

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-32-37>

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ МИКРОБНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

МАРОЧКО Т.Ю.* , ЛЕВАНОВА Л.А., КОЛЕСНИКОВА Н.Б., СУРИНА М.Н., КАРЕЛИНА О.Б., КОПЫТОВА К.Р.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить особенности течения беременности, родов и послеродового периода у рожениц с микробной колонизацией плаценты. Изучить морфологию плаценты при ее микробной колонизации.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование, случай-контроль. В исследование были включены 128 женщин, которые были распределены на 2 группы. В I группу (основную) вошли 64 пациентки, у которых при микробиологическом исследовании плаценты была выделена микрофлора. II группу (контрольную) составили 64 женщины, у которых при микробиологическом исследовании плацента была стерильна.

Результаты. При бактериологическом исследовании плаценты у 100% женщин I группы выделены факультативные анаэробы семейства *Enterobacteriaceae* – 24(37,5%), семейства *Enterococcaceae* – 19(29,7%), семейства *Staphylococcaceae* – 19(29,7%). *Candida albicans* выделены в 2(3,1%) случаях. Посев с последа у всех женщин II группы был стерильным. Роды *per vias naturalis* произошли у 61(95,3%) пациентки I группы, что достоверно выше, чем во II группе – 24(37,5%), $p = 0,001$. Частота осложнений в

послеродовом периоде у пациенток в группах достоверно не отличалась: субинволюция матки в 10(15,6%) и 4(6,3%) случаях, $p = 0,090$; лохиометра – у 4(6,3%) и 2(3,1%), $p=0,409$; раневая инфекция у 5(7,8%) и 1(1,6%) женщин I и II групп соответственно, $p=0,095$. Воспалительные изменения последа при морфологическом исследовании обнаружены у 27(42,2%) пациенток I группы, что достоверно чаще, чем у пациенток II группы – 14(21,9%), $p=0,014$.

Заключение. Микробная колонизация плаценты и воспалительные изменения последа чаще выявляются при родоразрешении *per vias naturalis*. Влияние метода родоразрешения на микробную обсемененность плаценты ставит под сомнение целесообразность использования плаценты как объекта для рутинного бактериологического исследования для санитарно-гигиенического мониторинга.

Ключевые слова: микрофлора, плацента, послеродовые гнойно-септические заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Марочко Т.Ю., Леванова Л.А., Колесникова Н.Б., Сурина М.Н., Карелина О.Б., Копытова К.Р. Клинические и морфологические параллели при микробной колонизации плаценты. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 32-37. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-32-37>

*Корреспонденцию адресовать:

Марочко Татьяна Юрьевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; E-mail: marochko.2006.68@mail.ru
©Марочко Т.Ю. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CLINICOPATHOLOGICAL PARALLELISM IN PLACENTAL MICROBIAL COLONIZATION

TATYANA YU. MAROCHKO**, LYUDMILA A. LEVANOVA, NATALIA B. KOLESNIKOVA, MARIA N. SURINA, OLGA A. KARELINA, KAMILA R. KOPYTOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in pregnant women with placental microbial colonization; to investigate placental morphology during the microbial colonization.

Materials and Methods. We retrospectively investigated 128 case histories of the pregnant women with or without (n = 64) placental microbial colonization.

Results. *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterococcaceae spp.* and *Staphylococcaceae spp.* were respectively isolated from placentas of 24 (37.5%), 19 (29.7%), and 19 (29.7%) women with placental microbial colonization. *Candida albicans* was isolated in 2 (3.1%) cases. All placentas excised from women without placental microbial colonization were sterile. Vaginal delivery occurred in 61 (95.3%) women with placental microbial colonization but only in 24 (37.5%) women without (p =

0.001). Subinvolution was revealed in 10 (15.6%) and 4 (6.3%) (p = 0.09), lochiometra was found in 4 (6.3%) and 2 (3.1%) (p = 0.409), and wound infections were observed in 5 (7.8%) and 1 (1.6%) (p = 0.095) women with or without placental microbial colonization, respectively. Therefore, prevalence of postpartum complications did not differ significantly between the groups. Placental inflammation was detected in 27 (42.2%) and 14 (21.9%) (p = 0.014) patients with or without placental microbial colonization, respectively.

Conclusions. Placental inflammation is associated with microbial colonization which is more common in women who undergo vaginal delivery.

