



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Επιρροή μικροβιακών παραγόντων κατά την  
διάρκεια της εγκυμοσύνης και πιθανές επιπλοκές**

GRADUATE THESIS

**Impact of microbial agents during pregnancy and  
possible implications**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Πέτρος Καρκαλούσος**

Petros Karkalousos

**ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2024**



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

# **Impact of microbial agents during pregnancy and possible implications**

20678270

FIRST SUPERVISOR  
PETROS KARKALOUSOS

SECOND SUPERVISOR  
MARIA TRAPALI

THIRD SUPERVISOR  
CHRISTINA FOUNTZOULA

AIGALEO 2024

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 7/10/2024

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1<sup>ος</sup> Εξεταστής                      Πέτρος Καρκαλούσος

2<sup>ος</sup> Εξεταστής                      Μαρία Τράπαλη

3<sup>ος</sup> Εξεταστής                      Χριστίνα Φούντζουλα

### **Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ευαγγελία Ρόδη του Δημητρίου, με αριθμό μητρώου 20678270 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα φοιτητή

Ευαγγελία Ρόδη

Υπογραφή φοιτητή



## **Ευχαριστίες**

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους καθηγητές μου στο τμήμα μας. Οι γνώσεις, που μου παρείχαν στη διάρκεια των σπουδών μου, συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας. Η βοήθειά τους, ιδιαίτερα των υπεύθυνων καθηγητών μου, στάθηκε πολύτιμος αρωγός στην επίλυση των δυσκολιών, οι οποίες παρουσιάστηκαν κατά την εκπόνηση της εργασίας. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να αναφερθώ στη γενικότερη βοήθεια της οικογένειάς μου, που συνέβαλε καθοριστικά στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Χωρίς την συνεχή στήριξη τους και εμπύχωσή τους δεν θα είχα καταφέρει να πραγματοποιήσω αισίως αυτή την εργασία.

## **Αφιερώσεις**

Αφιερώνω αυτή την εργασία σε όλους τους ανθρώπους που με στήριξαν κατά την διάρκεια της συγγραφής της και μια μικρή αφιέρωση για την Μαδρίτη! Σας ευχαριστώ!

## Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία θέτει ως στόχο την διερεύνηση της επίδρασης των μικροβιακών παραγόντων κατά τη διάρκεια της περιόδου της εγκυμοσύνης καθώς και τις πιθανές επιπλοκές, που ενδέχεται ανά περιπτώσεις να την συνοδεύουν. Σε ειδικότερο πλαίσιο, οι προαναφερθέντες στόχοι εμπεριέχουν την ανάλυση του ρόλου των μικροβίων, που διαδραματίζουν στην υγεία αφενός της μητέρας αφετέρου του εμβρύου, την εμπειραστατωμένη μελέτη της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη διάρκεια της περιόδου της εγκυμοσύνης, την αναγνώριση των παθογόνων μικροοργανισμών καθώς και τη μελέτη των μηχανισμών, οι οποίοι προκαλούν τις επιπλοκές. Στη συνέχεια παρατίθενται οι πιθανές προληπτικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Τέλος, αναφέρεται ότι η συγκεκριμένη εργασία αποσκοπεί συνολικά στην βελτίωση όλων των πρακτικών, που σχετίζονται με την φροντίδα της εγκύου και την ασφάλεια του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μεθοδολογία διερεύνησης και δομής του συγκεκριμένου πονήματος παραμένει η βιβλιογραφική ανασκόπηση.

**Λέξεις κλειδιά:** Εγκυμοσύνη, μικροβιακοί παράγοντες, παθογόνοι μικροοργανισμοί, επιπλοκές, πρόληψη

## **Abstract**

This thesis aims to investigate the effect of microbial agents during the pregnancy period as well as the possible implications that may accompany it in each case. In a more specific context, the above-mentioned objectives include the analysis of the role of microbes, which they play in the health of the mother on the one hand and the fetus on the other, the in-depth study of the function of the immune system during the period of pregnancy, the identification of pathogens microorganisms as well as the study of the mechanisms that cause the implications. Possible preventive and therapeutic approaches are listed below. Finally, it is stated that this specific work aims to improve all practices related to the care of the pregnant woman and the safety of the fetus during pregnancy. The methodology of investigation and structure of the specific pain remains the bibliographic review.

Key words: Pregnancy, microbial agents, pathogenic microorganisms, implications, prevention

## Πίνακας περιεχομένων

.....	i
.....	i
<b>Ευχαριστίες</b> .....	v
<b>Αφιερώσεις</b> .....	vi
<b>Περίληψη</b> .....	vii
<b>Abstract</b> .....	viii
<b>Συνομογραφίες</b> .....	xi
<b>Πρόλογος</b> .....	1
Παράγοντες πρόκλησης μόλυνσης .....	3
Ανοσοποιητικό σύστημα και εγκυμοσύνη .....	4
Το μικροβίωμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης .....	6
Ανεπιθύμητες Επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη .....	8
Λιστερίωση .....	8
Βακτηριακή κολπίτιδα .....	9
Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ) .....	9
Μητρικό μικροβίωμα .....	10
Ιογενείς λοιμώξεις .....	12
Κυτταρομεγαλοϊός .....	12
Ιός απλού έρπητα .....	13
Ιός της ερυθράς .....	14
Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας .....	14
Ιός Zika .....	14
COVID-19 .....	15
Παράσιτα .....	16
Τοξοπλάσμωση .....	16

Ελονοσία.....	17
Μυκητιάσεις.....	18
Καντιντίαση .....	18
Διαβήτης κύησης.....	19
Κίνδυνος προεκλαμψίας .....	20
Θεραπευτικές Προσεγγίσεις .....	20
Πρόληψη .....	24
Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα .....	27
Συμπεράσματα .....	28
Αναφορές .....	30
Ηλεκτρονικές Αναφορές.....	49
Πηγές Εικόνων.....	49

## Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
<b>TORCH</b>	Toxoplasma gondii, Other, Rubella, Cytomegalovirus and Herpes Simplex II	Toxoplasma gondii, Άλλο, Ερυθρά, Κυτομεγαλοϊός και Έρπητας Simplex II
<b>IUGR</b>	Intrauterine Growth Restriction	Ενδομήτρια περιορισμός ανάπτυξης
<b>HELLP</b>	HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) syndrome is a life-threatening pregnancy complication usually considered to be a variant of preeclampsia.	Το σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλά αιμοπετάλια) είναι μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της εγκυμοσύνης που συνήθως θεωρείται μια παραλλαγή της προεκλαμψίας.
<b>HSV</b>	Herpes simplex virus	Ιός απλού έρπητα
<b>CST</b>	Community state types	Τύποι κατάστασης κοιλικής κοινότητας
<b>GDM</b>	Gestional diabetes mellitus	Σακχαρώδης διαβήτης κύησης
<b>PE</b>	Preeclampsia	Προεκλαμψία

## Πρόλογος

Κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, διάφορες λοιμώξεις ενδέχεται να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου. Στην περίπτωση, κατά την οποία δεν αντιμετωπιστούν με τον ενδεδειγμένο τρόπο θεραπευτικά, οι συγκεκριμένες λοιμώξεις ενδεχομένως συντελέσουν αρνητικά σε διάφορα απευκταία επακόλουθα, με σημαντικότερο ενδεχόμενο τον θάνατο της εγκυμονούσας, του εμβρύου κατά τα πρώιμα στάδια ανάπτυξης του ή ακόμη και του ίδιου του νεογνού (Cobb, et al., 2017). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι υφίστανται αρκετοί παράγοντες, οι οποίοι συμβάλουν σημαντικά στη μόλυνση στην περίοδο της εγκυμοσύνης, όπως είναι η μεταβολή του ανοσοποιητικού συστήματος κατά την συγκεκριμένη περίοδο, οι ποικίλες ορμονικές αλλαγές, οι οποίες συντελούνται στο γυναικείο σώμα, το άγχος, όπως άλλωστε και το μικροβίωμα. Εν προκειμένω διάφορα βακτήρια, ποικίλοι ιοί, όπως επίσης και διάφοροι άλλοι οργανισμοί διατηρούν τη δυνατότητα μετάδοσης από την πλευρά της μητέρας προς την πλευρά του παιδιού (Chen, et al., 2020).

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, επίσης, πραγματοποιείται εμπειριστατωμένη προσπάθεια έκθεσης των συνεπειών της λοίμωξης, όπως για παράδειγμα είναι η επιπλοκή της χοριοαμνιονίτιδας, η εκδήλωση μηνιγγίτιδας, ο πρόωρος τοκετός, οι περιπτώσεις υδροκεφαλίας, διάφορες αναπτυξιακές διαταραχές, η σήψη, όπως άλλωστε και η πρόκληση μικροκεφαλίας. Συν τοις άλλοις, αναφέρονται εκτενώς οι τρόποι μετάδοσης της μόλυνσης από την μητέρα προς το έμβρυο, το οποίο κυοφορεί. Κατά συνέπεια, τα συμπτώματα, τα οποία εκδηλώνονται έπειτα από την οποιαδήποτε μεταδιδόμενη λοίμωξη, παρουσιάζουν άμεση σχέση με το μεμονωμένο παθογόνο, το οποίο ευθύνεται για την λοίμωξη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο τρόπος μετάδοσης πραγματοποιείται εντός της μήτρας είτε κατά την χρονική περίοδο της εγκυμοσύνης ή είτε κατά την διάρκεια του τοκετού.

Στη συνέχεια, αναλύονται διάφορα παραδείγματα μολύνσεων στην περίοδο της εγκυμοσύνης, τα οποία συγκαταλέγονται στον τομέα των ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών και παρασιτικών λοιμώξεων. Θέτοντας, λοιπόν ως προτεραιότητα την προστασία της υγείας αμφότερων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, βιβλιογραφικά διαφαίνεται η ανάγκη περαιτέρω μελέτης και έρευνας, προκειμένου να εξηγηθεί ο τρόπος αρνητικής επίδρασης των ενδομήτριων λοιμώξεων στη μητέρα και στο έμβρυο ή αντίστοιχα στο

νεογνό. Άλλωστε, απώτερος στόχος παραμένει η πρόταση πιθανών προληπτικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων. Προσβλέποντας σε μια ολιστική προσέγγιση του προαναφερόμενου θέματος, η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία αποσκοπεί πρωτίστως στη συνολική βελτίωση του επιπέδου φροντίδας αφενός της ίδιας της εγκύου, αφετέρου της ασφάλειας του ίδιου του παιδιού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εξετάζοντας τα περιθώρια πρόληψης όπως άλλωστε και των διαφόρων προσεγγίσεων σε θεραπευτικό επίπεδο.

## Παράγοντες πρόκλησης μόλυνσης

Επιπλοκές από διάφορες βακτηριακές, ιογενείς, παρασιτικές ή μυκητιασικές μητρικές λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης. Πράγματι, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι έγκυες γυναίκες είναι πιο ευάλωτες σε ορισμένες λοιμώξεις ως αποτέλεσμα αντισταθμιστικών φυσιολογικών και ανοσολογικών προσαρμογών. Ειδικότερα, ο προγεννητικός έλεγχος TORCH χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ορισμένων λοιμωδών νοσημάτων που μπορεί να προκαλέσουν γενετικές ανωμαλίες σε ένα έμβρυο, αν η μητέρα φέρει τη μόλυνση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι εξετάσεις αίματος που απαρτίζουν τον έλεγχο TORCH είναι για: τοξοπλάσμωση, ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊό(CMV) και ιό του απλού έρπητα (HSV). Άλλοι παράγοντες (σύφιλη, ανεμοβλογιά-ζωστήρας, παρβοϊός B19, κ.α.), είναι γνωστό ότι προκαλούν διάφορες επιπλοκές εγκυμοσύνης όπως συγγενείς λοιμώξεις, άμβλωση και ανωμαλίες στην ενδομήτρια εμβρυϊκή ανάπτυξη (Megli and Coyne, 2021).

Εκτός από αυτές τις πιο κοινές λοιμώξεις που συνδέονται με συγγενείς ανωμαλίες, η λοίμωξη ZIKA, ένα από τα νεότερα παθογόνα TORCH, προκάλεσε πρόσφατα δημόσια ανησυχία, με αποτέλεσμα σοβαρές επιπλοκές εγκυμοσύνης που κυμαίνονται από τον περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου έως τις αποβολές το 2015-2017 (Coyne and Lazear, 2016). Γενικά, τα περισσότερα παθογόνα TORCH προκαλούν ήπια έως μέτρια νοσηρότητα, αλλά οι λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να έχουν σοβαρές εμβρυϊκές συνέπειες λόγω διέγερσης συστηματικών ή τοπικών παραγόντων.

Αναδυόμενες μελέτες δείχνουν ότι διάφορα μικροβιακά παθογόνα και νευροτροπικοί ιοί μπορούν να διασχίσουν τον φραγμό του πλακούντα και μια ανώμαλη ανοσολογική απόκριση σε παθογόνα μπορεί να προκαλέσει διάφορες επιπλοκές εγκυμοσύνης (Platt et al., 2018), όπως:

- 1. Οξεία μητρική λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης: μπορεί να προκαλέσει μητρική νοσηρότητα ή / και θνησιμότητα ή ένα ευρύ φάσμα μαιευτικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού βάρους γέννησης, της θνησιγένειας, της αποβολής και του πρόωρου τοκετού.*
- 2. Κάθετη μετάδοση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης: η οποία μπορεί να οδηγήσει σε συγγενή λοίμωξη, ενδομήτριο θάνατο ή μόνιμη αναπηρία.*

3. *Περιγεννητική μετάδοση κατά τη διάρκεια του τοκετού: η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νεογνικές ασθένειες.*

Για να κατανοήσουμε καλύτερα την παθοφυσιολογία και τις συνέπειες των παθογόνων TORCH και άλλων μητρικών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και την επίδρασή τους στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, ταξινομήσαμε αυτά τα παθογόνα στις παραπάνω κατηγορίες (τοξοπλάσμωση, ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊό(CMV), ιό του απλού έρπητα (HSV), άλλοι παράγοντες).

### Ανοσοποιητικό σύστημα και εγκυμοσύνη

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι παγιωμένο γεγονός ότι το ανοσοποιητικό σύστημα της γυναίκας βιώνει μια «εξασθένιση» που είναι μια φυσική καταστολή. Κατά συνέπεια, υπάρχουν δύο αξιοσημείωτα αποτελέσματα: πρώτον, το έμβρυο προστατεύεται καθώς το σώμα της γυναίκας το αντιλαμβάνεται ως ξένο και εμφανίζει μια φυσιολογική αμυντική απόκριση, ιδιαίτερα στις αρχικές φάσεις της εγκυμοσύνης. Δεύτερον, αυτή η καταστολή διευκολύνει την εμφάνιση μικρών λοιμώξεων που δεν βλάπτουν καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Platt et al., 2018).

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μια ασφαλής εγκυμοσύνη και η γέννηση ενός υγιούς παιδιού είναι τα αποτελέσματα της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος στην τυπική του κατάσταση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στο έμβρυο δεν περιορίζεται στα πρώιμα στάδια της εμφύτευσης, αλλά παραμένει σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτή η συνεχής ανοσολογική απόκριση πιθανότατα παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη του τοκετού (Megli & Coyne, 2021).

Ωστόσο, σε ορισμένες γυναίκες, λόγω διαφόρων παραγόντων, το ανοσοποιητικό σύστημα αποτυγχάνει να επιδείξει την τυπική απόκριση καταστολής και αντί αυτού συνεχίζει να αντιδρά υπερβολικά, οδηγώντας σε συνεχή επίθεση κατά του εμβρύου, αν και με ορισμένες παραλλαγές. Αυτές οι επιθέσεις συμβαίνουν κατά κύματα και είναι πιθανώς πιο έντονες κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η ανοσολογική αντίδραση ξεκινά αμέσως μετά την εμφύτευση και συχνά ανιχνεύεται από τη γυναίκα, συνειδητά ή ασυνείδητα. Η ένταση και η έκβαση αυτής της αντίδρασης διαφέρουν από τη μια εγκυμοσύνη στην άλλη στην ίδια γυναίκα, υπογραμμίζοντας τη σημασία του εμβρύου στην ενεργοποίηση αυτής της απόκρισης. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες με εμφανείς αυτοάνοσες διαταραχές

αντιμετωπίζουν συνήθως προκλήσεις όσον αφορά τη σύλληψη και τη διατήρηση μιας εγκυμοσύνης (Megli & Coyne, 2021).

Κατά τις αρχικές φάσεις της εγκυμοσύνης, είναι σύνηθες φαινόμενο η αυξημένη ανταπόκριση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο να οδηγεί σε αυθόρμητη διακοπή. Σε αυτό το σημείο, υπάρχουν τυπικά ενδείξεις καθυστέρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης εντός της μήτρας, μαζί με την παρουσία ενός ακανόνιστου σάκου και ενός ανώμαλου καρδιακού ρυθμού. Ταυτόχρονα, η μέλλουσα μητέρα μπορεί να αντιμετωπίσει συμπτώματα που θυμίζουν τον κανονικό της έμμηνο κύκλο (Laursen, et al., 2021).

Καθώς η εγκυμοσύνη εξελίσσεται, ο κίνδυνος αποβολής μειώνεται μετά το όριο των 12 εβδομάδων, υπό την προϋπόθεση ότι το έμβρυο παραμένει βιώσιμο. Ωστόσο, οι συνεχείς επιθέσεις του ανοσοποιητικού στον πλακούντα μπορεί να οδηγήσουν σε εξασθενημένη λειτουργία του πλακούντα και πρόωρη γήρανση, οδηγώντας τελικά σε μείωση του ρυθμού ανάπτυξης του εμβρύου. Αυτή η μείωση στην ανάπτυξη επιμένει με διαφορετικούς ρυθμούς ανάλογα με την ένταση της ανοσολογικής απόκρισης, προκαλώντας μια κατάσταση γνωστή ως ενδομήτρια περιορισμός ανάπτυξης (IUGR) ή/και πρόωρο τοκετό, που συχνά συνοδεύεται από πρόωρη ρήξη των μεμβρανών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτές οι επιπλοκές μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε ενδομήτριο θάνατο (Laursen, et al., 2021).

Καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη ευαισθησία σε αυτοάνοσες επιπλοκές, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση, ερεθισμούς του δέρματος, υποτροπιάζουσες μικρές κολπικές λοιμώξεις, ανωμαλίες του θυρεοειδούς, διαβήτη κύησης, προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP και εκλαμψία. Μετά τον τοκετό, το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο είχε κατασταλεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υφίσταται μια ξαφνική αύξηση της δραστηριότητας καθώς επιστρέφει στην κατάσταση πριν από την εγκυμοσύνη. Ενώ οι περισσότερες γυναίκες δεν παρατηρούν αυτή την αντίδραση, μερικές μπορεί να εμφανίσουν μια υπερβολική ανοσολογική απόκριση που επηρεάζει σημαντικά την καθημερινή τους ζωή. Ευτυχώς, αυτή η κατάσταση συνήθως υποχωρεί μέσα σε λίγους μήνες. Ωστόσο, η ανάρρωση για αυτές τις γυναίκες είναι συχνά πιο δύσκολη και μερικές μπορεί να δυσκολεύονται να εκπληρώσουν τις μητρικές τους ευθύνες κατά τους πρώτους μήνες (Nuriel-Ohayon, et al., 2019).

Τα οστά και οι μύες συνδέονται συχνά με επιβαρυντικά συμπτώματα όπως πόνος και δυσκαμψία, ενώ η ψυχική κόπωση και άλλες αυτοάνοσες αντιδράσεις,

συμπεριλαμβανομένων εκείνων που επηρεάζουν το δέρμα και τον θυρεοειδή, παίζουν επίσης ρόλο. Ωστόσο, οι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία που αγωνίζονται με τη στειρότητα ανακάλυψαν ότι η θεραπεία για τα αυτοάνοσα προβλήματά τους με στοχευμένα φάρμακα (anti TNF) μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις πιθανότητές τους να συλλάβουν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Ως αποτέλεσμα, πολλά άτομα και ζευγάρια που προηγουμένως ήταν παγιδευμένα σε έναν ατελείωτο κύκλο προσπαθειών χωρίς επιτυχία, έχουν πλέον βρει επιτυχημένες λύσεις μέσω της σωστής καθοδήγησης και της άμεσης επίλυσης των προβλημάτων τους (Nuriel-Ohayon, et al., 2019)..

### Το μικροβίωμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Ο αριθμός των μελετών που διερευνούν τις αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι μάλλον περιορισμένος. Επομένως, τα δεδομένα σχετικά με το μικροβίωμα του εντέρου στην αρχή της εγκυμοσύνης παραμένουν αραιά και οι περισσότερες μελέτες έχουν σχετικά μικρά μεγέθη δειγμάτων ( $n < 50$ ) και χρησιμοποίησαν αλληλούχιση 16S rRNA, η οποία περιορίζει την ανάλυση σε επίπεδο είδους, στην καλύτερη περίπτωση. Παρά τα ζητήματα αυτά, αρκετές μελέτες αναφέρουν διαφορές κύησης τόσο σε ποντίκια όσο και σε ανθρώπους (Nuriel-Ohayon, et al., 2019) αν και είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι υπάρχουν μελέτες που δεν αναφέρουν καθόλου ή περιορισμένες διαφορές στο μικροβίωμα του εντέρου κατά τη διάρκεια της κύησης (Yang, et al., 2020).

Αυτό υπογραμμίζει την κρίσιμη ανάγκη για μεγάλες μακροχρόνιες μελέτες σε ανθρώπους που εξετάζουν σχετικούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης και οι αλλαγές στο μητρικό βάρος και τη διατροφή. Το 2012, οι Koren et al (2012) έδειξαν ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου του πρώτου τριμήνου είναι παρόμοια από πολλές απόψεις με εκείνη των υγιών μη εγκύων ανδρών και γυναικών μαρτύρων, αλλά ότι, μέχρι το τρίτο τρίμηνο, η δομή και η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου έμοιαζε με δυσβίωση που σχετίζεται με τη νόσο και διέφερε σημαντικά μεταξύ των εγκύων γυναικών.

Οι συγγραφείς εικάζουν ότι η χαμηλού βαθμού φλεγμονή στις επιφάνειες του εντερικού βλεννογόνου θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυτές τις αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου, αν και πρότειναν επίσης ότι οι ορμονικές αλλαγές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη θα μπορούσαν να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο. Η ορμονική διαμόρφωση της μικροχλωρίδας του εντέρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να θεωρηθεί

ζωτικής σημασίας τόσο για τη μητέρα όσο και για το βρέφος. Οι Nuriel- Ohayon et al (2019) έδειξαν ότι τα αυξημένα εγγενή επίπεδα προγεστερόνης στα τέλη της εγκυμοσύνης αύξησαν άμεσα τα επίπεδα Bifidobacterium τόσο στις γυναίκες όσο και στα ποντίκια. Το Bifidobacterium είναι ζωτικής σημασίας για τα βρέφη στη νεογνική περίοδο, καθώς αποικοδομεί τους δύσπεπτους ολιγοσακχαρίτες του ανθρώπινου γάλακτος (HMO) που προέρχονται από το μητρικό γάλα (Laursen, et al., 2021).

Κάποιος μπορεί να υποθέσει ότι η αύξηση του Bifidobacterium στις μητέρες αυξάνει τις πιθανότητες μετάδοσης αυτού του γένους εντέρου-εντέρου σε βρέφη με σκοπό την υποβάθμιση των HMOs και για την εκπαίδευση και ανάπτυξη του μικροβιώματος του εντέρου και του ανοσοποιητικού συστήματος του βρέφους (Henrick, et al., 2021). Αυτό δείχνει ότι η αναδιαμόρφωση της μικροχλωρίδας του εντέρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να είναι εξαιρετικά σημαντική για την υγεία των βρεφών. Η γνώση σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν τη μικροχλωρίδα του μητρικού εντέρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σημαντική, καθώς η τροποποίηση αυτών των παραγόντων θα μπορούσε να έχει βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία τόσο της μητέρας όσο και του βρέφους.

Καθώς διάφοροι παράγοντες εμπλέκονται στη διαμόρφωση του μικροβιώματος του εντέρου που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη, υπάρχει μεγάλη περιέργεια για το αν αυτές οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου σχετίζονται επίσης με επιπλοκές και αποτελέσματα εγκυμοσύνης. Από τις μελέτες που διερευνούν αυτές τις σχέσεις, οι περισσότερες έχουν επικεντρωθεί στον σακχαρώδη διαβήτη κύησης (GDM) και στις υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης όπως η προεκλαμψία (PE), αν και υπάρχουν επίσης κάποιες ενδείξεις για συσχετίσεις με άλλες επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως ο πρόωρος τοκετός.

Παράγοντες όπως η υπερβολική αύξηση βάρους κύησης και η παχυσαρκία, για παράδειγμα, έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με το μικροβίωμα του εντέρου των μητέρων σε μερικές μελέτες σε ανθρώπους (Stanislawski, et al., 2017). Επιπλέον, σε μια μικρή ανθρώπινη ομάδα, 41 μητέρες που γέννησαν πρόωρα έδειξαν αύξηση των κοινών στοματικών βακτηρίων στο μικροβίωμα του εντέρου τους σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταιριάζουν με την ηλικία κύησης που γέννησαν στο τέλος (Yin, et al., 2021). Τέλος, τα μικροβιακά χαρακτηριστικά του εντέρου έχουν επίσης συσχετιστεί με την απώλεια εγκυμοσύνης (Liu, et al., 2021).

## Ανεπιθύμητες Επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη

Ειδικότερα, οι οξείες βακτηριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν να αυξήσουν τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης και ακόμη και να έχουν αρνητική έκβαση της εγκυμοσύνης. Βακτηριακές λοιμώξεις, όπως λιστερίωση, βακτηριακή κολπίτιδα και σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (ΣΜΝ), μπορεί να προκληθεί από ένα μόνο βακτηριακό παθογόνο ή από μικροβιακή δυσβίωση και μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονώδη σηματοδότηση στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου ή / και σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

### Λιστερίωση

Η λιστερίωση είναι μια τροφιμογενής βακτηριακή λοίμωξη που προκαλείται από τη *Listeria monocytogenes* (Wang et al., 2021). Αν και αυτή η λοίμωξη είναι ασυνήθιστη σε υγιείς ανθρώπους, οι έγκυες γυναίκες είναι ιδιαίτερα ευάλωτες στη λοίμωξη από *L. monocytogenes*, πιθανώς λόγω της αλλοιωμένης ανοσολογικής τους κατάστασης (Wang et al., 2021). Μόλις μεταδοθεί μέσω μολυσμένων τροφίμων, η *L. monocytogenes* μπορεί να διασχίσει τον εντερικό φραγμό για να φτάσει στον πλακούντα προκαλώντας επιπλοκές εγκυμοσύνης όπως πρόωρο τοκετό, θνησιγένεια, συγγενείς ασθένειες και σηψαιμία (Mateus et al., 2013).

Ένα πρόσφατο ξέσπασμα λιστερίωσης στη Νότια Αφρική ανέφερε εξαιρετικά υψηλά ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ μολυσμένων βρεφών (>28%) και εγκύων γυναικών (Thomas et al., 2020). Αν και η παθοφυσιολογία της μετάδοσης του πλακούντα *L. monocytogenes* είναι ακόμα σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, αναδυόμενες μελέτες δείχνουν ότι το βακτήριο συνδέεται με την E-cadherin σε πρωτογενείς τροφοβλάστες μέσω της πρωτεϊνικής εσωτερικής ουσίας In1A και In1B ή In1P (Disson et al., 2008; Faralla et al., 2018), για να επιβιώσει σε ένα εχθρικό περιβάλλον, υποδηλώνοντας ότι το βακτήριο χρησιμοποιεί ειδικούς λοιμογόνους παράγοντες τροφοβλάστης για αποικισμό πλακούντα και λοίμωξη εμβρυϊκών ιστών (Bakardjiev et al., 2006).

Ταυτόχρονα, ο βακτηριακός αποικισμός στους ιστούς του πλακούντα οδηγεί σε ανάπτυξη αποστήματος, έμφυτη στρατολόγηση ανοσοκυττάρων και ανώμαλη έκκριση IFN- $\gamma$  στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου (Charlier et al., 2020, Maudet et al., 2021) και στη συνέχεια διεγείρει τη φλεγμονώδη σηματοδότηση και αυξάνει τη σοβαρότητα των νεογνικών εκβάσεων.

## Βακτηριακή κολπίτιδα

Η βακτηριακή κολπίτιδα (BV) χαρακτηρίζεται από απώλεια υγιούς σύνθεσης κολπικού μικροβιώματος και αύξηση της αφθονίας των παθογόνων μικροβίων (Isik et al., 2016). Η BV είναι η πιο κοινή γυναικολογική λοίμωξη μεταξύ των γυναικών κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας και της εγκυμοσύνης (Isik et al., 2016, Kumar et al., 2021a), με αποτέλεσμα σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως αποβολή και πρόωρο τοκετό ( Πίνακας 1 ) (Leitich et al., 2003). Οι κολπικές λοιμώξεις που προκαλούνται από στρεπτόκοκκο ομάδας Β (GBS), *Escherichia coli*, είδη *Bacteroides*, *C. trachomatis*, και *N. gonorrhoeae* μπορούν να ανέβουν στο γεννητικό σύστημα και στο ενδοαμνιακό υγρό προκαλώντας χοριοαμνιονίτιδα (Galinsky et al., 2013, Jain et al, 2022).

Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ανερχόμενα παθογόνα του ουρογεννητικού συστήματος είναι συνήθως πολυμικροβιακές (Mendz et al., 2013) και συχνά συνδέονται με μικροβιακό βιοφίλμ και αντιμικροβιακό αυχενικό βλεννογόνο για να φτάσουν στο ενδοαμνιακό υγρό ή στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου και να προκαλέσουν φλεγμονή τοπικά, η οποία στη συνέχεια θέτει σε κίνδυνο το έμβρυο λόγω ανώμαλης φλεγμονής στην εμβρυϊκή μεμβράνη (Ayala et al., 2019). Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για το πώς η δυσβιωτική χλωρίδα διασχίζει τα μητρικά εμπόδια για να φτάσει στο έμβρυο, αλλά το GBS και το *E. coli* είναι τα πιο κοινά παθογόνα που βρίσκονται στον πλακούντα και η σήψη όψιμης έναρξης στα νεογνά (Wilkie et al., 2019, Glaser et al, 2021).

Το GBS και το *E. coli* μπορούν και τα δύο να προσκολληθούν στην εμβρυϊκή μεμβράνη μέσω διαφόρων παραγόντων λοιμογόνου δράσης και να διεγείρουν τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, να παράγουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες και ενδεχομένως να αναπτύξουν εξωκυτταρικές παγίδες για να προκαλέσουν πρόωρη ρήξη της εμβρυϊκής μεμβράνης (Armistead et al., 2020, Coleman et al, 2021, Deshayes de Cambronne et al, 2021).

## Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ)

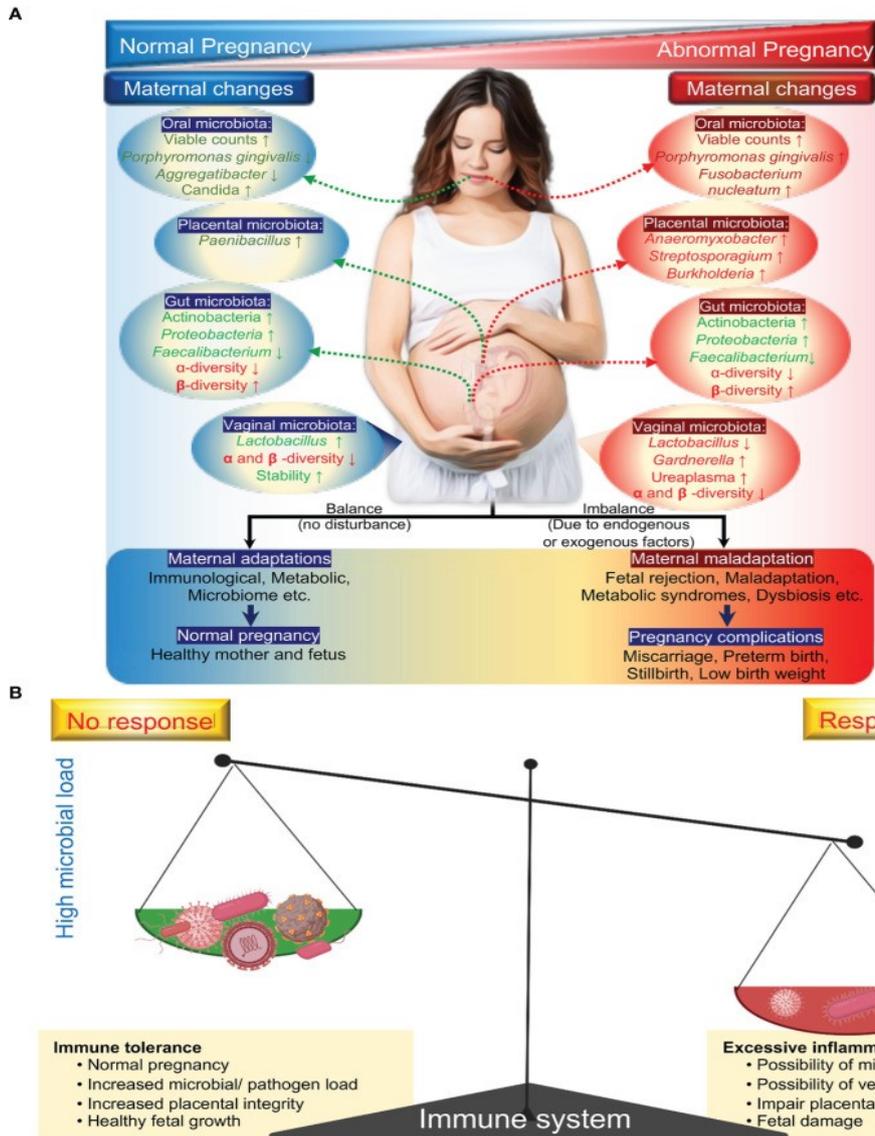
Η αλλαγή του κολπικού μικροπεριβάλλοντος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσει την κολπική ευαισθησία σε ευκαιριακά ΣΜΝ, τα οποία είναι συχνά ασυμπτωματικά, αλλά μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία. Η αύξουσα μετάδοση των *Chlamydia trachomatis* και *Neisseria gonorrhoeae* μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονώδη νόσο της πυέλου και ενδοκαρδίτιδα, καθώς και σε

σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης όπως έκτοπη κύηση, πρόωρο τοκετό και χαμηλό βάρος γέννησης (Adachi et al., 2016, Heumann et al., 2017).

Η σύφιλη είναι ένα άλλο κοινό ΣΜΝ (που προκαλείται από το *Treponema pallidum*). Αν και η παθοφυσιολογία της ανιούσας μετάδοσης του *T. pallidum* είναι άγνωστη, μπορεί να εξαρτάται τόσο από την ηλικία κύησης του εμβρύου όσο και από το μητρικό στάδιο μόλυνσης (Kimball et al., 2020, Primus et al., 2020). Η κάθετη μετάδοση αυτού του βακτηρίου μπορεί να προκαλέσει υπερβολική φλεγμονή στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου με αποτέλεσμα ήπιες έως σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρο τοκετό, συγγενείς ανωμαλίες και μερικές φορές απώλεια εμβρύου (Primus et al., 2020, Megli & Coyne, 2021).

### Μητρικό μικροβίωμα

Το μητρικό μικροβίωμα υφίσταται σημαντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και έχει προταθεί ότι επηρεάζει την υγεία των εγκύων γυναικών και των νεογνών τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και πέραν αυτής (Prince et al., 2015, Fettweis et al., 2019). Το μητρικό μικροβίωμα αποτελείται από διακριτές μικροβιακές κοινότητες που κυριαρχούνται από διαφορετικά βακτηριακά taxa, δηλαδή η βακτηριακή ταξινόμηση είναι υποπεδίο της ταξινόμησης αφιερωμένο στην ταξινόμηση δειγμάτων βακτηρίων σε ταξινομικές τάξεις. Για παράδειγμα, μια κολπική μικροβιακή κοινότητα που κυριαρχείται από είδη *Lactobacillus* προτείνεται να σχετίζεται με μια υγιή εγκυμοσύνη, ενώ η αφθονία μιας σύνθετης κολπικής μικροβιακής κοινότητας CST-IV, CST IV ταξινομήθηκε σε τρεις ανεξάρτητους CST με βάση τον τύπο των κυρίαρχων αναερόβιων ειδών: CST IV-A, CST IV-C, and CST IV-D, συμπεριλαμβανομένων των *Gardnerella*, *Prevotella*, *Chlamydia* και βακτηριακής κολπίτιδας (BV) που σχετίζονται με το βακτήριο-I (BVAB-I), σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες εκβάσεις εγκυμοσύνης και εμβρυϊκή λοίμωξη (Ravel et al., 2011, Kumar et al., 2021α, Saadaoui et al., 2021). Οι μικροβιακές κοινότητες του εντέρου και του στόματος, όπως το κολπικό μικροβίωμα, υφίστανται σημαντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης ενός σημαντικού εμπλουτισμού σε είδη ακτινοβακτηρίων και πρωτεοβακτηρίων στο έντερο και το στοματικό περιβάλλον (Εικόνα 1) (Offenbacher et al., 2006, Aagaard et al., 2012).



