Hsu C.N., Tain Y.L. Sulfur-Containing Amino Acids, Hydrogen Sulfide, and Sulfur Compounds on Kidney Health and Disease. *Metabolites.* 2023;13(6). doi: 10.3390/metabo13060688.
17. Cheng C.K., Wang C., Shang W. et al. A high methionine and low folate diet alters glucose homeostasis and gut microbiome. *Biochem Biophys Rep.* 2021;25:100921. doi: 10.1016/j.bbrep.2021.100921.
18. Li W., Jia Y., Gong Z. et al. Ablation of the gut microbiota alleviates high-methionine diet-induced hyperhomocysteinemia and glucose intolerance in mice. *NPJ Sci Food.* 2023;7(1):36. doi: 10.1038/s41538-023-00212-3.
19. Xu C.C., Zhao W.X., Sheng Y. et al. Serum homocysteine showed potential association with cognition and abnormal gut microbiome in major depressive disorder. *World J Psychiatry.* 2025;15(3):102567. doi: 10.5498/wjp.v15.i3.102567.
20. Mayengbam S., Chleilat F., Reimer R.A. Dietary Vitamin B6 Deficiency Impairs Gut Microbiota and Host and Microbial Metabolites in Rats. *Biomedicines.* 2020;8(11). doi: 10.3390/biomedicines8110469.
21. Gutterman H.M., Huey S.L., Knight R., Fox A.M., Mehta S., Finkelstein J.L. Vitamin B-12 and the Gastrointestinal Microbiome: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2022;13(2):530–58. doi: 10.1093/advances/nmab123.
22. Magnusdottir S., Ravcheev D., de Crecy-Lagard V., Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet.* 2015;6:148. doi: 10.3389/fgene.2015.00148.
23. Miiki T., Goto R., Fujimoto M., Okada N., Hardt W.D. The Bactericidal Lectin RegIIbeta Prolongs Gut Colonization and Enteropathy in the Streptomycin Mouse Model for Salmonella Diarrhea. *Cell Host Microbe.* 2017;21(2):195–207. doi: 10.1016/j.chom.2016.12.008.
24. Liu S., Tun H.M., Leung F.C., Bennett D.C., Zhang H., Cheng K.M. Interaction of genotype and diet on small intestine microbiota of Japanese quail fed a cholesterol enriched diet. *Sci Rep.* 2018;8(1):2381. doi: 10.1038/s41598-018-20508-9.
25. Shen Y., Xu J., Li Z. et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study. *Schizophr Res.* 2018;197:470–7. doi: 10.1016/j.schres.2018.01.002.
26. Ferrer M., Ruiz A., Lanza F. et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environ Microbiol.* 2013;15(1):211–26. doi: 10.1111/j.1462-2920.2012.02845.x.
27. Qing W., Chen H., Ma X. et al. Gut dysbiosis-induced vitamin B6 metabolic disorder contributes to chronic stress-related abnormal behaviors in a cortisol-independent manner. *Gut Microbes.* 2025;17(1):2447824. doi: 10.1080/19490976.2024.2447824.
28. Li P., Gu Q., Wang Y., Yu Y., Yang L., Chen J.V. Novel vitamin B(12)-producing Enterococcus spp. and preliminary in vitro evaluation of probiotic potentials. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017;101(15):6155–64. doi: 10.1007/s00253-017-8373-7.
29. Gu Q., Zhang C., Song D., Li P., Zhu X. Enhancing vitamin B12 content in soy-yogurt by Lactobacillus reuteri. *Int J Food Microbiol.* 2015;206:56–9. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.033.
30. Degnan P.H., Taga M.E., Goodman A.L. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab.* 2014;20(5):769–78. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.002.
31. Kundra P., Greppi A., Duppenthaler M. et al. Vitamin B12 analogues from gut microbes and diet differentially impact commensal propionate producers of the human gut. *Front Nutr.* 2024;11:1360199. doi: 10.3389/fnut.2024.1360199.
32. Quigley E.M.M., Murray J.A., Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1526–32. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.090.