Keywords: microbiota, placenta, postpartum infections.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Tatyana Yu. Marochko, Ludmila A. Levanova, Natalia B. Kolesnikova, Maria N. Surina, Olga A. Karelina, Kamila R. Kopytova. Clinicopathological parallelism in placental microbial colonization. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 32-37. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-32-37>

**Corresponding author:

Dr. Tatyana Yu. Marochko, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: marochko.2006.68@mail.ru
© Marochko T.Yu. et al.

Введение

Послеродовые гнойно-септические заболевания продолжают оставаться одной из актуальных проблем современного акушерства. В структуре материнской смертности в мире доля сепсиса достигает 28% случаев [1]. Каждый десятый случай «near miss» в Кемеровской области в 2018 году был обусловлен сепсисом (10,6%). Несмотря на определение основных факторов риска развития сепсиса в акушерско-гинекологической практике и значительные успехи его терапии, смертность от сепсиса не имеет устойчивой тенденции к снижению [2-4].

В связи с этим особую социальную и экономическую значимость приобретает микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в акушерских стационарах [5].

Изучена возможность включения последа в перечень объектов микробиологического мониторинга с целью прогнозирования развития гнойно-септических заболеваний у родильниц. Выявлены достоверные отличия количественного и качественного состава микробного пейзажа центральной и краевой части последа. Установлено, что микрофлора краевой части последа с

оболочками соответствует микрофлоре, выделенной из инфекционно-воспалительных очагов у родильниц в случае развития инфекций мочевых путей и эндометрита. Полученные данные позволили рекомендовать использование последа как объекта для мониторинга для прогнозирования этиологии инфекционных осложнений, в случае их развития. В то же время взаимосвязь между микробиотой влагалища и плаценты прослеживается не всегда [6].

Цель исследования

Изучить особенности течения беременности, родов и послеродового периода у родильниц с микробной колонизацией плаценты. Изучить морфологию плаценты при ее микробной колонизации.

Материалы и методы

В исследование были включены 128 женщин, родоразрешенных в ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» в 2018 году.

Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль. В I группу (основную) вошли 64 пациентки, у которых при микробиологиче-

ском исследовании плаценты была выделена микрофлора. II группу (контрольную) составили 64 женщины, у которых при микробиологическом исследовании плацента была стерильна.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11 с определением средней арифметической величин (M), ошибки средней величины (m) и относительных (%) величин, t-критерия Стьюдента.

Результаты

Средний возраст женщин исследуемых групп составил $30,08 \pm 5,22$ лет и $30,48 \pm 4,38$ лет в I и II группах соответственно ($p=0,953$).

Социальный «портрет» пациенток обеих групп не отличался. Большинство женщин исследуемых групп проживали в городе – 46 (71,9%) и 45(70,3%), $p=0,846$, имели высшее образование – 43(67,2%) и 37(57,8%), $p=0,274$, имели постоянную работу – 45(70,3%) и 41(64,1%), $p=0,452$ соответственно в I и II группах. Отсутствие вредных привычек отмечено у 56(12,5%) женщин I группы и у 50(21,9%) – из группы контроля, $p=0,160$.

Среди исследуемых пациенток преобладали повторнобеременные – в I группе 48(75,0%), во II группе – 50(78,2%) женщин, $p=0,677$. У 9(14,1%) пациенток основной группы и 13(20,3

%) женщин контрольной группы в анамнезе отмечено 2 и более эпизодов внутриматочных инвазивных вмешательств, $p=0,349$.

Сопутствующая хроническая экстрагенитальная патология была представлена заболеваниями щитовидной железы – 9(14,1%) и 9(14,1%) в I и II группах соответственно, $p=1,0$ и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - 5(7,8%) и 10(15,6%), $p=0,170$. Анамнестические факторы риска обсеменения последа у родильниц представлены в **таблице 1**.

Бактериологическое исследование содержимого влагалища на амбулаторном этапе в I триместре беременности было проведено у 45(70,3%) пациенток основной группы и 35(54,7%) женщин контрольной группы, $p=0,068$.

Спектр выделенных из влагалища микроорганизмов во время беременности представлен на **рисунке 1**.

Пациентки контрольной группы достоверно чаще имели рубец на матке – 2(3,1%) и 20 (31,3%), $p=0,001$, что повлияло на выбор метода родоразрешения. Роды per vias naturalis произошли у 61(95,3%), пациенток I группы, что достоверно выше, чем во II группе – 24(37,5%), $p=0,001$.

Большинство детей родились в удовлетворительном состоянии – 53(82,82%) и 52(81,2%), $p=0,818$. Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни – $8,09 \pm 0,84$ баллов и $7,92 \pm 1,06$ баллов, $p=0,900$, на 5 минуте жизни – $9,22 \pm 0,69$

Таблица 1.