Εικόνα 1. Γενική μικροβιακή δυναμική κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υγείας και της περίπλοκης εγκυμοσύνης. Γνωστές αλλαγές στη μικροβιακή σύνθεση: αλλαγές σε μια συγκεκριμένη ταξινόμηση (πράσινο) και αλλαγές στην ποικιλομορφία της κοινότητας (κόκκινο) (A). Ανοσολογική απόκριση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης: δίκωπο μαχαίρι (B). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να ισορροπήσει μεταξύ της διατήρησης της ανάπτυξης του εμβρύου και της προστασίας τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου από παθογόνους παράγοντες.

Για να εξασφαλιστούν υγιή αποτελέσματα εγκυμοσύνης, αυτή η λεπτή ισορροπία μεταξύ μικροβιακών κοινοτήτων και ανοσολογικής ανοχής ή ανοσολογικής απόκρισης πρέπει να διατηρηθεί. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η μικροβιακή δυσβίωση συνδέεται με μια ποικιλία επιπλοκών της εγκυμοσύνης και την ανάπτυξη του εμβρύου (Seong et al., 2008, Han et al., 2010).

Για παράδειγμα, μη φυσιολογικές αλλαγές στη στοματική μικροχλωρίδα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως μείωση των ειδών *Lactobacillus* ή αύξηση της αφθονίας

του *Porphryomonas gingivalis*, μπορεί να οδηγήσουν σε περαιτέρω λοιμώξεις και παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες πιστεύεται ότι συμβάλλουν σε διάφορες επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως ο πρόωρος τοκετός, η απώλεια εγκυμοσύνης και το χαμηλό βάρος γέννησης, μεταξύ άλλων (Aagaard et al., 2012, Koren et al., 2012, de Weerth et al., 2013, Romero et al., 2014b, DiGiulio et al., 2015, Goltsman et al., 2018).

Ενώ η σχέση μεταξύ μικροβιακής δυσβίωσης και επιπλοκών εγκυμοσύνης είναι σαφής, η ακριβής φύση αυτών των αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη. Δεν είναι σαφές εάν η δυσβίωση βλάπτει το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα ή επηρεάζει άλλους μηχανισμούς (Zhang et al., 2015, Kumar et al., 2020) για την προώθηση των επιπλοκών της εγκυμοσύνης και της ανάπτυξης του εμβρύου. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ενδομήτρια ή εξωμητρική λοίμωξη ή η κολπική δυσβίωση προκαλεί μη φυσιολογική ανοσολογική απόκριση σε έγκυες γυναίκες και μπορεί να είναι ένας σημαντικός δείκτης πρόβλεψης για δυσμενείς εκβάσεις συγγενών λοιμώξεων.

### Ιογενείς λοιμώξεις

Το ανθρώπινο μικροβίωμα έχει μία σημαντική ποσότητα virome (αναφέρεται στη συνάθροιση ιών που συχνά διερευνάται και περιγράφεται με μεταγονιδιωματική αλληλουχία ιικών νουκλεϊκών οξέων που βρίσκονται συνδεδεμένα με ένα συγκεκριμένο οργανισμό), το οποίο περιλαμβάνει μια ποικίλη συλλογή ενδογενών ρετροϊών, ευκαρυωτικών και βακτηριοφάγων (Wylie et al., 2012) και αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως εννοχρηστικής βακτηριακής ποικιλομορφίας και λειτουργικότητας (Mills et al., 2013, Barr, 2017). Αν και η πλειοψηφία των ιών είναι αβλαβείς, ορισμένοι παθογόνοι ιοί μπορούν να διασχίσουν τη διεπαφή μητέρας-εμβρύου και να επηρεάσουν τις λειτουργίες του πλακούντα, προκαλώντας ενδεχομένως εμβρυϊκή νόσο.

### Κυτταρομεγαλοϊός

Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) είναι ένας ιός DNA που ανήκει στην οικογένεια Herpesviridae. Ο CMV είναι η πιο συχνή ιογενής λοίμωξη που μεταδίδεται κάθετα στη μήτρα, προκαλώντας ένα ευρύ φάσμα συγγενών διαταραχών όπως απώλεια ακοής και όρασης, ενδοκρανιακές ασβεστώσεις, μικροκεφαλία, δυσλειτουργία οργάνων και διανοητική αναπηρία (Liu et al., 2021). Ο CMV μεταδίδεται συνήθως από άτομο σε άτομο μέσω μολυσμένων σωματικών υγρών όπως το αίμα, το σάλιο, τα ούρα και το μητρικό γάλα (Cannon et al., 2011).

Μόλις μολυνθεί, ο ιός μπορεί να ζήσει σε αιμοποιητικά κύτταρα μυελού των οστών για το υπόλοιπο της ζωής ενός ατόμου (Collins-McMillen et al., 2018). Ωστόσο, είναι μια πρωτογενής λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και όχι μια επανενεργοποίηση μιας επίμονης λοίμωξης, που προκαλεί δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης (Borrana et al., 2001, Maidji et al., 2006).

Αν και η ακριβής παθοφυσιολογία του CMV είναι άγνωστη, η σοβαρότητα της λοίμωξης και οι συνέπειες του εμβρύου εξαρτώνται από την ηλικία κύησης κατά τη στιγμή της μητρικής λοίμωξης, υπονοώντας ότι οι αλλαγές στην ανοσολογική κατάσταση της μητέρας και στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου παίζουν σημαντικό ρόλο στην κάθετη μετάδοση του CMV. Σύμφωνα με νέα έρευνα, ο CMV μπορεί πρώτα να μολύνει τα περικύτταρα του πλακούντα πριν μολύνει το έμβρυο (Aronoff et al., 2017). Επιπλέον, οι έγκυες γυναίκες που έχουν μολυνθεί από CMV έχουν αυξημένα επίπεδα κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των TNF-α, IL-1β, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17 και CXCL10 που μπορεί να προκαλέσουν διάφορες επιπλοκές εγκυμοσύνης ή σοβαρά προβλήματα υγείας στο μωρό, όπως πρόωρο τοκετό ή χαμηλό βάρος γέννησης ή απώλεια ακοής κατά τη γέννηση ή αργότερα στη ζωή, ανάλογα με την εγκυμοσύνη (Scott et al., 2012).

### Ιός απλού έρπητα

Οι λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) είναι συχνά ασυμπτωματικές ή προκαλούν ήπια συμπτώματα σε ενήλικες. Ωστόσο, το μεταβαλλόμενο μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα από υψηλότερη φλεγμονώδη κατάσταση στην αρχή της εγκυμοσύνης σε χαμηλότερο επίπεδο φλεγμονής στα μέσα της εγκυμοσύνης μπορεί να προδιαθέτει τις έγκυες γυναίκες σε διαφορετικές ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των HSV (Straface et al., 2012).

Αν και ο μηχανισμός της διαπλακουντιακής μετάδοσής του είναι άγνωστος, η κάθετη μετάδοση μέσω άμεσης επαφής με ιογενείς βλάβες στο γεννητικό σύστημα κατά τη διάρκεια του τοκετού είναι μια πιο συχνή οδός νεογνικής λοίμωξης (James et al., 2014). Ως αποτέλεσμα, η μητρική λοίμωξη από HSV κοντά στο χρόνο του τοκετού αυξάνει τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλίτιδα απλού έρπητα, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα και ενδοκρανιακή ασβεστοποίηση στα νεογνά, με ποσοστό θνησιμότητας 50-80% σε περιπτώσεις που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία (Pinninti & Kimberlin, 2013).

## Ιός της ερυθράς

Ο ιός της ερυθράς (Rubella) ανήκει στην οικογένεια Togaviridae. Ο ιός της ερυθράς μεταδίδεται κυρίως μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων, και σε υγιείς ενήλικες, η λοίμωξη προκαλεί ήπια ασθένεια με χαμηλό πυρετό. Ωστόσο, οι έγκυες γυναίκες μολύνονται από ερυθρά έχουν 85% περισσότερες πιθανότητες να έχουν αποβολή ή θνησιγένεια και ο ιός μπορεί να προκαλέσει νέκρωση στους συγκυτιοτροφοβλάστες επιτρέποντάς του να διασχίσει τον φραγμό του πλακούντα (Lambert et al., 2015, Arora et al, 2017). Η νεογνική λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γενετικές ανωμαλίες με αρνητικές, δια βίου συνέπειες όπως οφθαλμική διαταραχή, ακουστικά προβλήματα, καρδιαγγειακά ελαττώματα, διαταραχή ομιλίας και αυτισμό (Lambert et al., 2015).

## Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

Παρά τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικών θεραπειών κατά του HIV, περίπου 38 εκατομμύρια άνθρωποι εξακολουθούν να νοσούν από τον ιό HIV, μεταξύ αυτών το 53% να είναι γυναίκες (Arora et al, 2017). Ο HIV μπορεί να μεταδοθεί μέσω του πλακούντα, περιγεννητικά (από την άμεση επαφή με τα μητρικά κολπικά υγρά ή το αίμα κατά τη διάρκεια του τοκετού) ή μεταγεννητικά (από το μητρικό γάλα ή άλλες πηγές) (Milligan & Overbaugh, 2014).

Ως αποτέλεσμα, η συγγενής μετάδοση του HIV παραμένει η κύρια αιτία νεογνικών λοιμώξεων. Αν και είναι άγνωστο πώς ο HIV διασχίζει τον φραγμό του πλακούντα, τα νεογνά που γεννιούνται από γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV διατρέχουν πάντα σημαντικά υψηλό κίνδυνο κάθετης μετάδοσης (25% απουσία αντιρετροϊκής θεραπείας) (Bernstein & Wegman, 2018), γεγονός που τα προδιαθέτει σε σοβαρές συνέπειες για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) και καρδιαγγειακών παθήσεων (Maartens et al., 2014). Επιπλέον, η λοίμωξη HIV συνδέεται συχνά με ευκαιριακές λοιμώξεις, αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο δυσμενών αποτελεσμάτων εγκυμοσύνης ή κάθετης μετάδοσης (Johnson & Chakraborty, 2016).

## Ιός Zika

Ο ιός Zika (ZIKV) είναι ένας αναδυόμενος αρμποϊός που είναι ενδημικός στην Αφρική, την Αμερική, την Ασία και την Ευρώπη (Khaiboullina et al., 2018). Ο ZIKV μεταδίδεται κυρίως από το τσίμπημα ενός μολυσμένου κουνουπιού του γένους *Aedes* (Khaiboullina et al.,

2018). Αν και η λοίμωξη ZIKV σε ενήλικες προκαλεί ήπια συμπτώματα με χαμηλό πυρετό, κεφαλαλγία, εξάνθημα (Javanian et al., 2018), ο ZIKV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα και να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων εγκυμοσύνης και μεταγεννητικών αναπτυξιακών επακόλουθων, όπως αποβολή ή θνησιγένεια, ή τα επιζώντα βρέφη παρουσιάζουν δια βίου νευρολογικά ελαττώματα όπως διευρυμένες κοιλίες, καταρρέοντες εγκεφάλους και μικροκεφαλία.

Αναδυόμενες μελέτες δείχνουν ότι ο ZIKV μπορεί να μολύνει επιλεκτικά ινοβλάστες και μακροφάγα, τροφοβλάστες, κύτταρα Hofbauer (εμβρυϊκά μακροφάγα) και ομφάλιο λώρο (Quicke et al., 2016, Tabata et al., 2016) και μπορεί να προκαλέσει σημαντικά επίπεδα κυτοκινών IL-6, IL-15, IL-17, IFN-α, CXCL10 και IFN-γ στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου και στο αμνιακό υγρό, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές εμβρυϊκές νευρολογικές ανωμαλίες (Ornelas et al., 2017, Maucourant et al, 2019).

Τα συσσωρευμένα στοιχεία δείχνουν μια σχέση μεταξύ της λοίμωξης ZIKV και της συγγενούς μικροκεφαλίας (Tang et al., 2016, Gladwyn-Ng et al, 2018). Η λοίμωξη ZIKV κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει στρες ενδοπλασματικού δικτύου στον εμβρυϊκό εγκέφαλο, το οποίο μπορεί να διαταράξει τη φυσιολογική πρωτεϊνική απόκριση στον εγκεφαλικό φλοιό και να οδηγήσει σε μικροκεφαλία στα μωρά που γεννιούνται από μητέρες που έχουν μολυνθεί με ZIKV (Mlakar et al., 2016, Gladwyn-Ng et al, 2018).

## COVID-19

Η πιο πρόσφατη πανδημία COVID-19, που προκλήθηκε από τον κορωνοϊό σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2), μολύνει πάνω από 308 εκατομμύρια άτομα και σκότωσε 5,5 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, υπογραμμίζοντας τη σημασία της εστίασης στην υγεία των γυναικών. Ο SARS-CoV2 μεταδίδεται κυρίως μέσω στενής επαφής με μολυσμένο άτομο, καθώς και μέσω αερολυμάτων και αναπνευστικών σταγονιδίων (Saadaoui et al., 2021) και μπορεί να επηρεάσει σοβαρά μια ποικιλία φυσιολογικών και ανοσολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της υγείας και των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης (Kumar & Al Khodor, 2020, Saadaoui et al, 2021).

Ο SARS-CoV-2 συνδέεται με τα κύτταρα ξενιστές μέσω του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2) (Yan et al., 2020), ο οποίος εκφράζεται στην επιφάνεια διαφόρων τροφοβλαστών, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων κυτταροτροφοβλάστης και συγκυτιοτροφοβλάστης στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου (Gengler et

al., 2021). Αν και το γονιδίωμα του βιρίου έχει παρατηρηθεί σε δείγματα πλακούντα και κόλπου (Dong et al., 2020), η πλειονότητα των πρόσφατων αναφορών δεν δείχνει ενδείξεις κάθετης μετάδοσης (Saadaoui et al., 2021), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο SARS-CoV2 δεν μπορεί να διασχίσει τους φραγμούς του πλακούντα ακόμη και σε σοβαρά μολυσμένες γυναίκες.

Παρά το μέγεθος της πανδημίας, οι έγκυες γυναίκες δεν φαίνεται να μεταφέρουν κάθετα τον SARS-CoV2 στο έμβρυο, αλλά η φλεγμονώδης καταιγίδα κατά τη διάρκεια της λοίμωξης SARS-CoV2 μπορεί έμμεσα να προκαλέσει επιπλοκές εγκυμοσύνης και ακόμη και εμπόδια στην ανάπτυξη του εμβρύου. Για παράδειγμα, η αύξηση των επιπέδων φλεγμονωδών κυτοκινών κατά τη διάρκεια της μόλυνσης, όπως η IL-1, η IL-2, η IL-7, η IL-10 και ο TNF-α στο μητρικό αίμα, στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες επιπλοκές της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της μητρικής θνησιμότητας, της προεκλαμψίας και του πρόωρου τοκετού (Villar et al., 2021).

### Παράσιτα

Παρά το γεγονός ότι οι αναδυόμενες γνώσεις και πρακτικές για την πρόληψη ασθενειών που μεταδίδονται από κουνούπια έχουν μειώσει σημαντικά τις παρασιτικές λοιμώξεις παγκοσμίως (Nguyen-Tien et al., 2021), ορισμένες παρασιτικές λοιμώξεις εξακολουθούν να είναι συχνές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω των συνθηκών διαβίωσης (Brummaier et al., 2019) ή της μειωμένης ανοσίας του ξενιστή. Λόγω της μειωμένης μητρικής ανοσίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι παρασιτικές λοιμώξεις είναι συχνές μεταξύ των εγκύων γυναικών που ζουν σε περιβάλλοντα χαμηλών υγειονομικών πόρων (Brummaier et al., 2019) και επομένως μπορούν να επηρεάσουν την υγεία της μητέρας και του εμβρύου.

### Τοξοπλάσμωση

Η τοξοπλάσμωση προκαλείται από το *Toxoplasma gondii* με αποτέλεσμα περισσότερες από 200.000 περιπτώσεις συγγενούς τοξοπλάσμωσης παγκοσμίως κάθε χρόνο (Bigna et al., 2020). Το *T. gondii* μπορεί να μεταδοθεί κάθετα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για να προκαλέσει τοξοπλάσμωση και μπορεί να οδηγήσει σε υψηλό κίνδυνο συγγενών ασθενειών (Bigna et al., 2020). Παρόλο που η κάθετη μετάδοση τοξοπλάσμωσης μπορεί να συμβεί μόνο στο 30-40% των ασθενών, η λοίμωξη από *T. gondii* κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανώμαλη ανοσολογική απόκριση στο αίμα για

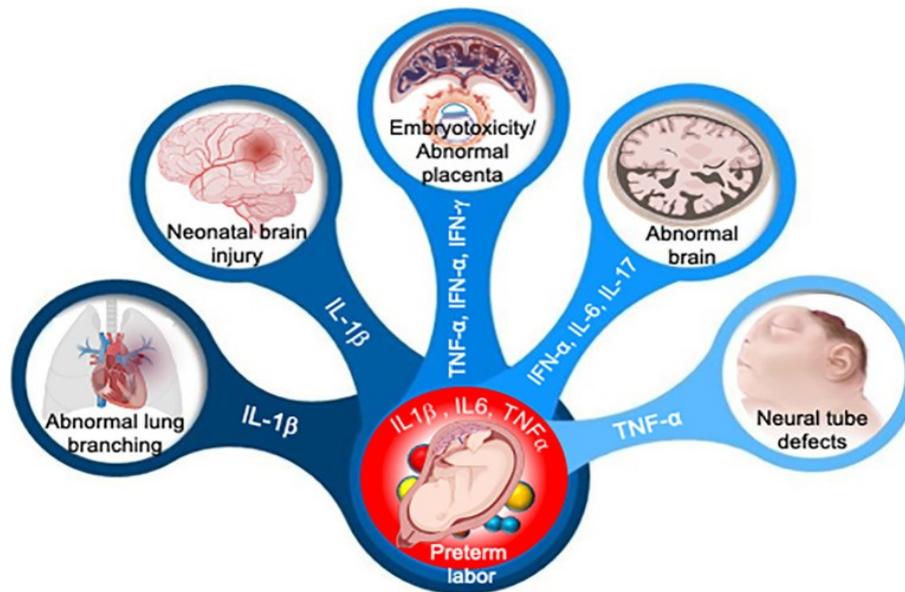
τον έλεγχο της λοίμωξης (Sasai & Yamamoto, 2019). Η ανοσολογική απόκριση προς τα μολυσμένα με *T. gondii* κύτταρα οδηγεί σε ανώμαλη παραγωγή IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-17 που μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή και θνησιγένεια (Smith et al., 2021).