33. Kundra P., Geirnaert A., Pugin B., Morales Martinez P., Lacroix C., Greppi A. Healthy adult gut microbiota sustains its own vitamin B12 requirement in an in vitro batch fermentation model. *Front Nutr.* 2022;9:1070155. doi: 10.3389/fnut.2022.1070155.
34. Al-Musharaf S., Aljurabian G.S., Al-Ajllan L. et al. Vitamin B12 Status and Gut Microbiota among Saudi Females with Obesity. *Foods.* 2022;11(24). doi: 10.3390/foods11244007.

35. Hardlei T.F., Obeid R., Herrmann W., Nexo E. Cobalamin analogues in humans: a study on maternal and cord blood. *PLoS One.* 2013;8(4): e61194. doi: 10.1371/journal.pone.0061194.
36. Qi X., Zhang Y., et al. Vitamin B(12) produced by *Cetobacterium somerae* improves host resistance against pathogen infection through strengthening the interactions within gut microbiota. *Microbiome.* 2023;11(1):135. doi: 10.1186/s40168-023-01574-2.
37. Forgie A.J., Pepin D.M., Ju T., et al. Over supplementation with vitamin B12 alters microbe-host interactions in the gut leading to accelerated *Citrobacter rodentium* colonization and pathogenesis in mice. *Microbiome.* 2023;11(1):21. doi: 10.1186/s40168-023-01461-w.
38. Schreiner P., Martinho-Gruuber M., Studerus D., et al. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:120–35. doi: 10.1159/000505368.
39. Herfarth H.H., Kappelman M.D., Long M.D., Isaacs K.L. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(1):224–33. doi: 10.1097/MIB.0000000000000589.
40. Battat R., Kopylov U., Szilagyi A., et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):1120–8. doi: 10.1097/MIB.0000000000000024.
41. Green R., Allen L.H., Bjørke-Monsen A.L., et al. Vitamin B(12) deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40.
42. Boachie J., Adaikalakoteswari A., Samavat J., Saravanan P. Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies. *Nutrients.* 2020;12(7). doi: 10.3390/nu12071925.
43. Rogne T., Tielemans M.J., Chong M.F., et al. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Am J Epidemiol.* 2017;185(3):212–23. doi: 10.1093/aje/kww212.
44. Han W., Li M., Yang M., et al. Dietary Folic Acid Supplementation Inhibits High Fat Diet-Induced Body Weight Gain through Gut Microbiota-Associated Branched-Chain Amino Acids and Mitochondria in Mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2023;69(2):105–20. doi: 10.3177/jnsv.69.105.
45. Chen S., Yang M., Wang R., et al. Suppression of high-fat-diet-induced obesity in mice by dietary folic acid supplementation is linked to changes in gut microbiota. *Eur J Nutr.* 2022;61(4):2015–31. doi: 10.1007/s00394-021-02769-9.
46. Liu Y., Yang J., Liu X., et al. Dietary folic acid addition reduces abdominal fat deposition mediated by alterations in gut microbiota and SCFA production in broilers. *Anim Nutr.* 2023;12:54–62. doi: 10.1016/j.aninu.2022.08.013.
47. Liu X., Wang C., Li Y., et al. Fecal microbiota transplantation revealed the function of folic acid on reducing abdominal fat deposition in broiler chickens mediated by gut microbiota. *Poult Sci.* 2024;103(3):103392. doi: 10.1016/j.psj.2023.103392.
48. Zhang H., Wang Y., Zhang X., et al. Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy Prevents Hepatic Steatosis in Male Offspring of Rat Dams Fed High-Fat Diet, Which Is Associated with the Regulation of Gut Microbiota. *Nutrients.* 2023;15(22). doi: 10.3390/nu15224726.
49. Mjaaseth U.N., Norris J.C., Aardema N.D.J., et al. Excess Vitamins or Imbalance of Folic Acid and Choline in the Gestational Diet Alter the Gut Microbiota and Obesogenic Effects in Wistar Rat Offspring. *Nutrients.* 2021;13(12). doi: 10.3390/nu13124510.
