

## ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА У ЖЕНЩИН НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

© А.А. Безменко, А.А. Шмидт, Н.Д. Садовая

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Безменко А.А., Шмидт А.А., Садовая Н.Д. Дисбактериоз кишечника у женщин на ранних сроках беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 11–18. <https://doi.org/10.17816/JOWD68511-18>

Поступила: 24.07.2019

Одобрена: 05.09.2019

Принята: 07.10.2019

■ **Актуальность.** В научных изданиях появились публикации о возможной роли системной эндотоксинемии, возникающей в результате дисбактериоза кишечника, в патогенезе невынашивания беременности.

**Цель** — провести сравнительную оценку состояния микробиоценоза кишечника и уровня эндотоксинемии у женщин с угрозой прерывания беременности и с физиологически протекающей беременностью.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 50 женщин в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст —  $28,1 \pm 0,6$  года) в сроке беременности от 6 до 18 нед. Основную группу составили 30 женщин с угрозой прерывания беременности. В контрольную группу вошли 20 женщин с нормально протекающей беременностью. Женщины основной и контрольной групп были обследованы в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 572н. Дополнительно проводили качественный и количественный микробиологический анализ кала с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. С целью оценки возможного системного влияния дисбактериоза кишечника на организм беременной был исследован уровень эндотоксинемии.

**Результаты исследования.** У 23,3 % пациенток основной группы был диагностирован дисбактериоз кишечника I степени, у 60 % — II степени, у 16,6 % — III степени. У пациенток контрольной группы дисбиотические изменения соответствовали преимущественно I (75 %) степени дисбактериоза, II степень была выявлена у 25 % пациенток, III степень зафиксирована не была. Микробиологические нарушения в основной группе заключались в снижении числа представителей нормофлоры кишечника при достоверно высокой концентрации условно-патогенных микроорганизмов. У пациенток контрольной группы преимущественно выявлено снижение интенсивности колонизации толстой кишки лактобактериями и бифидобактериями. Средний уровень эндотоксинемии у пациенток основной группы составил  $0,52 \pm 0,05$  нмоль/мл и классифицирован как «повышенный», достоверно превышая таковой у пациентов контрольной группы ( $0,34 \pm 0,05$  нмоль/мл).

**Выводы.** Микробиологические нарушения в составе кишечного биоценоза у пациенток с угрозой прерывания беременности были обусловлены достоверным снижением количества нормофлоры на фоне увеличенного содержания условно-патогенных микроорганизмов с высоким патогенным потенциалом и их ассоциаций. Микрофлора кишечника при нормально протекающей беременности характеризовалась преимущественно снижением интенсивности колонизации толстой кишки лакто- и бифидобактериями. Уровень эндотоксинемии имел прямую пропорциональную зависимость от степени дисбактериоза кишечника и был достоверно выше у женщин основной группы.

■ **Ключевые слова:** невынашивание беременности; дисбактериоз кишечника; эндотоксин; эндотоксин-индуцированный аборт.

## INTESTINAL DYSBIOSIS IN WOMEN IN EARLY PREGNANCY

© А.А. Bezmenko, А.А. Schmidt, N.D. Sadovaya

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bezmenko AA, Schmidt AA, Sadovaya ND. Intestinal dysbiosis in women in early pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5):11-18. <https://doi.org/10.17816/JOWD68511-18>

Received: July 24, 2019

Revised: September 05, 2019

Accepted: October 7, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** To date, there have been some publications on the possible role of systemic endotoxemia resulting from intestinal dysbiosis in the pathogenesis of miscarriage. The aim of this study was to compare the state of intestinal microbiocenosis and the level of endotoxemia in women with threatened abortion and normal pregnancy.

**Study design, materials and methods.** The study involved 50 women aged 18 to 35 years (mean age  $28.1 \pm 0.6$  years) in pregnancy from 6 to 18 weeks. The main group consisted of 30 women with threatened abortion. The control group included 20 women with normal pregnancy. Patients of the main and control groups were examined in accordance with the order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 572n. In addition, a qualitative and quantitative microbiological analysis of feces was performed using the real-time PCR method. The level of endotoxemia was studied to assess the possible systemic effect of intestinal dysbacteriosis on a pregnant woman.