Факторы риска обсеменения последа у родильниц

Table 1.

Risk factors of placental microbial colonization in postpartum women

Признак Feature	I группа Women with placental microbial colonization (n = 64)	II группа Women without placental microbial colonization (n = 64)	p
Очаги хронической инфекции Chronic infections			
Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	8 (12,5%)	10(15,6%)	0,612
Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов Ear, nose, and throat infections	6(9,4%)	9(14,1%)	0,410
Инфицирование вирусом простого герпеса Herpes simplex virus infections	14(21,9%)	12(18,7%)	0,661
Осложнения беременности Pregnancy complications			
Респираторная инфекция во время беременности Respiratory infections	34(53,1%)	36(56,2%)	0,723
Плацентарная недостаточность Placental insufficiency	52(81,3%)	59(92,2%)	0,069
Многоводие Polyhydramnios	9(14,1%)	9(14,1%)	1,0

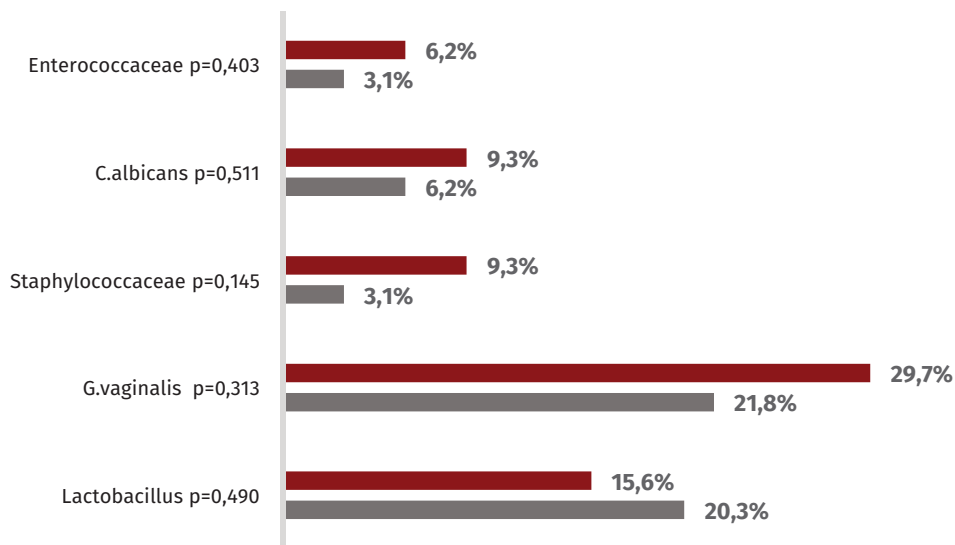


Рисунок 1.

Микрофлора влагалища в I триместре беременности у обследованных женщин

Figure 1.

Vaginal microbiota in the first trimester of pregnancy in women with or without placental microbial colonization

баллов и $9,17 \pm 0,94$, $p=0,965$, баллов в I и II группах соответственно, что не имело достоверных отличий.

С одинаковой частотой у новорожденных исследуемых групп встречались: церебральная ишемия – 30(46,8%) и 30 (46,8%) ($p=1,0$), малые аномалии сердца 8(12,5%) и 11(17,2%), $p=0,456$, врожденные пороки развития 7(10,9%) и 11(17,2%), $p=0,310$.

По 1 случаю внутриутробной инфекции с поражением легких (пневмония) были зарегистрированы у новорожденных обеих групп. С диагнозом «здоров» выписано 19(29,7%) новорожденных I группы и 14(21,9%) детей II группы, что не имело достоверной разницы, $p=0,313$.

Средняя длительность пребывания в акушерском стационаре была одинаковой – $5,84 \pm 4,16$ дней и $5,34 \pm 1,71$ дней, $p=0,911$.

Частота осложнений в послеродовом периоде у пациенток в группах достоверно не отличалась: субинволюция матки в 10(15,6%) и 4(6,3%) случаях, $p=0,090$, лохиометра – у 4(6,3%) и 2(3,1%), $p=0,409$, раневая инфекция – у 5(7,8%) и 1(1,6%) женщин I и II групп соответственно, $p=0,095$.

При бактериологическом исследовании плаценты у 100% женщин I группы выделены факультативные анаэробы. Посев с плаценты у всех женщин II группы был стерильным. Микробный пейзаж плаценты пациенток основной группы представлен на рисунке 2.