### Ελονοσία

Τα παράσιτα της ελονοσίας, κυρίως το *Plasmodium falciparum* και το *Plasmodium vivax*, είναι άλλα παθογόνα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου και του πρόωρου τοκετού (Briand et al., 2016, Romero et al, 2021). Τα ερυθροκύτταρα που έχουν μολυνθεί από παράσιτα ελονοσίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν να προσκολληθούν στους υποδοχείς του πλακούντα και να προκαλέσουν φλεγμονή του πλακούντα και επακόλουθη βλάβη, προκαλώντας βλάβη τόσο στη μητέρα όσο και στο βρέφος της (Chua et al., 2021).

Αναδυόμενα στοιχεία δείχνουν ότι οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από παράσιτα ελονοσίας έχουν σημαντικά υψηλότερα συστηματικά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών, συμπεριλαμβανομένων των TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, οι οποίες φαίνεται να είναι βασικοί μεσολαβητές των επιπλοκών της εγκυμοσύνης (Nasr et al., 2014). Η απόκριση IFN- $\gamma$  κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι δίκοπο μαχαίρι. Παίζει τόσο προστατευτικούς όσο και παθολογικούς ρόλους κατά τη διάρκεια της λοίμωξης από ελονοσία (Nasr et al., 2014).

Η απόκριση IFN- $\gamma$  σε γυναίκες μολυσμένες από παράσιτα ελονοσίας είναι ζωτικής σημασίας για την κάθαρση των παρασίτων τόσο στο ήπαρ όσο και στο στάδιο του αίματος (Inoue et al., 2013), ωστόσο τα υψηλά επίπεδα IFN- $\gamma$  μπορεί επίσης να επιδεινώσουν τη σοβαρότητα της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλικής ελονοσίας και άλλων επιπλοκών της εγκυμοσύνης όπως η εμβρυοτοξικότητα ή ο μη φυσιολογικός πλακούντας όπως φαίνεται στην (Εικόνα 2) (King & Lamb, 2015).



Εικόνα 2. Ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης που προκαλούνται από ανώμαλη απόκριση κυτοκινών. Τα ανώμαλα επίπεδα της IL-1β, IL-6, IL-17, TNF-α, IFN-α και IFN-γ στο αμνιακό υγρό μπορούν να προκαλέσουν ανεπάρκεια ανάπτυξης πολλαπλών οργάνων στο έμβryo ή να προκαλέσουν πρόωρη ενεργοποίηση των πρωτεϊνών ωρίμανσης του τραχήλου της μήτρας και έναρξη πρόωρου τοκετού.

### Μυκητιάσεις

Η συντριπτική πλειοψηφία των μυκήτων είναι αβλαβείς και οι σοβαρές μυκητιασικές λοιμώξεις είναι ασυνήθιστες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε έγκυες γυναίκες, γεγονός που δυνητικά μπορεί να αυξήσει τις μητρικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της προωρότητας ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, ακόμη και της απώλειας εμβρύου (Rasti et al., 2014).

### Καντιντίαση

Η καντιντίαση είναι η πιο κοινή αιτία μόλυνσης παγκοσμίως και προκαλείται από την *Candida*, έναν ευκαιριακό ζυμομύκητα (Manolakaki et al., 2010). Υπό κανονικές συνθήκες, τα περισσότερα είδη *Candida* είναι συμπληρωματικά ή ενδοσυμβίωσης, αλλά ορισμένα είδη, όπως η *Candida albicans* και η *Candida parapsilosis*, μπορούν να προκαλέσουν καντιντίαση (AN & Rafiq, 2021). Η κολπική καντιντίαση είναι η πιο συχνή γυναικολογική λοίμωξη κατά την αναπαραγωγική ηλικία και την εγκυμοσύνη. Σύμφωνα με αναδυόμενες μελέτες, έως και το 40% των γυναικών έχουν κολπικό αποικισμό με *Candida spp.* κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (DiGiulio, 2012), η οποία μπορεί εύκολα να μεταδοθεί στον φραγμό μητέρας-εμβρύου και να προχωρήσει σε ενδοαμνιακή λοίμωξη που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού

βάρους γέννησης ή της εμβρυϊκής καντιντίασης (Siriratsivawong et al., 2014, Drummond & Lionakis, 2018).

### Διαβήτης κύησης

Η δυσβίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου έχει μελετηθεί εκτενώς σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Hartstra, et al., 2015), και παρόμοια δυσβίωση αρχίζει να εμφανίζεται σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη κύησης (GDM, ανασκοπήθηκε στη μελέτη από τους Hasain et al. (2020)). Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και του ΣΔΚ επικεντρώθηκαν στη σύνθεση της μικροχλωρίδας μετά την εγκυμοσύνη. Μια μελέτη, ωστόσο, εξέτασε τη μικροχλωρίδα των γυναικών στο πρώτο τρίμηνο και βρήκε σημαντική δυσβίωση σε ΣΔΚ-θετικές έναντι ΣΔΚ-αρνητικές γυναίκες (αυξημένη οικογένεια Ruminococcaceae) (Mokkala, et al., 2017).

Τα πρότυπα δυσβολίας που σχετίζονται με τον ΣΔΚ συνεχίστηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Chen, et al., 2020), ακόμη και όταν ελήφθησαν υπόψη οι φυσιολογικές αλλαγές υποβάθρου. Οι ταξινομικές κατηγορίες που σχετίζονταν με τον ΣΔΚ ήταν ποικίλες και διέφεραν μεταξύ των μελετών, αλλά γενικά περιελάμβαναν Ruminococcaceae, Enterobacteriaceae, Desulfovibrio, Parabacteroides distasonis, Prevotella και Collinsella. Από την άλλη πλευρά, το βακτήριο Faecali και το Bifidobacterium ήταν συνήθως λιγότερο άφθονα (Hasain et al., 2020).

Κατά συνέπεια, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ αυτών των ταξινομικών κατηγοριών και της φλεγμονής, της λιπαρότητας και της δυσανεξίας στη γλυκόζη. Δυσβίωση μεταξύ των θετικών στον ΣΔΚ γυναικών αναφέρθηκε επίσης λίγο μετά την εγκυμοσύνη (Crusell, et al., 2018), αλλά τα ακριβή πρότυπα διέφεραν μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, σε μια μελέτη που εξέτασε τις μακροπρόθεσμες αλλαγές στη μικροχλωρίδα, δεν υπήρξε επίδραση του ΣΔΚ πέντε χρόνια μετά την εγκυμοσύνη (Hasan, et al., 2018). Η μηκωνική μικροχλωρίδα ήταν επίσης σημαντικά διαφορετική μεταξύ των νεογνών που γεννήθηκαν από ΣΔΚ-θετικές έναντι ΣΔΚ-αρνητικές μητέρες (Wang, et al., 2018).

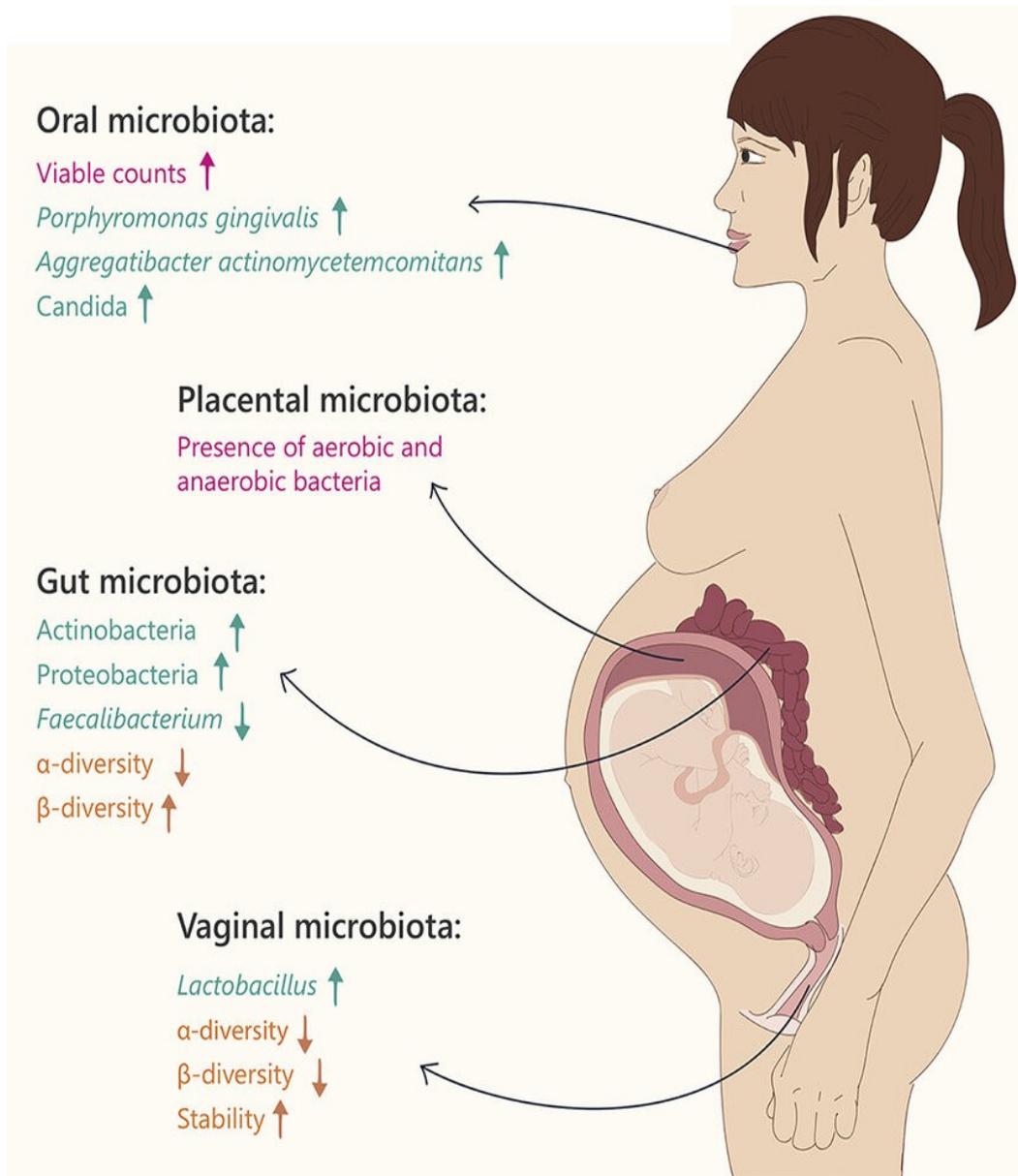
## Κίνδυνος προεκλαμψίας

Λίγα είναι γνωστά για την επίδραση της μικροχλωρίδας του εντέρου στον κίνδυνο ΠΕ, αλλά μια μικρή μελέτη διαπίστωσε ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου των Κινέζων γυναικών με ΠΕ είχε διαφορετικό μικροβιακό προφίλ από εκείνες με υγιείς εγκυμοσύνες και χαρακτηρίζονταν από υψηλότερη αφθονία *Bulleidia moorei* και *Clostridium perfringens* και μειωμένη αφθονία του παραγωγού προπιονικού *Coprococcus catus* (Liu, et al., 2017). Επιπλέον, μια δεύτερη μελέτη σε γυναίκες με ΠΕ διαπίστωσε υψηλότερη αφθονία *Fusobacterium* και *Veillonella* καθώς και ευκαιριακά παθογόνα και μείωση των ευεργετικών βακτηρίων *Faecalibacterium* και *Akkermansia*, συσχετίζοντας αυτές τις αλλαγές συσχετίστηκαν με αυξημένη αρτηριακή πίεση (Chen, et al., 2020).

## Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Όπως αναφέρθηκε στις προηγούμενες ενότητες, μια υγιής μικροχλωρίδα είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη ασθενειών και τη διατήρηση της συνολικής υγείας. Είναι καλά τεκμηριωμένο στη βιβλιογραφία ότι το ανθρώπινο μικροβίωμα έχει κεντρικό ρόλο στα αποτελέσματα της υγείας της μητέρας και του παιδιού (Dunlop, et al., 2015). Έτσι, η διατροφή, ο τρόπος ζωής και η πρόσληψη ευεργετικών μικροβίων επηρεάζουν βαθιά τη σύνθεση και τη λειτουργία της μικροχλωρίδας, αλλά η περιβαλλοντική έκθεση στα μικρόβια είναι επίσης απαραίτητη.

Η διατροφή είναι ένας κρίσιμος παράγοντας που επηρεάζει την υγεία και τη γήρανση, καθώς αυτές οι επιδράσεις διαμεσολαβούνται επίσης από την ικανότητα των θρεπτικών ουσιών να ρυθμίζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου και, συνεπώς, τη μεταβολική λειτουργία. Ωστόσο, δεν είναι όλες οι δίαιτες ισοδύναμες και αναγνωρίζεται ότι διαφορετικά διατροφικά πρότυπα ασκούν ξεχωριστές επιδράσεις στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Για παράδειγμα, η δυτική διατροφή (WD), που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, κορεσμένων λιπών, σακχάρων και γενικά επεξεργασμένων τροφίμων, καθώς και χαμηλή πρόσληψη ινών, έχει βαθιές επιπτώσεις στη διαμόρφωση της χλωρίδας του εντέρου (Hills, et al., 2019).



Εικόνα 3. Αλλαγές στο μικροβίωμα στο νεογέννητο. Το κείμενο και τα βέλη αναφέρονται: σε αλλαγές σε συγκεκριμένη ταξινόμηση (πράσινο), γενικές αλλαγές (ροζ) και ποικιλομορφία κοινότητας (πορτοκαλί).

Για το λόγο αυτό, η προσκόλληση σε WD προδιαθέτει την εμφάνιση χρόνιων-εκφυλιστικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων τύπων καρκίνου (Suriano, et al., 2022). Από την άλλη, μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, κορεσμένα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας, ζωικές πρωτεΐνες (δηλαδή κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας) και ζάχαρη, όπως η μεσογειακή διατροφή (MD), μπορεί να ρυθμίσει τη σύνθεση και τη λειτουργικότητα της μικροχλωρίδας του ανθρώπινου εντέρου και να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθένειας σε σύγκριση με την WD. Οι διαιτητικές ίνες προσφέρουν διαφορετικά

υποστρώματα για αντιδράσεις ζύμωσης που πραγματοποιούνται από συγκεκριμένους μικροοργανισμούς για την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA) όπως οξικό, βουτυρικό και προπιονικό, τα οποία με τη σειρά τους ασκούν θετικές επιδράσεις στην υγεία του εντέρου (Suriano, et al., 2022).

Μόλις τροποποιηθούν, τα πρεβιοτικά είναι τρόφιμα ή ενώσεις που χρησιμοποιούνται για την εξισορρόπηση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Τα πρεβιοτικά δεν πρέπει να συγχέονται με τα προβιοτικά, τα οποία είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που, μετά τη χορήγησή τους σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία του ξενιστή (Hill, et al., 2014).

Δεδομένου ότι τόσο τα προ- όσο και τα πρεβιοτικά είναι ασφαλή και καλά ανεκτά ακόμη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η χρήση τους προτείνεται αξιοσημείωτα. Μαζί, βοηθούν στη διευκόλυνση της μικροβιακής ισορροπίας του γαστρεντερικού σωλήνα, αυξάνοντας τη μικροβιακή ποικιλομορφία, βελτιώνοντας τη λειτουργία του εντερικού φραγμού, μειώνοντας τη φλεγμονή και ρυθμίζοντας την παραγωγή ινσουλίνης (Ibrahim, et al., 2022).

Επιπλέον, χάρη σε αυτά τα συμπληρώματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διαμορφώνεται η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου καθώς και η βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων (Amabebe, et al., 2020). Πράγματι, οι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών και, ως εκ τούτου, η αποτελεσματικότητά τους εξαρτώνται από τα στελέχη που υπάρχουν στο παρασκεύασμα, εξηγώντας έτσι γιατί πολλοί απέτυχαν στις θεραπείες τους. Ως εκ τούτου, η καλύτερη κατανόηση των ακριβών μικροβιακών τροποποιήσεων σε κάθε γυναικολογική ασθένεια θα προσφέρει πληροφορίες σχετικά με την επιλογή της ακριβούς παρέμβασης αντί να τις θεωρεί ως ένα μέγεθος που ταιριάζει σε όλους (Ionescu, et al., 2022).

Ένας άλλος σημαντικός διατροφικός παράγοντας που έχει κερδίσει μεγάλη προσοχή τα τελευταία χρόνια αντιπροσωπεύεται από Ω-3 λιπαρά οξέα (FAs) και πολυακόρεστα FAs (PUFAs), που περιέχονται κυρίως στο κρέας ψαριών, τα αυγά, τα θαλασσινά και τα φυτικά έλαια. Η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων έχει συνδεθεί με τη βελτίωση της σύνθεσης και της ποικιλομορφίας του μικροβιώματος του εντέρου. Επιπλέον, διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες ενώ ταυτόχρονα συμμετέχουν στη νευροανάπτυξη, καθώς είναι θεμελιώδεις για τη σύνθεση των λιπιδίων του εγκεφάλου (Leyrolle, et al., 2021).

Η σωματική δραστηριότητα (PA) είναι ένας επιπλέον τροποποιήσιμος τρόπος ζωής που ρυθμίζει τη μικροχλωρίδα. Η PA, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχει αποδειχθεί ότι έχει ευεργετικές επιδράσεις στις έγκυες γυναίκες, βελτιώνοντας σημαντικά αρκετές επιπλοκές κύησης (Leyrolle, et al., 2021) και προάγοντας την ψυχολογική ευεξία καθώς παράγονται ενδορφίνες. Ωστόσο, ο τρόπος με τον οποίο η PA ρυθμίζει τη μικροχλωρίδα του εντέρου χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση, καθώς εξαρτάται από διαφορετικούς παράγοντες όπως η ένταση της προπόνησης, το περιβάλλον και η διατροφή (Campaniello, et al., 2022).