50. Wang S., He X., Wang Y., et al. Intergenerational association of gut microbiota and metabolism with perinatal folate metabolism and neural tube defects. *iScience.* 2023;26(9):107514. doi: 10.1016/j.isci.2023.107514.
51. Miao Y., Li X., Yuan X.X., et al. [Effect of the correlation between gut microbiota and folic acid in first-episode schizophrenia]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2021;101(37):3012–7. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20210311-00612.
52. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55–71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.
53. Romani-Perez M., Bullich-Villarrubias C., Lopez-Almela I., Liebana-Garcia R., Olivares M., Sanz Y. The Microbiota and the Gut-Brain Axis in Controlling Food Intake and Energy Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11). doi: 10.3390/ijms22115830.
54. Cani P.D. Metabolism in 2013: The gut microbiota manages host metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(2):74–6. doi: 10.1038/nrendo.2013.240.
55. Enright E.F., Gahan C.G., Joyce S.A., Griffin B.T. The Impact of the Gut Microbiota on Drug Metabolism and Clinical Outcome. *Yale J Biol Med.* 2016;89(3):375–82.
56. Javdan B., Lopez J.G., Chankhamjon P., et al. Personalized Mapping of Drug Metabolism by the Human Gut Microbiome. *Cell.* 2020;181(7):1661–79 e22. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.001.
57. Swanson H.I. Drug Metabolism by the Host and Gut Microbiota: A Partnership or Rivalry? *Drug Metab Dispos.* 2015;43(10):1499–504. doi: 10.1124/dmd.115.065714.
58. Kolodnitsky A.S., Ionov N.S., Rudik A.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V. HGMMX: Host Gut Microbiota Metabolism Xenobiotics Database. *J Chem Inf Model.* 2023;63(21):6463–8. doi: 10.1021/acs.jcim.3c00837.
59. Kang W.K., Florman J.T., Araya A., et al. Vitamin B(12) produced by gut bacteria modulates cholinergic signalling. *Nat Cell Biol.* 2024;26(1):72–85. doi: 10.1038/s41556-023-01299-2.
60. Matthews M.K., Wilcox H., Hughes R., et al. Genetic Influences of the Microbiota on the Life Span of *Drosophila melanogaster*. *Appl Environ Microbiol.* 2020;86(10). doi: 10.1128/AEM.00305-20.
61. Judd A.M., Matthews M.K., Hughes R., Veloz M., Sexton C.E., Chaston J.M. Bacterial Methionine Metabolism Genes Influence *Drosophila melanogaster* Starvation Resistance. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(17). doi: 10.1128/AEM.00662-18.
62. Wu X., Han Z., Liu B., et al. Gut microbiota contributes to the methionine metabolism in host. *Front Microbiol.* 2022;13:1065668. doi: 10.3389/fmicb.2022.1065668.
63. Hartstra A.V., Schuppel V., Imangaliyev S., et al. Infusion of donor feces affects the gut-brain axis in humans with metabolic syndrome. *Mol Metab.* 2020;42:101076. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101076.
64. Xia D., Yang L., Cui J., et al. Combined Analysis of the Effects of Exposure to Blue Light in Ducks Reveals a Reduction in Cholesterol Accumulation Through Changes in Methionine Metabolism and the Intestinal Microbiota. *Front Nutr.* 2021;8:737059. doi: 10.3389/fnut.2021.737059.
65. Li H., Ye F., Li Z., Peng X., Wu L., Liu Q. The response of gut microbiota to arsenic metabolism is involved in arsenic-induced liver injury, which is influenced by the interaction between arsenic and methionine synthase. *Environ Int.* 2024;190:108824. doi: 10.1016/j.envint.2024.108824.
66. Ma M., Geng S., Liu M., et al. Effects of Different Methionine Levels in Low Protein Diets on Production Performance, Reproductive System, Metabolism, and Gut Microbiota in Laying Hens. *Front Nutr.* 2021;8:739676. doi: 10.3389/fnut.2021.739676.
67. Radziejewska A., Muzsik A., Milagro F.I., Martinez J.A., Chmurzynska A. One-Carbon Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Crosstalk between Nutrients, Microbiota, and Genetics. *Lifestyle Genom.* 2020;13(2):53–63. doi: 10.1093/lgenomics/lqaa020.