Следует отметить, что доминирующие в биотопе плаценты микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* не были выделены среди микрофлоры влагалища в I триместре беременности (рисунок 3)

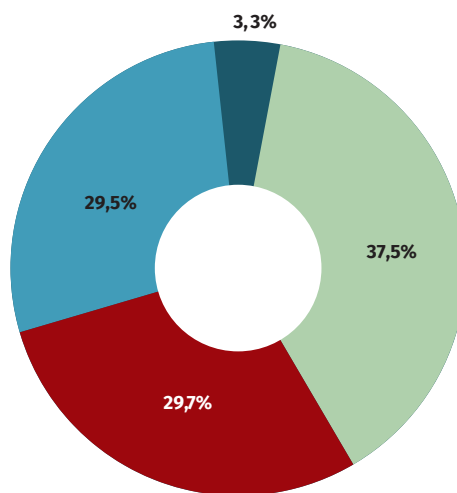


Рисунок 2.

Микробный пейзаж плаценты пациенток основной группы

Figure 2.

Microbial landscape of placenta in women with placental microbial colonization

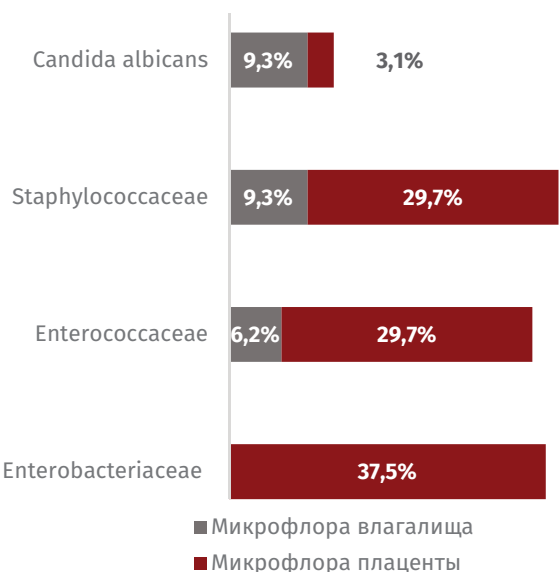


Рисунок 3.

Микрофлора влагалища и плаценты у пациенток основной группы

Figure 3.

Vaginal and placental microbiota in women with placental microbial colonization

Таблица 2.

Результаты морфологического исследования последа

Table 2.

Pathology examination of the placenta

	I группа Women with placental microbial colonization (n = 64)	II группа Women without placental microbial colonization (n = 64)	p
Зрелая плацента III триместра беременности <i>Mature placenta at the third trimester</i>	2 (3,1%)	7 (10,9%)	0,084
Хроническая плацентарная недостаточность <i>Chronic placental insufficiency</i>	49 (76,5%)	57 (89,1%)	0,061
Воспалительные изменения последа <i>Placental inflammation</i>	27 (42,2%),	14 (21,9%)	0.014
Амниотический тип воспаления <i>Intra-amniotic infection</i>	13 (20,3%)	11 (17,2%)	0,651
Смешанный тип воспаления с преобладанием паренхиматозного <i>Combined inflammation</i>	14 (21,9%)	6 (9,4%)	0,052

Результаты морфологического исследования последа у пациенток исследуемых групп представлены в **таблице 2**.

Паренхиматозный тип воспаления последа был представлен базальным децидуитом, субхориальным интервиллузитом, виллузитом, кроме того, у женщин основной группы в 6(9,4%) случаях обнаруживался сосудистостромальный фуникулит.

Обсуждение

Проведенное исследование показало отсутствие достоверной разницы у пациенток исследованных групп по таким показателям, как средний возраст, социальный статус, паритет, сопутствующая экстрагенитальная патология, биоценоз влагалища в 1 триместре, наличие факторов риска инфицирования последа, частота осложнений в послеродовом периоде, длительность пребывания в стационаре, состояние новорожденных и течение раннего неонатального периода.

В то же время пациентки основной группы достоверно чаще были родоразрешены *per vias naturalis* – 61(95,3%), чем пациентки группы контроля – 24(37,5%), $p=0,001$. Выделение микрофлоры с плаценты у всех женщин основной группы и достоверное увеличение у них

морфологических признаков воспалительных изменений последа предполагает, по-нашему мнению, интранатальный характер обсеменения последа.

Учитывая, что бактериальное обсеменение плаценты и воспалительные изменения последа сопутствуют, в основном, естественным родам, целесообразность рутинного бактериологического исследования плаценты для санитарно-гигиенического мониторинга представляется сомнительной.

Проведение бактериологического исследования последа может быть показано родильницам высокой группы риска гнойно-септических послеродовых осложнений [7].