Άλλοι παράγοντες που τροποποιούν την ανθρώπινη μικροχλωρίδα αντιπροσωπεύονται από το εσωτερικό και εξωτερικό περιβάλλον. Οι περιβαλλοντικές αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε επίμονη ανισορροπία της μικροβιακής κοινότητας με σημαντικές αλλαγές όχι μόνο στον ξενιστή αλλά και στη μικροχλωρίδα του, μέσα και έξω από το σώμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανοσολογική ανισορροπία που οδηγεί σε φλεγμονώδη κατάσταση, ταλαιπωρώντας έτσι διαφορετικά όργανα και συστήματα (da Silva, et al., 2022).

Όλες αυτές οι πτυχές θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, καθώς τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία έδειξαν άμεση συσχέτιση μεταξύ της οικιακής και σωματιδιακής ρύπανσης, για παράδειγμα με την ιδιοκτησία ενός κατοικίδιου ζώου και της διαμόρφωσης της ανθρώπινης μικροχλωρίδας (Chong-Neto, et al., 2022).

Τα τελευταία χρόνια έχουμε γίνει μάρτυρες μιας έκρηξης πληροφοριών σχετικά με το ρόλο των αλλαγών της μικροχλωρίδας στην υγεία και τις ασθένειες. Ένας από τους περιορισμούς της έρευνας του μικροβιώματος είναι οι διαφορετικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της σύνθεσης του μικροβιώματος (Hornef & Penders, 2017).

Τέτοιες διαφορές μπορούν να δημιουργήσουν μεροληψία στην ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων. Για παράδειγμα, αν και υπάρχουν αυξανόμενες μελέτες στη βιβλιογραφία, υπάρχουν επί του παρόντος αβέβαιες ενδείξεις για ένα μικροβίωμα πλακούντα. Από αυτή την άποψη, συνιστάται η ανάγκη για κοινές και τυποποιημένες τεχνικές σχετικά με την έρευνα του μικροβιώματος.

Η παρουσία μιας δυναμικής σχέσης μεταξύ της συμβιωτικής μικροχλωρίδας και της μικροχλωρίδας του ξενιστή είναι σήμερα μια σημαντική πτυχή της ανθρώπινης φυσιολογίας (Hornef & Penders, 2017). Ομοίως, ένα μη ισορροπημένο μικροβίωμα σχετίζεται με συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις. Οι μικροβιακοί μεταβολίτες μπορούν να

τροποποιήσουν την κυτταρική επιγενετική με υγιή ή επιβλαβή τρόπο (δυσβίωση) (Hornef & Penders, 2017). Επομένως, η παρουσία μιας δυσβιοτικής κατάστασης μπορεί να επηρεάσει τις αναπαραγωγικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της γονιμοποίησης, της εμφύτευσης, του πλακούντα και του ανοσοποιητικού συστήματος.

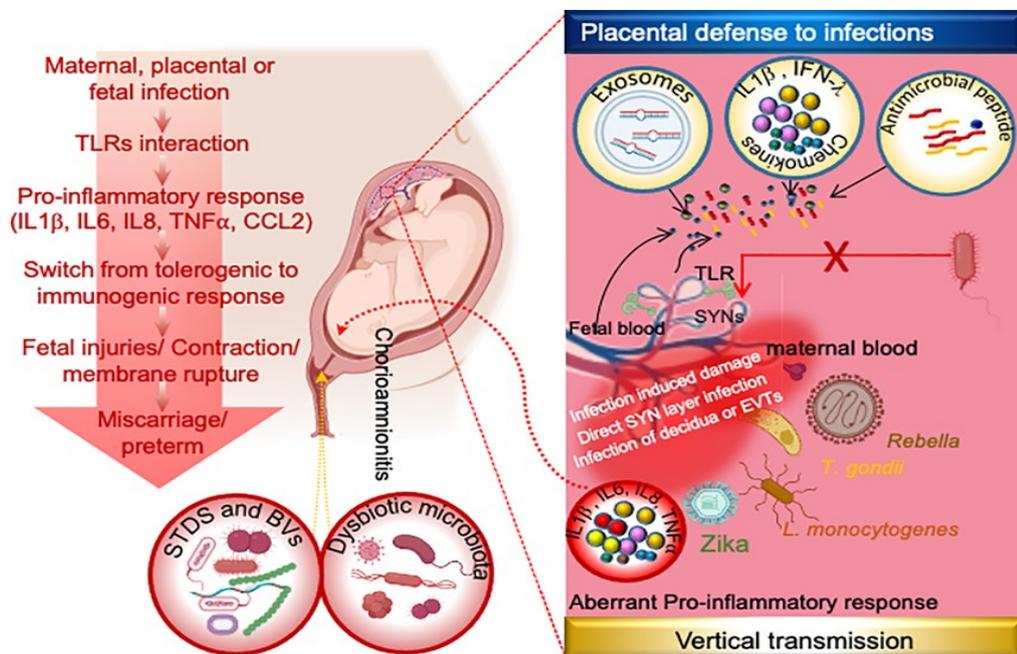
Για ό, τι αφορούν οι διαταραχές εγκυμοσύνης, οι αλλαγές στο μητρικό μικροβίωμα, η αλληλεπίδρασή του με το ανοσοποιητικό σύστημα και η συμμετοχή του στην παθογένεση των μαιευτικών επιπλοκών παραμένουν ελάχιστα κατανοητές. Μελλοντικές μελέτες που αξιολογούν το μικροβίωμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό στις πιο κοινές και επηρεάζουσες μαιευτικές παθολογίες με τυποποιημένες, ομοιόμορφες και επικυρωμένες τεχνικές θα μπορούσαν να αποσαφηνίσουν το ρόλο του. Ενδιαφέρον θα μπορούσε να είναι η αξιολόγηση του μικροβιώματος σε ιστούς (in vivo ή in vitro χρησιμοποιώντας οργανοειδή) και όχι σε βιολογικά υγρά (Bartfeld, 2016, Almeqdadi, et al., 2019). Αυτά τα πρόσθετα στοιχεία μπορεί να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη για αξιολόγηση του μικροβιώματος σε συγκεκριμένες διαταραχές εγκυμοσύνης.

Η καλύτερη κατανόηση της δυσλειτουργίας της μητρικής μικροχλωρίδας μπορεί να ρίξει φως σε διαγνωστικά ή προληπτικά μέτρα για τη βελτίωση της μητρικής και νεογνικής υγείας. Μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές πιθανότατα θα αναληφθούν για τη ρύθμιση της σύνθεσης της μικροχλωρίδας, μεταξύ των οποίων μπορούμε να αναφέρουμε τη χρήση προ- και πρεβιοτικών και διαιτητικών αλλαγών. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την παροχή συγκεκριμένων εργαλείων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών για την πρόληψη ασθενειών και προσαρμοσμένων θεραπειών.

### Πρόληψη

Αν και οι τεχνολογικές εξελίξεις κατά την τελευταία δεκαετία έχουν σημειώσει σημαντική πρόοδο σε πολλαπλά μέτωπα, συμπεριλαμβανομένης της καλύτερης κατανόησης των μοριακών μηχανισμών, της ακριβέστερης διάγνωσης και των σημαντικά βελτιωμένων θεραπευτικών αποτελεσμάτων, τα αυξανόμενα περιστατικά επιπλοκών που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη εξακολουθούν να θέτουν τρομακτικές προκλήσεις στην κατανόηση της υποκείμενης παθογένειάς τους, της αλληλεπίδρασης ξενιστή-παθογόνου στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου. Καθώς η συχνότητα εμφάνισης μητρικών λοιμώξεων και συναφών επιπλοκών εγκυμοσύνης αυξάνεται, η καλύτερη κατανόηση των αναπτυξιακών γεγονότων που

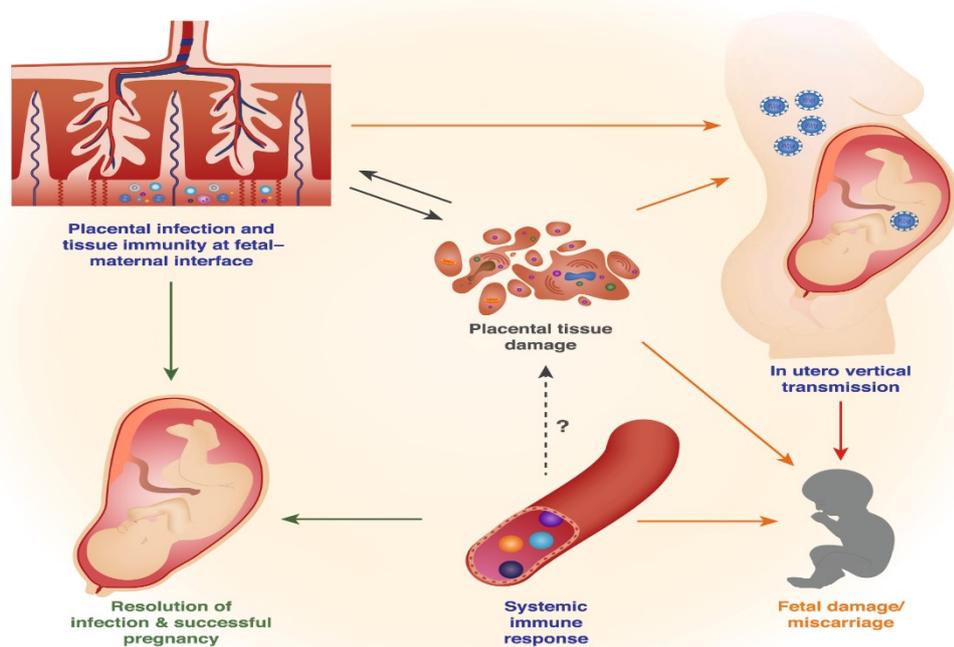
οδηγούν σε αλληλεπίδραση ξενιστή-παθογόνου στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου και παρεκκλίνουσα ανοσολογική απόκριση είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη ορθολογικών στρατηγικών παρέμβασης. Με τη βοήθεια προηγμένων μοριακών τεχνικών, τα παθογόνα TORCH και η ικανότητά τους να διασχίζουν τον φραγμό μητέρας-εμβρύου για να προκαλέσουν συγγενή νόσο του εμβρύου, η οποία προτάθηκε για πρώτη φορά πριν από δεκαετίες, έχουν πλέον επεκταθεί για να συμπεριλάβουν τις αναδυόμενες μητρικές λοιμώξεις και τις επιπτώσεις της μικροβιακής δυσβολίας, δηλαδή της επίμονης ανισορροπίας της μικροβιακής κοινότητας.



Εικόνα 4. Μηχανισμός φυσικής και ανοσολογικής άμυνας του πλακούντα και πιθανός μηχανισμός κάθετης μετάδοσης του TORCH και άλλων παθογόνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο ανθρώπινος πλακούντας έχει αναπτύξει διάφορα επίπεδα άμυνας, συμπεριλαμβανομένων αντιμικροβιακών τελεστών όπως εξωσώματα, αντιμικροβιακά πεπτιδία ή / και έμφυτη ανοσολογική απόκριση σε λοίμωξη με απελευθέρωση κυτοκινών και/ή εξαιρετικά ολοκληρωμένης συγκυτιοτροφλάστης. Η συγκυτιοτροφοβλάστη είναι ο φραγμός του πλακούντα μεταξύ μητρικού και εμβρυϊκού αίματος που επιτρέπει επιλεκτικές ανταλλαγές θρεπτικών ουσιών και αερίων μεταξύ του εμβρύου και της μητέρας, αλλά αναστέλλει τη μικροβιακή εισβολή. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους τα παθογόνα TORCH διασχίζουν τον φραγμό του πλακούντα είναι ακόμα ασαφείς. Ωστόσο, αναδυόμενες μελέτες δείχνουν ότι αυτά τα παθογόνα φτάνουν στο έμβρυο μέσω μολυσμένων μητρικών decidua, μολυσμένων εξωκυτταρικών τροφοβλαστών (EVTs) ή / και μέσω άμεσης μόλυνσης του συγκυτίου, ενώ τα κοιλικά παθογόνα αποκτούν πρόσβαση στην αμνιακή κοιλότητα μέσω ανερχόμενης μετάδοσης. Μετά τη μόλυνση της αμνιακής κοιλότητας, οι υποδοχείς τύπου toll (TLRs) στη διεπαφή εμβρύου-μητέρας ενεργοποιούνται και επάγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χημειοκίνες, οδηγώντας σε περαιτέρω στρατολόγηση ανοσοκυττάρων. Η αλλαγή της μητρικής ανοσολογικής απόκρισης από τολερογόνο σε φλεγμονώδη κατάσταση οδηγεί στην πρόωρη ενεργοποίηση των πρωτεϊνών ωρίμανσης του τραχήλου της μήτρας και στην έναρξη του τοκετού.

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί, εξακολουθούν να υπάρχουν πολλά αναπάντητα και ευρέως συζητημένα ερωτήματα. Για παράδειγμα, πώς ο φραγμός του πλακούντα παραμένει ασυμβίβαστος σε πολλαπλά μικροβιακά παθογόνα που προκαλούν μητρική συστηματική ασθένεια και βακτηριαμία, όπως ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο ιός SARS-CoV2, ενώ άλλα παθογόνα έχουν κατακτήσει μια ποικιλία μηχανισμών αποφυγής που οδηγούν σε σοβαρές επιπλοκές της μητέρας και του εμβρύου. Ένα άλλο αμφιλεγόμενο ερώτημα είναι εάν ο πλακούντας φιλοξενεί το δικό του μικροβίωμα ή όχι (Aagaard et al., 2014), και πώς/πότε συμβαίνει η προετοιμασία του εμβρυϊκού ανοσοποιητικού συστήματος με το μητρικό μικροβίωμα (Wampach et al., 2018, de Goffau et al., 2019).

Το ενδιαφέρον ερώτημα τώρα είναι, ποια επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών απαιτούνται συστηματικά ή τοπικά στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου για να ρυθμίσουν την ακεραιότητα του πλακούντα και να επιτρέψουν την κάθετη μετάδοση παθογόνων; Τέλος, πώς επηρεάζει η μητρική δυσβιοτική μικροχλωρίδα τη διεπαφή μητέρας-εμβρύου ή την ανοσολογική απόκριση για να προκαλέσει επιπλοκές στην εγκυμοσύνη;



Εικόνα 5. Ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης που προκαλούνται από ανώμαλη απόκριση κυτοκινών. Τα ανώμαλα επίπεδα της IL-1b, IL-6, IL-17, TNF-α, IFN-α και IFN-g στο αμνιακό υγρό μπορούν να προκαλέσουν ανεπάρκεια ανάπτυξης πολλαπλών οργάνων στο έμβρυο ή να προκαλέσουν πρόωρη ενεργοποίηση των πρωτεϊνών ωρίμανσης του τραχήλου της μήτρας και έναρξη πρόωρου τοκετού.

Ενώ οι αναδυόμενες πολυ-ομικές μας έχουν δώσει ολοκληρωμένες πληροφορίες σχετικά με το μητρικό μικροβίωμα (Jehan et al., 2020, Kumar et al., 2021a), ο αντίκτυπός τους στην υγεία των γυναικών απέχει ακόμη πολύ από την επίτευξή τους και απαιτεί περισσότερη έρευνα.

## Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

Η μελλοντική έρευνα σχετικά με τον μηχανισμό αλληλεπίδρασης ξενιστή-παθογόνου στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου, καθώς και τον τρόπο με τον οποίο αυτές οι αλληλεπιδράσεις ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις και την ακεραιότητα του πλακούντα, θα έχουν ευρύτερες επεκτάσεις στην κατανόηση του μηχανισμού των ανεπιθύμητων επιπλοκών της εγκυμοσύνης, όπως η αποβολή, ο πρόωρος τοκετός και η κάθετη μετάδοση παθογόνων παραγόντων.

Επιπλέον, μπορεί να οδηγήσει σε μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές για τη βελτίωση της μητρικής υγείας και την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης παθογόνων παραγόντων. Προηγμένα, πρωτοποριακά στατιστικά μοντέλα, καθώς και τεχνικές μοριακής πολυ-ομικής υψηλής απόδοσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ενσωμάτωση διαφόρων συνόλων δεδομένων για την αξιολόγηση του ρόλου τους στις βιολογικές διεργασίες (Kumar et al., 2021b). Πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές ειδικές μικροβιακές θεραπείες, όπως βακτηριοφάγοι ή θεραπείες στενού φάσματος που σκοτώνουν συγκεκριμένα παθογόνα χωρίς να επηρεάζουν άλλα μικρόβια υγείας, αναπτύσσονται και αποδεικνύονται αποτελεσματικές (Kumar et al., 2018, Brives & Pourraz, 2020, Rodriguez-Melcon et al., 2018).

Τα εμβόλια mRNA επόμενης γενιάς για τον έλεγχο διαφορετικών μητρικών λοιμώξεων διερευνώνται ενεργά (Healy et al., 2019, Kumar & Al Khodor, 2021). Αυτές οι προσπάθειες μπορούν τελικά να διευκολύνουν το σχεδιασμό στοχευμένων στρατηγικών για τη μηχανική της κολπικής μικροχλωρίδας ώστε να οδηγήσουν σε στρατηγικές εξοικονόμησης αντιβιοτικών για τη διαμόρφωση και την αποκατάσταση ενός ισχυρού κολπικού μικροπεριβάλλοντος, το οποίο μπορεί τελικά να βελτιώσει την αναπαραγωγική υγεία των γυναικών και των παιδιών τους.

## Συμπεράσματα

Ενώ είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η εγκυμοσύνη συνοδεύεται από σημαντικές ορμονικές, ανοσολογικές και μικροβιακές αλλοιώσεις, οι ακριβείς αλληλεπιδράσεις και διαδικασίες που διέπουν αυτές τις αλλαγές παραμένουν ασαφείς. Αρκετές προκλήσεις συμβάλλουν στην έλλειψη κατανόησής μας. Μεγάλο μέρος των πληροφοριών σχετικά με τις τοπικές αλλαγές στα ανοσολογικά και μικροβιακά πρότυπα προέρχεται είτε από πειράματα σε ποντίκια είτε από παθολογικές εγκυμοσύνες.