68. Ning K., Lu K., Chen Q., et al. Epigallocatechin Gallate Protects Mice against Methionine-Choline-Deficient-Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis by Improving Gut Microbiota To Attenuate Hepatic Injury and Regulate Metabolism. *ACS Omega.* 2020;5(33):20800–9. doi: 10.1021/acsomega.0c01689.

69. Ji M., Xu X., Xu Q. et al. Methionine restriction-induced sulfur deficiency impairs antitumour immunity partially through gut microbiota. *Nat Metab.* 2023;5(9):1526–43. doi: 10.1038/s42255-023-00854-3.
70. Ren B., Wang L., Mulati A., Liu Y., Liu Z., Liu X. Methionine Restriction Improves Gut Barrier Function by Reshaping Diurnal Rhythms of Inflammation-Related Microbes in Aged Mice. *Front Nutr.* 2021;8:746592. doi: 10.3389/fnut.2021.746592.
71. Tian R., Liu H.H., Feng S.Q. et al. Gut microbiota metabolic characteristics in coronary artery disease patients with hyperhomocysteine. *J Microbiol.* 2022;60(4):419–28. doi: 10.1007/s12275-022-1451-2.
72. Jie Z., Xia H., Zhong S.L. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017;8(1):845. doi: 10.1038/s41467-017-00900-1.
73. Liang W., Yang Y., Gong S. et al. Airway dysbiosis accelerates lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Cell Host Microbe.* 2023;31(6):1054–70 e9. doi: 10.1016/j.chom.2023.04.018.
74. Johansen J., Atarashi K., Arai Y. et al. Centenarians have a diverse gut virome with the potential to modulate metabolism and promote healthy lifespan. *Nat Microbiol.* 2023;8(6):1064–78. doi: 10.1038/s41564-023-01370-6.
75. Shao A., Zhao Q., Chen M. Homocysteine Promotes Intestinal Inflammation in Colitis Mice Through the PGE2/STAT3 Signaling Pathway. *Dig Dis Sci.* 2024;69(10):3742–52. doi: 10.1007/s10620-024-08588-2.
76. Burr N.E., Hull M.A., Subramanian V. Folic Acid Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(3):247–53. doi: 10.1097/MCG.0000000000000498.
77. Wang N., Tang H., Wang X., Wang W., Feng J. Homocysteine upregulates interleukin-17A expression via NSun2-mediated RNA methylation in T lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;493(1):94–9. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.069.
78. Feng C., Yan J., Luo T. et al. Vitamin B12 ameliorates gut epithelial injury via modulating the HIF-1 pathway and gut microbiota. *Cell Mol Life Sci.* 2024;81(1):397. doi: 10.1007/s00018-024-05435-5.
79. Xu J., Liang R., Zhang W. et al. Faecalibacterium prausnitzii-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression. *J Diabetes.* 2020;12(3):224–36. doi: 10.1111/1753-0407.12986.
80. Lurz E., Horne R.G., Maattanen P. et al. Vitamin B12 Deficiency Alters the Gut Microbiota in a Murine Model of Colitis. *Front Nutr.* 2020;7:83. doi: 10.3389/fnut.2020.00083.
81. Schwenger K.J.P., Sharma D., Ghorbani Y. et al. Links between gut microbiome, metabolome, clinical variables and non-alcoholic fatty liver disease severity in bariatric patients. *Liver Int.* 2024;44(5):1176–88. doi: 10.1111/liv.15864.
82. Zhai Z., Dong W., Sun Y. et al. Vitamin-Microbiota Crosstalk in Intestinal Inflammation and Carcinogenesis. *Nutrients.* 2022;14(16). doi: 10.3390/nu14163383.
83. LeBlanc J.G., Levit R., Savoy de Giori G., de Moreno de LeBlanc A. Application of vitamin-producing lactic acid bacteria to treat intestinal inflammatory diseases. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(8):3331–7. doi: 10.1007/s00253-020-10487-1.