Заключение

Проведенное исследование показало, что микробная колонизация плаценты и воспалительные изменения последа чаще выявляются при родоразрешении через естественные родовые пути. Влияние метода родоразрешения на микробную обсемененность плаценты ставит под сомнение целесообразность использования плаценты как объекта для рутинного бактериологического исследования для санитарно-гигиенического мониторинга.

Литература / References:

- Albright CM, Mehta ND, Rouse DJ, Hughes BL. Sepsis in Pregnancy: Identification and Management. *J Perinat Neonat Nurs.* 2016; 30(2):95-105. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000159
- Al-Ostad G, Kezouh A, Spence AR, Abenham HA Incidence of and Risk Factors for Sepsis Mortality in Labor, Delivery, and after birth: population-based study in the USA. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(8):1201-1206. DOI: 10.1111/jog.12710
- Адамян Л.В., Артымуков Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В., Кан Н.Е., Проценко Д.Н., Пырегов А.В., Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Септические осложнения в акушерстве. *Проблемы репродукции.* 2018;24(56):358-391. [Adamyana LV, Artyumuk NV, Belokrynitskaya TE, Gelfand BR, Kulikov AV, Kan NE, Protchenko DN, Pyregov AV, Serov VN, Tyutyunnik VL, Filippov OS, Shifman EM. Septic complications in obstetrics. *Problemy reproduktiv.* 2018;24(56):358-391. (In Russ.)]
- Адамян Л.В., Филиппов О.С., Артымуков Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Брусина Е.Б., Григорьев Е.В., Зеленина Е.М., Евтушенко И.Д., Новикова О.Н. Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве. *Проблемы репродукции.*

- 2018;24(56):191-215). [Adamyan LV., Filippov OS., Artyuk NV, Belokrinitskaya TE., Brusina EB., Grigoriev EV, Zelenina EM, Evtushenko ID, Novikova ON. Purulent inflammatory diseases and sepsis in obstetrics. *Problemy reproduktivnoy*. 2018;24(56):191-215. (In Russ.)]
5. Светличная Ю.С., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А., Дарына М.Г., Егорова С.А., Макарова М.А. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014;1(74):9-14. [Svetlichnaya YS., Kolosovskaya EN., Kaftyreva LA., Darina MG., Egorova SA., Makarova MA. Microbiological monitoring in the system of epidemiological surveillance of hospital infections. *Epidemiologiya i vaksino-profilaktika*. 2014;1(74):9-14. (In Russ.)]
 6. Фельдблюм И.В., Захарова Ю.А., Деменко С.Г. Научное обоснование бактериологического исследования послеродовых инфекций в системе микробиологического мониторинга для прогнозирования развития гнойно-септических инфекций у родильниц в ранний послеродовой период. *Медицинский альманах*. 2013;2(26):53-56. [Feldblyum IV, Zakharov YuA, Demenko GS. Scientific bases of bacteriological examination of an afterbirth in the system of microbiological monitoring for the prognosis of the development of purulent-septic infections of parturient women at the early afterbirth period. *Meditsinskii al'manakh*. 2013;2(26):53-56. (In Russ.)]
 7. Агарев А.Е., Здольник Т.Д., Коваленко М.С., Зотов В.В. Прогнозирование развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у родильниц. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2017;25(4):565-574. [Agarev AE., Scolnik TD, Kovalenko MS, Zotov VV. Forecasting development of the infections connected with rendering medical care in postpartum women. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2017;25(4):565-574. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20174565-574>

Сведения об авторах

Марочко Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: идея, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-5641-5246

Леванова Людмила Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: микробиологические исследования.
ORCID: 0000-0002-5977-9149

Колесникова Наталья Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: работа с литературными источниками.
ORCID: 0000-0001-6563-5507

Сурина Мария Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: обработка материала.
ORCID: 0000-0002-4756-6680

Карелина Ольга Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: статистическая обработка данных.
ORCID: 0000-0003-2506-9250

Копытова Камила Рафаиловна – клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: сбор и обработка данных.
ORCID: 0000-0002-4116-2730

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Tatyana U. Marochko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; processed the data.
ORCID: 0000-0001-5641-5246

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the microbiological examination.
ORCID: 0000-0002-5977-9149

Dr. Natalia B. Kolesnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed a literature search.
ORCID: 0000-0001-6563-5507

Dr. Maria N. Surina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: processed the data.
ORCID: 0000-0002-4756-6680

Dr. Olga B. Karelina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-2506-9250

Dr. Kamila R. Kopytova, MD, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-4116-2730

Received: 05.07.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.