Ωστόσο, οι πλακούντες ποντικών διαφέρουν σημαντικά από τους ανθρώπινους πλακούντες, τόσο στη μορφολογία όσο και στην παρουσία υποδοχέων κυττάρων uNK. Επιπλέον, τα περισσότερα από αυτά που έχουμε συλλέξει από ανθρώπινους πλακούντες προέρχονται από τη μελέτη διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων, καθώς κατά τα άλλα υγιής ιστός πλακούντα σε διαφορετικά χρονικά σημεία κύησης δεν είναι γενικά διαθέσιμος. Ταυτόχρονα, γίνεται σαφές ότι, όπως και τα επίπεδα ορμονών, οι αλλαγές στα ανοσολογικά και μικροβιακά πρότυπα κυμαίνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν έχουν ληφθεί ποτέ διαμήκη δείγματα από υγιείς ανθρώπινους πλακούντες. Επιπλέον, ενώ οι τοπικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης συσχετίζονται σε κάποιο βαθμό με περιφερικές ανοσολογικές αλλαγές, υπάρχει αξιοσημείωτα μικρή επίδραση ως προς τις ανοσολογικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στο περιφερικό αίμα ή σε άλλους ιστούς κατά τη διάρκεια υγιούς εγκυμοσύνης.

Ομοίως, οι μελέτες που διερευνούν τις μικροβιακές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν ήταν όλες συνεπείς. Οι τεχνικές διαφορές μεταξύ των μελετών μπορεί να εξηγούν το γεγονός ότι δεν δείχνουν όλες οι μελέτες παρόμοιες αλλαγές στις ανοσολογικές και (κολπικές, εντερικές, στοματικές) μικροβιακές παραμέτρους, αλλά ότι αυτές οι παράμετροι αλλάζουν δεν αμφισβητείται (Nuriel-Ohayon, et al., 2016). Τα πιο συνεπή ανοσολογικά και μικροβιακά ευρήματα περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων κυτοκινών IL-6 και μειωμένη εντερική μικροβιακή ποικιλομορφία προς το τρίτο τρίμηνο. Η αιτία και η συνέπεια των ανοσολογικών και μικροβιακών αλλοιώσεων κατά την εγκυμοσύνη είναι δύσκολο να διακριθούν. Ενώ οι ορμόνες εγκυμοσύνης μπορούν να μεταβάλουν άμεσα τις ανοσολογικές αποκρίσεις καθώς και το (εντερικό) μικροβίωμα,

υπάρχουν αμοιβαίες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μικροβιώματος και της ανοσίας, γεγονός που μπορεί να ενισχύσει τις διακυμάνσεις και στα δύο (Nuriel-Ohayon, et al., 2019).

Έτσι, η έννοια του μικροβιώματος που σχετίζεται με την υγεία μας ως μέρος ενός μετα-οργανισμού φαίνεται να προεκτείνεται στην κατάσταση της εγκυμοσύνης. Μέχρι στιγμής, αυτό που είναι σαφές είναι ότι γενικά, η ανοχή έναντι ενός εμβρύου που δεν ταιριάζει με το MHC κυριαρχεί στην εγκυμοσύνη και ότι μπορεί να υπάρχει αλλοιωμένη ευαισθησία ή απόκριση σε ορισμένες ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις. Σε ποιο βαθμό η εγκυμοσύνη βελτιώνεται ή επιδεινώνει τις (αυτο)φλεγμονώδεις αποκρίσεις παραμένει υπό συζήτηση και μπορεί να εξαρτάται από τη νόσο και το χρονικό σημείο της εγκυμοσύνης.

Σημαντική μείωση των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (van der Giessen, et al., 2020). Ομοίως, οι διαφορές πριν από την εγκυμοσύνη στη βακτηριακή ποικιλομορφία ομαλοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε αυτούς τους ασθενείς. Παρόμοια ευεργετική επίδραση της εγκυμοσύνης στη δραστηριότητα της νόσου παρατηρήθηκε και για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αν και μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη έξαρση μετά την εγκυμοσύνη (de Man, et al., 2008). Ομοίως, αλλοιώσεις του μικροβιώματος παρατηρούνται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (Kirby & Ochoa-Reparaz, 2018) ωστόσο οι επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη επιδεινώνονται μετά την πορεία της νόσου (Tong, et al., 2018).

Έτσι, ορισμένες ανοσολογικές ασθένειες μπορεί να επηρεαστούν ευνοϊκά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά η έξαρση της νόσου μετά τον τοκετό είναι ένας άμεσος κίνδυνος. Επομένως, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να λαμβάνεται τόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όσο και μετά τον τοκετό όσον αφορά τα λοιμώδη νοσήματα και τις φλεγμονώδεις διαταραχές.

Συνολικά, η επέκταση των γνώσεων μας σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ξενιστή και μικροβιώματος και η χρονικά ευαίσθητη διαμόρφωσή τους από ορμόνες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα επέτρεπε ίσως την καλύτερη ταυτοποίηση των ασθενών,

που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών, είτε της εγκυμοσύνης τους, είτε των συναφών ασθενειών.

## Αναφορές

Al-Tawfiq JA. 2006, "Father-to-infant transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit". *Infect Control Hosp Epidemiol*; 27:636–7.

Athens Medical Center, 2013, "Καθ'εξιν αποβολές". *Gaia Matern Hosp*; 61–4.

Abdelazim IA, Abufaza M, Purohit P, Farag RH,. 2017, "Miscarriage Definitions, Causes and Management": *Review of Literature. ARC J Gynecol Obstet*; 2(3).

Allerberger F., Wagner M., 2010, "Listeriosis: a resurgent foodborne infection". *Clinical Microbiology and Infection*; 16:16–23.

Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., and Versalovic, J. (2014). The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci. Transl. Med.* 6 (237), 237ra65.

Aagaard, K., Riehle, K., Ma, J., Segata, N., Mistretta, T. A., Coarfa, C., et al. (2012). A Metagenomic Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. *PloS One* 7 (6), e36466.

Abou-Bacar, A., Pfaff, A. W., Letscher-Bru, V., Filisetti, D., Rajapakse, R., Antoni, E., et al. (2004). Role of Gamma Interferon and T Cells in Congenital *Toxoplasma* Transmission. *Parasit. Immunol.* 26 (8-9), 315–318.

Adachi, K., Nielsen-Saines, K., and Klausner, J. D. (2016). Chlamydia Trachomatis Infection in Pregnancy: The Global Challenge of Preventing Adverse Pregnancy and Infant Outcomes in Sub-Saharan Africa and Asia. *BioMed. Res. Int.* 2016, 9315757.

Adams Waldorf, K. M., and McAdams, R. M. (2013). Influence of Infection During Pregnancy on Fetal Development. *Reproduction* 146 (5), R151–R162.

Agrawal, V., and Hirsch, E. (2012). Intrauterine Infection and Preterm Labor. *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 17 (1), 12–19.

Alfaraj, S. H., Al-Tawfiq, J. A., and Memish, Z. A. (2019). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection During Pregnancy: Report of Two Cases & Review of the Literature. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 52 (3), 501–503.

Ander, S. E., Diamond, M. S., and Coyne, C. B. (2019). Immune Responses at the Maternal-Fetal Interface. *Sci. Immunol.* 4 (31): eaat6114.

Amabebe, E., Robert, F. O., Agbalalah, T., & Orubu, E. S. (2020). Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*, 123(10), 1127-1137.

AN,R., andRafiq, N.B. (2021). StatPearls. (Treasure Island, FL: StatPearlsPublishing). Ardizzoni, A., Wheeler, R. T., and Pericolini, E. (2021). It Takes Two to Tango: How a Dysregulation of the Innate Immunity, Coupled With Candida Virulence, Triggers VVC Onset. *Front. Microbiol.* 12 (1449).

Armistead, B., Herrero-Foncubierta, P., Coleman, M., Quach, P., Whidbey, C., Justicia, J., et al. (2020). Lipid Analogs Reveal Features Critical for Hemolysis and Diminish Granadaene Mediated Group B Streptococcus Infection. *Nat. Commun.* 11 (1), 1502.

Aronoff, D. M., Correa, H., Rogers, L. M., Arav-Boger, R., and Alcendor, D. J. (2017). Placental Pericytes and Cytomegalovirus Infectivity: Implications for HCMV Placental Pathology and Congenital Disease. *Am. J. Reprod. Immunol.* 78 (3)10.1111/aji.12728.

Arora, N., Sadovsky, Y., Dermody, T. S., and Coyne, C. B. (2017). Microbial Vertical Transmission During Human Pregnancy. *Cell Host Microbe* 21 (5), 561–567.

Artavanis-Tsakonas, K., Tongren, J. E., and Riley, E. M. (2003). The War Between the Malaria Parasite and the Immune System: Immunity, Immunoregulation and Immunopathology. *Clin. Exp. Immunol.* 133 (2), 145–152.

Almeqdadi, M., Mana, M. D., Roper, J., & Yilmaz, Ö. H. (2019). Gut organoids: mini-tissues in culture to study intestinal physiology and disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 317(3), C405-C419.

Ashkar, A. A., Black, G. P., Wei, Q., He, H., Liang, L., Head, J. R., et al. (2003). Assessment of Requirements for IL-15 and IFN Regulatory Factors in Uterine NK Cell Differentiation and Function During Pregnancy. *J. Immunol.* 171 (6), 2937–2944.

Ayala, O. D., Doster, R. S., Manning, S. D., O'Brien, C. M., Aronoff, D. M., Gaddy, J. A., et al. (2019). Raman Microspectroscopy Differentiates Perinatal Pathogens on Ex Vivo Infected Human Fetal Membrane Tissues. *J. Biophotonics.* 12 (9), e201800449.

Bakardjiev, A. I., Theriot, J. A., and Portnoy, D. A. (2006). *Listeria Monocytogenes* Traffics From Maternal Organs to the Placenta and Back. *PloS Pathog.* 2 (6), e66.

Barr, J. J. (2017). A Bacteriophages Journey Through the Human Body. *Immunol. Rev.* 279 (1), 106–122.

Baud, V., and Karin, M. (2001). Signal Transduction by Tumor Necrosis Factor and its Relatives. *Trends Cell Biol.* 11 (9), 372–377.

Bernstein, H. B., and Wegman, A. D. (2018). HIV Infection: Antepartum Treatment and Management. *Clin. Obstet. Gynecol.* 61 (1), 122–136.

Bigna, J. J., Tochie, J. N., Tounouga, D. N., Bekolo, A. O., Ymele, N. S., Youda, E. L., et al. (2020). Global, Regional, and Country Seroprevalence of Toxoplasma Gondii in Pregnant Women: A Systematic Review, Modelling and Meta- Analysis. *Sci. Rep.* 10 (1), 12102.

Boppana, S. B., Rivera, L. B., Fowler, K. B., Mach, M., and Britt, W. J. (2001). Intra-uterine Transmission of Cytomegalovirus to Infants of Women with Preconceptional Immunity. *N. Engl. J. Med.* 344 (18), 1366–1371.

Bartfeld, S. (2016). Modeling infectious diseases and host-microbe interactions in gastrointestinal organoids. *Developmental biology*, 420(2), 262-270.

Bakardjiev AI, Theriot JA, Portnoy DA. 2006, “Listeria monocytogenes traffics from maternal organs to the placenta and back”. *PLoS Pathog.*, 2(6):e66.

Bardaji A., Sigauque B., Sanz S., Maixenchs M., Ordi J., Aponte J.J., Mabunda S., Alonso P.L., Menendez C., 2011, “Impact of malaria at the end of pregnancy on infant mortality and morbidity”. *Journal of Infectious Diseases*; 203:691–699.

Berger R., Soder S. “Neuroprotection in preterm infants”. *BioMed Research International.*,14.

Bosilkovski, M., Arapovic, J., and Keramat, F. (2020). Human Brucellosis in Pregnancy - An Overview. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 20 (4), 415–422.

Briand, V., Saal, J., Ghafari, C., Huynh, B.-T., Fievet, N., Schmiegelow, C., et al. (2016). Fetal Growth Restriction Is Associated with Malaria in Pregnancy: A Prospective Longitudinal Study in Benin. *J. Infect. Dis.* 214 (3), 417–425.

Brives, C., and Pourraz, J. (2020). Phage Therapy as a Potential Solution in the Fight Against AMR: Obstacles and Possible Futures. *Palgrave Commun.* 6 (1), 100.

Brummaier, T., Syed Ahamed Kabeer, B., Lindow, S., Konje, J. C., Pukrittayaamee, S., Utzinger, J., et al. (2019). A Prospective Cohort for the Investigation of Alteration in Temporal Transcriptional and Microbiome Trajectories Preceding Preterm Birth: A Study Protocol. *BMJ Open* 9 (1), e023417.

Brunham, R. C., and Rey-Ladino, J. (2005). Immunology of Chlamydia Infection: Implications for a Chlamydia Trachomatis Vaccine. *Nat. Rev. Immunol.* 5 (2), 149–161.

Burton, G. J., Fowden, A. L., and Thornburg, K. L. (2016). Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol. Rev.* 96 (4), 1509–1565.

Cannon, M. J., Hyde, T. B., and Schmid, D. S. (2011). Review of Cytomegalovirus Shedding in Bodily Fluids and Relevance to Congenital Cytomegalovirus Infection. *Rev. Med. Virol.* 21 (4), 240–255.

Capoccia, R., Greub, G., and Baud, D. (2013). *Ureaplasma Urealyticum*, *Mycoplasma Hominis* and Adverse Pregnancy Outcomes. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 26 (3), 231–240.

Campaniello, D., Corbo, M. R., Sinigaglia, M., Speranza, B., Racioppo, A., Altieri, C., & Bevilacqua, A. (2022). How diet and physical activity modulate gut microbiota: evidence, and perspectives. *Nutrients*, 14(12), 2456.

Chong-Neto, H. J., Rosario, C., Leonardi, A., & Rosario Filho, N. A. (2022). Ocular allergy in children and adolescents. *Allergologia et Immunopathologia*, 50(SP1), 30-36.

Cauci, S., and Culhane, J. F. (2007). Modulation of Vaginal Immune Response Among Pregnant Women with Bacterial Vaginosis by *Trichomonas Vaginalis*, *Chlamydia Trachomatis*, *Neisseria Gonorrhoeae*, and Yeast. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196 (2), 133.e1–133.e7.

Cerqueira, L. R. P., Monteiro, D. L. M., Taquette, S. R., Rodrigues, N. C. P., Trajano, A. J. B., Souza, F. M., et al. (2017). The Magnitude of Syphilis: From Prevalence to Vertical Transmission. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 59, e78.

Charlier, C., Disson, O., and Lecuit, M. (2020). Maternal-Neonatal Listeriosis. *Virulence* 11 (1), 391–397.

Chavan, A. R., Bhullar, B. A., and Wagner, G. P. (2016). What was the Ancestral Function of Decidual Stromal Cells? A Model for the Evolution of Eutherian Pregnancy. *Placenta* 40, 40–51.

Chesler, D. A., and Reiss, C. S. (2002). The Role of IFN-Gamma in Immune Responses to Viral Infections of the Central Nervous System. *Cytokine Growth Factor Rev.* 13 (6), 441–454.

Chen, T., Zhang, Y., Zhang, Y., Shan, C., Zhang, Y., Fang, K., ... & Shi, Z. (2021). Relationships between gut microbiota, plasma glucose and gestational diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation*, 12(4), 641-650.

Chen, X., Li, P., Liu, M., Zheng, H., He, Y., Chen, M. X., ... & Huang, L. (2020). Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut*, 69(3), 513-522.

Choi, G. B., Yim, Y. S., Wong, H., Kim, S., Kim, H., Kim, S. V., et al. (2016). The Maternal Interleukin-17a Pathway in Mice Promotes Autism-Like Phenotypes in Offspring. *Science* 351 (6276), 933–939.

Chua, C. L. L., Khoo, S. K. M., Ong, J. L. E., Ramireddi, G. K., Yeo, T. W., and Teo, A. (2021). Malaria in Pregnancy: From Placental Infection to Its Abnormal Development and Damage. *Front. Microbiol.* 12, 777343.

Chudnovets, A., Liu, J., Narasimhan, H., Liu, Y., and Burd, I. (2020). Role of Inflammation in Virus Pathogenesis During Pregnancy. *J. Virol.* 95 (2), e01381–19.

Cobb, C. M., Kelly, P. J., Williams, K. B., Babbar, S., Angolkar, M., and Derman, R. J. (2017). The Oral Microbiome and Adverse Pregnancy Outcomes. *Int. J. Womens Health* 9, 551–559.

Coleman, M., Armistead, B., Orvis, A., Quach, P., Brokaw, A., Gendrin, C., et al. (2021). Hyaluronidase Impairs Neutrophil Function and Promotes Group B Streptococcus Invasion and Preterm Labor in Nonhuman Primates. *mBio* 12 (1): e03115–20.

Collins-McMillen, D., Peppenelli, M., and Goodrum, F. (2018). Molecular Determinants and the Regulation of Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation. *Viruses* 10 (8), 444.

Coyne, C. B., and Lazear, H. M. (2016). Zika Virus - Reigniting the TORCH. *Nat. Rev. Microbiol.* 14 (11), 707–715.

Crusell, M. K. W., Hansen, T. H., Nielsen, T., Allin, K. H., Rühlemann, M. C., Damm, P., ... & Pedersen, O. (2018). Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*, 6, 1-19.

Cutts, J. C., Agius, P. A., Zaw, L., Powell, R., Moore, K., Draper, B., et al. (2020). Pregnancy-Specific Malarial Immunity and Risk of Malaria in Pregnancy and Adverse Birth Outcomes: A Systematic Review. *BMC Med.* 18 (1), 14.

Chaiworapongsa T, Hong JS, Hull WM, Romero R, Whitsett JA. 2008, "Amniotic fluid concentration of surfactant proteins in intra-amniotic infection". *J Matern Fetal Neonol*;21(9):663–670.

Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ., 2006 "Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth?" *The Journal of infectious diseases* 1;193(9):1195–1201

de Silva, D., Rodríguez del Río, P., de Jong, N. W., Khaleva, E., Singh, C., Nowak-Wegrzyn, A., ... & GA2LEN Food Allergy Guidelines Group. (2022). Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 77(6), 1852-1862.

De Vries L.S., 2009 "Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns". *Annals of Neurology*; 66:125–127

Data, U. (2020). UNAIDS. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>

de Goffau, M. C., Lager, S., Sovio, U., Gaccioli, F., Cook, E., Peacock, S. J., et al. (2019). Human Placenta has No Microbiome But can Contain Potential Pathogens. *Nature* 572 (7769), 329–334.