84. Levit R., Savoy de Giori G., de Moreno de LeBlanc A., LeBlanc J.G. Recent update on lactic acid bacteria producing riboflavin and folates: application for food fortification and treatment of intestinal inflammation. *J Appl Microbiol.* 2021;130(5):1412–24. doi: 10.1111/jam.14854.
85. Levit R., Savoy de Giori G., de Moreno de LeBlanc A., LeBlanc J.G. Beneficial effect of a mixture of vitamin-producing and immune-modulating lactic acid bacteria as adjuvant for therapy in a recurrent mouse colitis model. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019;103(21–22):8937–45. doi: 10.1007/s00253-019-10133-5.
86. Levit R., Savoy de Giori G., de Moreno de LeBlanc A., LeBlanc J.G. Evaluation of vitamin-producing and immunomodulatory lactic acid bacteria as a potential co-adjuvant for cancer therapy in a mouse model. *J Appl Microbiol.* 2021;130(6):2063–74. doi: 10.1111/jam.14918.
87. Mansour N.M., Elkalla W.S., Ragab Y.M., Ramadan M.A. Inhibition of acetic acid-induced colitis in rats by new *Pediococcus acidilactici* strains, vitamin producers recovered from human gut microbiota. *PLoS One.* 2021;16(7): e0255092. doi: 10.1371/journal.pone.0255092.
88. Wang L., Tang L., Feng Y. et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumorigenesis by modulation of CD8(+) T cells in mice. *Gut.* 2020;69(11):1988–97. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320105.
89. Wu Y., Zhu C., Chen Z. et al. Protective effects of *Lactobacillus plantarum* on epithelial barrier disruption caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* in intestinal porcine epithelial cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2016;172:55–63. doi: 10.1016/j.vetimm.2016.03.005.
90. de Meer K., Smulders Y.M., Dainty J.R. et al. [6S]5-methyltetrahydrofolate or folic acid supplementation and absorption and initial elimination of folate in young and middle-aged adults. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(12):1409–16. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602254.
91. Sajdel-Sulkowska E.M. The Impact of Maternal Gut Microbiota during Pregnancy on Fetal Gut-Brain Axis Development and Life-Long Health Outcomes. *Microorganisms.* 2023;11(9). doi: 10.3390/microorganisms11092199.
92. Lu X., Shi Z., Jiang L., Zhang S. Maternal gut microbiota in the health of mothers and offspring: from the perspective of immunology. *Front Immunol.* 2024;15:1362784. doi: 10.3389/fimmu.2024.1362784.
93. Huang L., Cai M., Li L. et al. Gut microbiota changes in preeclampsia, abnormal placental growth and healthy pregnant women. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):265. doi: 10.1186/s12866-021-02327-7.
94. Li P., Wang H., Guo L. et al. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: a two-sample Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2022;20(1):443. doi: 10.1186/s12916-022-02657-x.
95. Ionescu R.E., Enache R.M., Cretoiu S.M., Gaspar B.S. Gut Microbiome Changes in Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21). doi: 10.3390/ijms232112839.
96. Hasain Z., Mokhtar N.M., Kamaruddin N.A. et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:188. doi: 10.3389/fcimb.2020.00188.
97. Xiao Y., Li M., Zheng S. et al. Alterations in maternal-fetal gut and amniotic fluid microbiota associated with fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):728. doi: 10.1186/s12884-024-06930-0.
98. Yang J., Hou L., Wang J. et al. Unfavourable intrauterine environment contributes to abnormal gut microbiome and metabolome in twins. *Gut.* 2022;71(12):2451–62. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326482.
99. Alsharairi N.A., Li L. Gut Microbiota, Inflammation, and Probiotic Supplementation in Fetal Growth Restriction-A Comprehensive Review of Human and Animal Studies. *Life (Basel).* 2023;13(12). doi: 10.3390/life13122239.
100. Gorczyca K., Obuchowska A., Kimber-Trojnar Z., Wierzchowska-Opoka M., Leszczynska-Gorzelak B. Changes in the Gut Microbiome and Pathologies in Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16). doi: 10.3390/ijerph19169961.