Deshayes de Cambronne, R., Fouet, A., Picart, A., Bourrel, A. S., Anjou, C., Bouvier, G., et al. (2021). CC17 Group B Streptococcus Exploits Integrins for Neonatal Meningitis Development. *J. Clin. Invest* 131 (5), e136737.

de Weerth, C., Fuentes, S., and de Vos, W. M. (2013). Crying in Infants: On the Possible Role of Intestinal Microbiota in the Development of Colic. *Gut Microbes* 4 (5), 416–421.

DiGiulio, D. B. (2012). Diversity of Microbes in Amniotic Fluid. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 17 (1), 2–11.

DiGiulio, D. B., Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Costello, E. K., Lyell, D. J., Robaczewska, A., et al. (2015). Temporal and Spatial Variation of the Human Microbiota During Pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112 (35), 11060– 11065.

Disson, O., Grayo, S., Huillet, E., Nikitas, G., Langa-Vives, F., Dussurget, O., et al. (2008). Conjugated Action of Two Species-Specific Invasion Proteins for Fetoplacental Listeriosis. *Nature* 455 (7216), 1114–1118.

Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., et al. (2020). Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 323 (18), 1846–1848.

Dunlop, D. D., Song, J., Arntson, E. K., Semanik, P. A., Lee, J., Chang, R. W., & Hootman, J. M. (2015). Sedentary time in US older adults associated with disability in activities of daily living independent of physical activity. *Journal of Physical activity and Health*, 12(1), 93-101.

Drummond, R. A., and Lionakis, M. S. (2018). Candidiasis of the Central Nervous System in Neonates and Children with Primary Immunodeficiencies. *Curr. Fungal Infect. Rep.* 12 (2), 92–97.

Erlebacher, A. (2013). Immunology of the Maternal-Fetal Interface. *Annu. Rev. Immunol.* 31, 387–411.

Faralla, C., Bastounis, E. E., Ortega, F. E., Light, S. H., Rizzuto, G., Gao, L., et al. (2018). *Listeria Monocytogenes* InP Interacts With Afadin and Facilitates Basement Membrane Crossing. *PloS Pathog.* 14 (5), e1007094.

Fernandez, A. G., Ferrero, M. C., Hielpos, M. S., Fossati, C. A., and Baldi, P. C. (2016). Proinflammatory Response of Human Trophoblastic Cells to *Brucella Abortus* Infection and Upon Interactions With Infected Phagocytes. *Biol. Reprod.* 94 (2), 48.

Fettweis, J. M., Serrano, M. G., Brooks, J. P., Edwards, D. J., Girerd, P. H., Parikh, H. I., et al. (2019). The Vaginal Microbiome and Preterm Birth. *Nat. Med.* 25 (6), 1012–1021.

Flaherty, R. A., Borges, E. C., Sutton, J. A., Aronoff, D. M., Gaddy, J. A., Petroff, M. G., et al. (2019). Genetically Distinct Group B *Streptococcus* Strains Induce Varying Macrophage Cytokine Responses. *PloS One* 14 (9), e0222910.

Ford HB, Schust DJ.,2009, “Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy”, *Rev Obstet Gynecol* ;2(2):76–83.

Fugmann, M., Breier, M., Rottenkolber, M., Banning, F., Ferrari, U., Sacco, V., ... & Lechner, A. (2015). The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Scientific reports*, 5(1), 13212.

Galinsky, R., Polglase, G. R., Hooper, S. B., Black, M. J., and Moss, T. J. (2013). The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. *J. Pregnancy* 2013, 412831.

Gee, S., Chandiramani, M., Seow, J., Pollock, E., Modestini, C., Das, A., et al. (2021). The Legacy of Maternal SARS-CoV-2 Infection on the Immunology of the Neonate. *Nat. Immunol.* 22 (12), 1490–1502.

Gengler, C., Dubruc, E., Favre, G., Greub, G., de Leval, L., and Baud, D. (2021). SARS-CoV-2 ACE-Receptor Detection in the Placenta Throughout Pregnancy. *Clin. Microbiol. Infect.* 27 (3), 489–490.

Gladwyn-Ng, I., Cordon-Barris, L., Alfano, C., Creppe, C., Couderc, T., Morelli, G., et al. (2018). Stress-Induced Unfolded Protein Response Contributes to Zika Virus-Associated Microcephaly. *Nat. Neurosci.* 21 (1), 63–71.

Glaser, M. A., Hughes, L. M., Jnah, A., and Newberry, D. (2021). Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv. Neonatal. Care* 21 (1), 49–60.

Goltsman, D. S. A., Sun, C. L., Proctor, D. M., DiGiulio, D. B., Robaczewska, A., Thomas, B. C., et al. (2018). Metagenomic Analysis With Strain-Level Resolution Reveals Fine-Scale Variation in the Human Pregnancy Microbiome. *Genome Res.* 28 (10), 1467–1480.

Gonzalez, J. M., Franzke, C. W., Yang, F., Romero, R., and Girardi, G. (2011). Complement Activation Triggers Metalloproteinases Release Inducing Cervical Remodeling and Preterm Birth in Mice. *Am. J. Pathol.* 179 (2), 838–849.

Gomes V, Mesquita A, Capela C., 2015, “Autoimmune diseases and pregnancy: Analysis of a series of cases”. *BMC Res Notes*;8(1):1–7.

Hasan, S., Aho, V., Pereira, P., Paulin, L., Koivusalo, S. B., Auvinen, P., & Eriksson, J. G. (2018). Gut microbiome in gestational diabetes: a cross-sectional study of mothers and offspring 5 years postpartum. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 97(1), 38-46.

Hamai, Y., Fujii, T., Yamashita, T., Nishina, H., Kozuma, S., Mikami, Y., et al. (1997). Evidence for an Elevation in Serum Interleukin-2 and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels Before the Clinical Manifestations of Preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 38 (2), 89–93.

Han, Y. W., Fardini, Y., Chen, C., Iacampo, K. G., Peraino, V. A., Shamonki, J. M., et al. (2010). Term Stillbirth Caused by Oral *Fusobacterium Nucleatum*. *Obstet. Gynecol.* 115 (2 Pt 2), 442–445.

Healy, S. A., Fried, M., Richie, T., Bok, K., Little, M., August, A., et al. (2019). Malaria Vaccine Trials in Pregnant Women: An Imperative Without Precedent. *Vaccine* 37 (6), 763–770.

Heumann, C. L., Quilter, L. A., Eastment, M. C., Heffron, R., and Hawes, S. E. (2017). Adverse Birth Outcomes and Maternal Neisseria Gonorrhoeae Infection: A Population-Based Cohort Study in Washington State. *Sex Transm. Dis.* 44 (5), 266–271.

Hartstra, A. V., Bouter, K. E., Bäckhed, F., & Nieuwdorp, M. (2015). Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes care*, 38(1), 159-165.

Hasain, Z., Mokhtar, N. M., Kamaruddin, N. A., Mohamed Ismail, N. A., Razalli, N. H., Gnanou, J. V., & Raja Ali, R. A. (2020). Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a review of host-gut microbiota interactions and their therapeutic potential. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 188.

Hornef, M., & Penders, J. (2017). Does a prenatal bacterial microbiota exist?. *Mucosal Immunology*, 10(3), 598-601.

Hogmalm, A., Bry, M., Strandvik, B., and Bry, K. (2014). IL-1beta Expression in the Distal Lung Epithelium Disrupts Lung Morphogenesis and Epithelial Cell Differentiation in Fetal Mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 306 (1), L23–L34.

Hills, R. D., Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., & Theberge, C. R. (2019). Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients*, 11(7), 1613.

Hill, J. M., Clement, C., Pogue, A. I., Bhattacharjee, S., Zhao, Y., & Lukiw, W. J. (2014). Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD). *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 97417.

Inoue, S., Niikura, M., Mineo, S., and Kobayashi, F. (2013). Roles of IFN-Gamma and Gammadelta T Cells in Protective Immunity Against Blood-Stage Malaria. *Front. Immunol.* 4, 258.

Isa, A., Lundqvist, A., Lindblom, A., Tolfvenstam, T., and Broliden, K. (2007). Cytokine Responses in Acute and Persistent Human Parvovirus B19 Infection. *Clin. Exp. Immunol.* 147 (3), 419–425.

Ionescu, C. E., Popescu, C. C., Agache, M., Dinache, G., & Codreanu, C. (2022). Depression in rheumatoid arthritis: a narrative review—diagnostic challenges, pathogenic mechanisms and effects. *Medicina*, 58(11), 1637.

Ibrahim, W., Wilde, M. J., Cordell, R. L., Richardson, M., Salman, D., Free, R. C., ... & Shaw, J. A. (2022). Visualization of exhaled breath metabolites reveals distinct diagnostic

signatures for acute cardiorespiratory breathlessness. *Science translational medicine*, 14(671), eabl5849.

Isik, G., Demirezen, S., Donmez, H. G., and Beksac, M. S. (2016). Bacterial Vaginosis in Association with Spontaneous Abortion and Recurrent Pregnancy Losses. *J. Cytol.* 33 (3), 135–140.

Jain, V. G., Willis, K. A., Jobe, A., and Ambalavanan, N. (2022). Chorioamnionitis and Neonatal Outcomes. *Pediatr. Res.* 91 (2), 289–296.

James, S. H., Sheffield, J. S., and Kimberlin, D. W. (2014). Mother-To-Child Transmission of Herpes Simplex Virus. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc* 3 Suppl 1, S19–S23.

Javanian, M., Masrour-Roudsari, J., and Ebrahimpour, S. (2018). Clinical Diagnosis Challenges in Zika Virus Infection. *Caspian. J. Intern. Med.* 9 (4), 416–417.

Jehan, F., Sazawal, S., Baqui, A. H., Nisar, M. I., Dhingra, U., Khanam, R., et al. (2020). Multiomics Characterization of Preterm Birth in Low- and Middle- Income Countries. *JAMA Netw. Open* 3 (12), e2029655.

Johnson, E. L., and Chakraborty, R. (2016). HIV-1 at the Placenta: Immune Correlates of Protection and Infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 29 (3), 248–255.

Khaiboullina, S., Uppal, T., Martynova, E., Rizvanov, A., Baranwal, M., and Verma, S. C. (2018). History of ZIKV Infections in India and Management of Disease Outbreaks. *Front. Microbiol.* 9, 2126.

Kimball, A., Torrone, E., Miele, K., Bachmann, L., Thorpe, P., Weinstock, H., et al. (2020). Missed Opportunities for Prevention of Congenital Syphilis – United States, 2018. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* 69 (22), 661–665.

King, T., and Lamb, T. (2015). Interferon-Gamma: The Jekyll and Hyde of Malaria. *PloS Pathog.* 11 (10), e1005118.

Koren, O., Goodrich, J. K., Cullender, T. C., Spor, A., Laitinen, K., Backhed, H. K., et al. (2012). Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes During Pregnancy. *Cell* 150 (3), 470–480.

Kumar, M., and Al Khodor, S. (2020). Pathophysiology and Treatment Strategies for COVID-19. *J. Transl. Med.* 18 (1), 353.

Kumar, M., and Al Khodor, S. (2021). “Armed for the Future Coronavirus Pandemic”: A Promising Use of the Multimeric SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Nanoparticle as a New Pan-Coronavirus Vaccine. *Signal Transduct Target Ther.* 6 (1), 305.

Kumar, M., Mathur, T., Joshi, V., Upadhyay, D. J., Inoue, S. I., and Masuda, N. (2018). Effect of DS-2969b, a Novel GyrB Inhibitor, on Rat and Monkey Intestinal Microbiota. *Anaerobe* 51, 120–123.

Kumar, M., Murugesan, S., Singh, P., Saadaoui, M., Elhag, D. A., Terranegra, A., et al. (2021a). Vaginal Microbiota and Cytokine Levels Predict Preterm Delivery in Asian Women. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 11, 639665.

Kumar, M., Saadaoui, M., Elhag, D. A., Murugesan, S., Al Abduljabbar, S., Fagier, Y., et al. (2021b). Omouma: A Prospective Mother and Child Cohort Aiming to Identify Early Biomarkers of Pregnancy Complications in Women Living in Qatar. *BMC Pregnancy Childbirth* 21 (1), 570.

Kumar, M., Singh, P., Murugesan, S., Vetizou, M., McCulloch, J., Badger, J. H., et al. (2020). Microbiome as an Immunological Modifier. *Methods Mol. Biol.* 2055, 595–638.

Lambert, N., Strebel, P., Orenstein, W., Icenogle, J., and Poland, G. A. (2015). Rubella. *Lancet* 385 (9984), 2297–2307.

Lash, G. E. (2015). Molecular Cross-Talk at the Feto-Maternal Interface. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 5 (12), a023010.

Lee, S., Choi, Y.-K., and Goo, Y.-K. (2021). Humoral and Cellular Immune Response to Plasmodium Vivax VIR Recombinant and Synthetic Antigens in Individuals Naturally Exposed to P. Vivax in the Republic of Korea. *Malaria J.* 20 (1), 288.

Le Gars, M., Kay, A. W., Bayless, N. L., Aziz, N., Dekker, C. L., Swan, G. E., et al. (2016). Increased Proinflammatory Responses of Monocytes and Plasmacytoid Dendritic Cells to Influenza A Virus Infection During Pregnancy. *J. Infect. Dis.* 214 (11), 1666–1671.

Leitich, H., Bodner-Adler, B., Brunbauer, M., Kaider, A., Egarter, C., and Husslein, P. (2003). Bacterial Vaginosis as a Risk Factor for Preterm Delivery: A Meta-Analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189 (1), 139–147.

Leyrolle, Q., Cserjesi, R., Mulders, M. D., Zamariola, G., Hiel, S., Gianfrancesco, M. A., ... & Delzenne, N. M. (2021). Specific gut microbial, biological, and psychiatric profiling related to binge eating disorders: a cross-sectional study in obese patients. *Clinical nutrition*, 40(4), 2035-2044.

Lenz, J. D., and Dillard, J. P. (2018). Pathogenesis of Neisseria Gonorrhoeae and the Host Defense in Ascending Infections of Human Fallopian Tube. *Front. Immunol.* 9, 2710.

Liu, J., Yang, H., Yin, Z., Jiang, X., Zhong, H., Qiu, D., ... & Li, R. (2017). Remodeling of the gut microbiota and structural shifts in preeclampsia patients in South China. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36, 713-719.

Liu, P. H., Hao, J. D., Li, W. Y., Tian, J., Zhao, J., Zeng, Y. M., et al. (2021). Congenital Cytomegalovirus Infection and the Risk of Hearing Loss in Childhood: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis. *Med. (Baltimore)* 100 (36), e27057.

Maartens, G., Celum, C., and Lewin, S. R. (2014). HIV Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Treatment, and Prevention. *Lancet* 384 (9939), 258–271.

MacIntyre, D. A., Chandiramani, M., Lee, Y. S., Kindinger, L., Smith, A., Angelopoulos, N., et al. (2015). The Vaginal Microbiome During Pregnancy and the Postpartum Period in a European Population. *Sci. Rep.* 5, 8988.

Maidji, E., McDonagh, S., Genbacev, O., Tabata, T., and Pereira, L. (2006). Maternal Antibodies Enhance or Prevent Cytomegalovirus Infection in the Placenta by Neonatal Fc Receptor-Mediated Transcytosis. *Am. J. Pathol.* 168 (4), 1210–1226.

Maki, Y., Fujisaki, M., Sato, Y., and Sameshima, H. (2017). Candida Chorioamnionitis Leads to Preterm Birth and Adverse Fetal-Neonatal Outcome. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2017, 9060138.

Manolakaki, D., Velmahos, G., Kourkoumpetis, T., Chang, Y., Alam, H. B., De Moya, M. M., et al. (2010). Candida Infection and Colonization Among Trauma Patients. *Virulence* 1 (5), 367–375.

Marchant, A., Sadarangani, M., Garand, M., Dauby, N., Verhasselt, V., Pereira, L., et al. (2017). Maternal Immunisation : Collaborating With Mother Nature. *Lancet Infect. Dis.* 17 (7), e197–e208.

Margarita, V., Fiori, P. L., and Rappelli, P. (2020). Impact of Symbiosis Between *Trichomonas Vaginalis* and *Mycoplasma Hominis* on Vaginal Dysbiosis: Amini Review. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 10, 179.

Mateus, T., Silva, J., Maia, R. L., and Teixeira, P. (2013). Listeriosis During Pregnancy: A Public Health Concern. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2013, 851712.

Maucourant, C., Queiroz, G. A. N., Samri, A., Grassi, M. F. R., Yssel, H., and Vieillard, V. (2019). Zika Virus in the Eye of the Cytokine Storm. *Eur. Cytokine Netw.* 30 (3), 74–81.

Maudet, C., Levallois, S., Disson, O., and Lecuit, M. (2021). Innate Immune Responses to *Listeria* In Vivo. *Curr. Opin. Microbiol.* 59, 95–101.

Megli, C. J., and Coyne, C. B. (2021). Infections at the Maternal-Fetal Interface: An Overview of Pathogenesis and Defence. *Nat. Rev. Microbiol* 20 (2), 67–82.

Megli, C. J., and Coyne, C. B. (2022). Infections at the Maternal–Fetal Interface: An Overview of Pathogenesis and Defence. *Nat. Rev. Microbiol.* 20 (2), 67–82.

Menz, G. L., Kaakoush, N. O., and Quinlivan, J. A. (2013). Bacterial Aetiological Agents of Intra-Amniotic Infections and Preterm Birth in Pregnant Women. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 3, 58.

Milligan, C., and Overbaugh, J. (2014). The Role of Cell-Associated Virus in Mother-to-Child HIV Transmission. *J. Infect. Dis.* 210 Suppl 3, S631–S640

Mills, S., Shanahan, F., Stanton, C., Hill, C., Coffey, A., and Ross, R. P. (2013). Movers and Shakers. *Gut Microbes* 4 (1), 4–16.

Mlakar, J., Korva, M., Tul, N., Popovic, M., Poljsak-Prijatelj, M., Mraz, J., et al. (2016). Zika Virus Associated With Microcephaly. *N. Engl. J. Med.* 374 (10), 951–958.

Mogensen, T. H. (2009). Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 22 (2), 240–273.

Mokkala, K., Houttu, N., Vahlberg, T., Munukka, E., Rönnemaa, T., & Laitinen, K. (2017). Gut microbiota aberrations precede diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, 54, 1147-1149.

Moncunill, G., Dobano, C., Gonzalez, R., Smolen, K. K., Manaca, M. N., Balcells, R., et al. (2020). Association of Maternal Factors and HIV Infection With Innate Cytokine Responses of Delivering Mothers and Newborns in Mozambique. *Front. Microbiol.* 11, 1452.

Mor, G., and Cardenas, I. (2010). The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.* 63 (6), 425–433.

Murphy, S. P., Fast, L. D., Hanna, N. N., and Sharma, S. (2005). Uterine NK Cells Mediate Inflammation-Induced Fetal Demise in IL-10-Null Mice. *J. Immunol.* 175 (6), 4084–4090.

Murphy, S. P., Tayade, C., Ashkar, A. A., Hatta, K., Zhang, J., and Croy, B. A. (2009). Interferon Gamma in Successful Pregnancies. *Biol. Reprod.* 80 (5), 848– 859.

Nanthakumar, M. P., Sood, A., Ahmed, M., and Gupta, J. (2021). Varicella Zoster in Pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 258, 283–287.

Nasr, A., Allam, G., Hamid, O., and Al-Ghamdi, A. (2014). IFN-Gamma and TNF Associated with Severe Falciparum Malaria Infection in Saudi Pregnant Women. *Malaria J.* 13 (1), 314.

Nguyen-Tien, T., Pham, L. T., Vu, D. T., Tran, S. H., Vu, L. T., Bui, V. N., et al. (2021). Knowledge and Practice on Prevention of Mosquito-Borne Diseases in Livestock-Keeping and non-Livestock-Keeping Communities in Hanoi City, Vietnam: A Mixed-Method Study. *PloS One* 16 (2), e0246032.

Ni, L., and Lu, J. (2018). Interferon Gamma in Cancer Immunotherapy. *Cancer Med.* 7 (9), 4509–4516.

Nimeri, N., Rahman, S., El Tinay, S., El Ansari, W., Tamano, E. A., Sellami, S., et al. (2013). The National Perinatal Mortality Rate in the State of Qatar During 2011; Trends Since 1990 and Comparative Analysis with Selected High- Income Countries: The PEARL Study Project. *J. Perinat. Med.* 41 (3), 323–330.

Nuriel-Ohayon, M., Neuman, H., and Koren, O. (2016). Microbial Changes During Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front. Microbiol.* 7, 1031.

Offenbacher, S., Boggess, K.A., Murtha, A. P., Jared, H. L., Lief, S., McKaig, R.G., et al. (2006). Progressive Periodontal Disease and Risk of Very Preterm Delivery. *Obstet. Gynecol.* 107 (1), 29–36.

Ornelas, A. M., Pezzuto, P., Silveira, P. P., Melo, F. O., Ferreira, T. A., Oliveira-Szejnfeld, P. S., et al. (2017). Immune Activation in Amniotic Fluid from Zika Virus-Associated Microcephaly. *Ann. Neurol.* 81 (1), 152–156.

Pansieri, C., Pandolfini, C., Clavenna, A., Choonara, I., and Bonati, M. (2020). An Inventory of European Birth Cohorts. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (9), 3071.

Papamitsou T, Toskas A, Papadopoulou K, Sioga A, Lakis S, Chatzistamatiou M, et al., 2014, Immunohistochemical study of immunological markers: HLAG, CD16, CD25, CD56 and CD68 in placenta tissues in recurrent pregnancy loss. *Histol Histopathol*, 29(8):1047–55.

Patras, K. A., and Nizet, V. (2018). Group B Streptococcal Maternal Colonization and Neonatal Disease: Molecular Mechanisms and Preventative Approaches. *Front. Pediatr.* 6, 27.

Phillips, C., and Walsh, E. (2020). Group A Streptococcal Infection During Pregnancy and the Postpartum Period. *Nurs. Womens Health* 24 (1), 13–23.

Piler, P., Kandrnal, V., Kukla, L., Andryskova, L., Svancara, J., Jarkovsky, J., et al. (2017). Cohort Profile: The European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (EL-SPAC) in the Czech Republic. *Int. J. Epidemiol.* 46 (5), 1379–137f.

Pinninti, S. G., and Kimberlin, D. W. (2013). Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *Pediatr. Clin. North Am.* 60 (2), 351–365.

Platt, D. J., Smith, A. M., Arora, N., Diamond, M. S., Coyne, C. B., and Miner, J. J. (2018). Zika Virus-Related Neurotropic Flaviviruses Infect Human Placental Explants and Cause Fetal Demise in Mice. *Sci. Transl. Med.* 10 (426), eaao7090.

PrabhuDas, M., Bonney, E., Caron, K., Dey, S., Erlebacher, A., Fazleabas, A., et al. (2015). Immune Mechanisms at the Maternal-Fetal Interface: Perspectives and Challenges. *Nat. Immunol.* 16 (4), 328–334.

Primus, S., Rocha, S. C., Giacani, L., and Parveen, N. (2020). Identification and Functional Assessment of the First Placental Adhesin of *Treponema Pallidum* That May Play Critical Role in Congenital Syphilis. *Front. Microbiol.* 11, 621654.

Prince, A. L., Chu, D. M., Seferovic, M. D., Antony, K. M., Ma, J., and Aagaard, K. M. (2015). The Perinatal Microbiome and Pregnancy: Moving Beyond the Vaginal Microbiome. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 5 (6), a023051.

Prins, J. R., Gomez-Lopez, N., and Robertson, S. A. (2012). Interleukin-6 in Pregnancy and Gestational Disorders. *J. Reprod. Immunol.* 95 (1-2), 1–14.

Quicke, K. M., Bowen, J. R., Johnson, E. L., McDonald, C. E., Ma, H., O'Neal, J. T., et al. (2016). Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe* 20 (1), 83–90.

Racicot, K., Kwon, J. Y., Aldo, P., Abrahams, V., El-Guindy, A., Romero, R., et al. (2016). Type I Interferon Regulates the Placental Inflammatory Response to Bacteria and is Targeted by Virus: Mechanism of Polymicrobial Infection- Induced Preterm Birth. *Am. J. Reprod. Immunol.* 75 (4), 451–460.

Rahman, S., Al Rifai, H., El Ansari, W., Nimeri, N., El Tinay, S., Salameh, K., et al. (2012). A PEARL Study Analysis of National Neonatal, Early Neonatal, Late Neonatal, and Corrected Neonatal Mortality Rates in the State of Qatar During 2011: A Comparison With World Health Statistics 2011 and Qatar's Historic Data Over a Period of 36 Years (1975-2011). *J. Clin. Neonatol.* 1 (4), 195–201.

Rasti, S., Asadi, M. A., Taghriri, A., Behrashi, M., and Mousavie, G. (2014). Vaginal Candidiasis Complications on Pregnant Women. *Jundishapur J. Microbiol.* 7 (2), e10078.

Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S., McCulle, S. L., et al. (2011). Vaginal Microbiome of Reproductive-Age Women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108 Suppl 1, 4680–4687.

Robinson, D. P., and Klein, S. L. (2012). Pregnancy and Pregnancy-Associated Hormones Alter Immune Responses and Disease Pathogenesis. *Horm. Behav.* 62 (3), 263–271.

Rodriguez-Melcon, C., Capita, R., Garcia-Fernandez, C., and Alonso-Calleja, C. (2018). Effects of Bacteriophage P100 at Different Concentrations on the Structural Parameters of *Listeria Monocytogenes* Biofilms. *J. Food Prot.* 81 (12), 2040–2044.

Romero, R., Dey, S. K., and Fisher, S. J. (2014a). Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes. *Science* 345 (6198), 760–765.

Romero, R., Hassan, S. S., Gajer, P., Tarca, A. L., Fadrosh, D. W., Bieda, J., et al. (2014b). The Vaginal Microbiota of Pregnant Women Who Subsequently Have Spontaneous Preterm Labor and Delivery and Those with a Normal Delivery at Term. *Microbiome* 2, 18.

Romero, M., Leiba, E., Carrión-Nessi, F. S., Freitas-De Nobrega, D. C., Kaid-Bay, S., Gamardo, Á. F., et al. (2021). Malaria in Pregnancy Complications in Southern Venezuela. *Malaria J.* 20 (1), 186.

Saadaoui, M., Kumar, M., and Al Khodor, S. (2021). COVID-19 Infection During Pregnancy: Risk of Vertical Transmission, Fetal, and Neonatal Outcomes. *J. Pers. Med.* 11 (6), 483.

Sacerdoti, F., Scalise, M. L., Burdet, J., Amaral, M. M., Franchi, A. M., and Ibarra, C. (2018). Shiga Toxin-Producing *Escherichia Coli* Infections During Pregnancy. *Microorganisms* 6 (4), 111.

Sadowsky, D. W., Adams, K. M., Gravett, M. G., Witkin, S. S., and Novy, M. J. (2006). Preterm Labor is Induced by Intraamniotic Infusions of Interleukin-1 $\beta$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  but Not by Interleukin-6 or Interleukin-8 in a Nonhuman Primate Model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195 (6), 1578–1589.

Swamy GK. 2014 Infectious diseases in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*;41(4):11–2.

Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC, Woodruff TJ., 2008, “Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes”: *A review of the science. Reprod Sci*;15(7):631–50.

Sasai, M., and Yamamoto, M. (2019). Innate, Adaptive, and Cell-Autonomous Immunity Against *Toxoplasma Gondii* Infection. *Exp. Mol. Med.* 51 (12), 1–10.

Scott, G. M., Chow, S. S., Craig, M. E., Pang, C. N., Hall, B., Wilkins, M. R., et al. (2012). Cytomegalovirus Infection During Pregnancy With Maternofetal Transmission Induces a Proinflammatory Cytokine Bias in Placenta and Amniotic Fluid. *J. Infect. Dis.* 205 (8), 1305–1310.

Seong, H. S., Lee, S. E., Kang, J. H., Romero, R., and Yoon, B. H. (2008). The Frequency of Microbial Invasion of the Amniotic Cavity and Histologic Chorioamnionitis in Women at Term With Intact Membranes in the Presence or Absence of Labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 199 (4), 375 e1–375 e5.

Serrano, M. G., Parikh, H. I., Brooks, J. P., Edwards, D. J., Arodz, T. J., Edupuganti, L., et al. (2019). Racioethnic Diversity in the Dynamics of the Vaginal Microbiome During Pregnancy. *Nat. Med.* 25 (6), 1001–1011.

Siriratsivawong, R., Pavlis, M., Hymes, S. R., and Mintzer, J. P. (2014). Congenital Candidiasis: An Uncommon Skin Eruption Presenting at Birth. *Cutis* 93 (5), 229–232.

Smith, N. C., Goulart, C., Hayward, J. A., Kupz, A., Miller, C. M., and van Dooren, G. G. (2021). Control of Human Toxoplasmosis. *Int. J. Parasitol.* 51 (2-3), 95– 121.

Spence, T., Allsopp, P. J., Yeates, A. J., Mulhern, M. S., Strain, J. J., and McSorley, E. M. (2021). Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *J. Pregnancy* 2021, 6649608.

Stewart, R. D., Bryant, S. N., and Sheffield, J. S. (2013). West Nile Virus Infection in Pregnancy. *Case Rep. Infect. Dis.* 2013, 351872.

Straface, G., Selmin, A., Zanardo, V., De Santis, M., Ercoli, A., and Scambia, G. (2012). Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2012, 385697.

Suriano, F., Nyström, E. E., Sergi, D., & Gustafsson, J. K. (2022). Diet, microbiota, and the mucus layer: The guardians of our health. *Frontiers in immunology*, 13, 953196.

Tabata, T., Petitt, M., Puerta-Guardo, H., Michlmayr, D., Wang, C., Fang-Hoover, J., et al. (2016). Zika Virus Targets Different Primary Human Placental Cells, Suggesting Two Routes for Vertical Transmission. *Cell Host Microbe* 20 (2), 155–166.

Tang, H., Hammack, C., Ogden, S. C., Wen, Z., Qian, X., Li, Y., et al. (2016). Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. 18 (5), 587–590.

Teixeira, H. C., and Kaufmann, S. H. (1994). Role of NK1.1+ Cells in Experimental Listeriosis. NK1+ Cells are Early IFN-Gamma Producers but Impair Resistance to *Listeria Monocytogenes* Infection. *J. Immunol.* 152 (4), 1873–1882.

Thomas, J., Govender, N., McCarthy, K. M., Erasmus, L. K., Doyle, T. J., Allam, M., et al. (2020). Outbreak of Listeriosis in South Africa Associated with Processed Meat. *N Engl. J. Med.* 382 (7), 632–643.

Vallely, L. M., Egli-Gany, D., Wand, H., Pomat, W. S., Homer, C. S. E., Guy, R., et al. (2021). Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes Associated with *Neisseria Gonorrhoeae*: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm. Infect.* 97 (2), 104–111.

Villar, J., Ariff, S., Gunier, R. B., Thiruvengadam, R., Rauch, S., Kholin, A., et al. (2021). Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women with and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 175 (8), 817–826.

Waken, R. J., de Las Fuentes, L., and Rao, D. C. (2017). A Review of the Genetics of Hypertension with a Focus on Gene-Environment Interactions. *Curr. Hypertens. Rep.* 19 (3), 23.

Wampach, L., Heintz-Buschart, A., Fritz, J. V., Ramiro-Garcia, J., Habier, J., Herold, M., et al. (2018). Birth Mode Is Associated with Earliest Strain-Conferred Gut Microbiome Functions and Immunostimulatory Potential. *Nat. Commun.* 9 (1), 5091. doi: 10.1038/s41467-018-07631-x

Wang, Z., Tao, X., Liu, S., Zhao, Y., and Yang, X. (2021). An Update Review on *Listeria* Infection in Pregnancy. *Infect. Drug Resist.* 14, 1967–1978.

Wang, J., Zheng, J., Shi, W., Du, N., Xu, X., Zhang, Y., ... & Zhao, F. (2018). Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*, 67(9), 1614-1625.

Wadhwa P.D., Culhane J.F., Rauh V., Barve S.S., Hogan V., Sandman C.A., Hobel C.J., Chicx-Demet A., Dunkel-Schetter C., Garite T.J. Stress, 2001, infection and preterm birth: a biobehavioural perspective. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* ,15, 17–29.

Waters, J. P., Pober, J. S., and Bradley, J. R. (2013). Tumour Necrosis Factor in Infectious Disease. *J. Pathol.* 230 (2), 132–147.

Wicher, V., and Wicher, K. (2001). Pathogenesis of Maternal-Fetal Syphilis Revisited. *Clin. Infect. Dis.* 33 (3), 354–363.

Wilkie, G. L., Prabhu, M., Ona, S., Easter, S. R., Tuomala, R. E., Riley, L. E., et al. (2019). Microbiology and Antibiotic Resistance in Peripartum Bacteremia. *Obstet. Gynecol.* 133 (2), 269–275.

Wilson, K. M., Di Camillo, C., Doughty, L., and Dax, E. M. (2006). Humoral Immune Response to Primary Rubella Virus Infection. *Clin. Vaccine Immunol.* 13 (3), 380–386.

Wong, Y. P., Tan, G. C., Wong, K. K., Anushia, S., and Cheah, F. C. (2018). Gardnerella Vaginalis in Perinatology: An Overview of the Clinicopathological Correlation. *Malays J. Pathol.* 40 (3), 267–286.

Wylie, K. M., Weinstock, G. M., and Storch, G. A. (2012). Emerging View of the Human Virome. *Transl. Res.* 160 (4), 283–290. doi: 10.1016/j.trsl.2012.03.006

Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., and Zhou, Q. (2020). Structural Basis for the Recognition of SARS-CoV-2 by Full-Length Human ACE2. *Science* 367 (6485), 1444–1448.

Yockey, L. J., and Iwasaki, A. (2018a). Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity* 49 (3), 397–412.

Yockey, L. J., Jurado, K. A., Arora, N., Millet, A., Rakib, T., Milano, K. M., et al. (2018b). Type I Interferons Instigate Fetal Demise After Zika Virus Infection. *Sci. Immunol.* 3 (19), eaao1680.

Zhang, D., Huang, Y., and Ye, D. (2015). Intestinal Dysbiosis: An Emerging Cause of Pregnancy Complications? *Med. Hypotheses* 84 (3), 223–226.

Zhang, L., Zhao, M., Jiao, F., Xu, X., Liu, X., Jiang, Y., et al. (2015). Interferon Gamma is Involved in Apoptosis of Trophoblast Cells at the Maternal-Fetal Interface Following Toxoplasma Gondii Infection. *Int. J. Infect. Dis.* 30, 10–16.

Zidovec-Lepej, S., Vilibic-Cavlek, T., Barbic, L., Ilic, M., Savic, V., Tabain, I., et al. (2021). Antiviral Cytokine Response in Neuroinvasive and Non-Neuroinvasive West Nile Virus Infection. *Viruses* 13 (2), 342.

## Ηλεκτρονικές Αναφορές

<https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2022/06/covid-19-egkymosini-emvoliasmos-20220628.pdf>

<https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2022/06/covid-19-egkymosini-loimoxi-20220628.pdf> – 26.06.2022

<https://www.letto.gr/article/863/loimoxeis-sthn-kyhshoi-siophles-apeiles-gia-to-moro>

## Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1: [https://www.researchgate.net/figure/General-microbial-dynamics-during-health-pregnancy-and-complicated-pregnancy-Known\\_fig1\\_361193972](https://www.researchgate.net/figure/General-microbial-dynamics-during-health-pregnancy-and-complicated-pregnancy-Known_fig1_361193972)

Εικόνα 2 : [https://www.researchgate.net/figure/Adverse-pregnancy-outcomes-induced-by-aberrant-cytokine-response-Aberrant-levels-of\\_fig3\\_361193972](https://www.researchgate.net/figure/Adverse-pregnancy-outcomes-induced-by-aberrant-cytokine-response-Aberrant-levels-of_fig3_361193972)

Εικόνα 3: [https://www.researchgate.net/figure/Microbiome-changes-in-the-newborn-Text-and-arrows-refer-to-changes-in-specific-taxonomy\\_fig2\\_305342994](https://www.researchgate.net/figure/Microbiome-changes-in-the-newborn-Text-and-arrows-refer-to-changes-in-specific-taxonomy_fig2_305342994)

Εικόνα 4: [https://www.frontiersin.org/files/Articles/873253/fcimb-12-873253-HTML-r1/image\\_m/fcimb-12-873253-g002.jpg](https://www.frontiersin.org/files/Articles/873253/fcimb-12-873253-HTML-r1/image_m/fcimb-12-873253-g002.jpg)

Εικόνα 5 : <https://www.nature.com/articles/s41385-020-00374-3/figures/1>