**Results.** 23.3% of patients of the main group were diagnosed with intestinal dysbiosis of degree I, 60% of degree II, and 16.6% of degree III. In patients of the control group, dysbiotic changes corresponded mainly to degree I (75%) and degree II (25%). Degree III was not detected. Microbiological disorders in the main group were characterized by a decrease in the number of members of intestinal normal flora and a high concentration of opportunistic microorganisms. Microbiological disorders in the control group were characterized by a decrease in the intensity of colonization of the large intestine by lactobacilli and bifidobacteria. The average level of endotoxemia in patients of the main group was  $0.52 \pm 0.05$  nmol/ml and was classified as “elevated”, significantly exceeding that in patients of the control group —  $0.34 \pm 0.05$  nmol/ml.

**Conclusion.** In patients with threatened abortion, intestinal microflora was characterized by a decrease in normal flora and a high concentration of opportunistic microorganisms with high a pathogenic potential and their associations. During normal pregnancy, microbiological disorders in the intestinal biocenosis were characterized by a decrease in the intensity of colonization of the large intestine by lactobacilli and bifidobacteria. The level of endotoxemia was directly proportional to the degree of dysbacteriosis of the intestine and was significantly higher in women of the main group.

■ **Keywords:** miscarriage; intestinal dysbiosis; endotoxin; endotoxin-induced abortion.

## Введение

В настоящее время дисбактериоз кишечника широко обсуждается в литературе, однако остается ряд спорных вопросов о его клинической значимости [1–4].

Установлено, что во время беременности кишечная микробиота претерпевает ряд структурных и функциональных изменений, обусловленных перестройкой эндокринной и иммунной систем, а также некоторыми анатомическими особенностями, вызванными увеличением объема матки. Как следствие, замедляется перистальтика кишечника, снижается тонус гладкой мускулатуры кишечной стенки, желчного пузыря и желчевыводящих путей, что увеличивает длительность экспозиции кишечного содержимого в терминальных отделах толстой кишки [5–6]. Длительный толстокишечный стаз приводит к активации условно-патогенной микрофлоры (УПМ), что не только ухудшает качество жизни пациенток, но и может создать угрозу для нормального течения беременности [7].

С.И. Жук и А.А. Шляхтина (2018) провели микробиологический и бактериологический скрининг фекальной микрофлоры беременных и установили, что основная часть обследованных имела различные дисбиотические нарушения, которые осложняли течение беременности [8].

В ряде работ отечественных и зарубежных авторов показано, что индуцированная кишечной микробиотой «метаболическая эндотоксемия» в период беременности через цепочку

последовательных патобиохимических реакций может привести к невынашиванию, формированию ожирения, гестационного сахарного диабета, гестационной артериальной гипертензии (в том числе преэклампсии), преждевременным родам, задержке роста плода [9–14].

Эндотоксин (или липополисахарид) — это главный компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий, определяющий сложный иммунный и воспалительный ответ в организме. Основным источником эндотоксина в крови в норме является микрофлора кишечника; это подтверждают относительно низкие его концентрации у новорожденных, желудочно-кишечный тракт которых в первые часы жизни минимально колонизирован грамотрицательными бактериями [15, 16].

При физиологических условиях эндотоксин проникает в кровоток в незначительных количествах, что обеспечивает адаптацию макроорганизма к изменяющимся условиям жизнедеятельности [17–19]. При дисбактериозе кишечника липополисахариды поступают в системный кровоток в избыточном количестве на фоне абсолютной или относительной недостаточности эндотоксин-связывающих систем, что влечет за собой развитие токсинемической агрессии, которая может быть непосредственной причиной самых разнообразных синдромов и заболеваний.

В экспериментах на животных показано, что введение антигена кишечной палочки (эндотоксина) приводило к повышению уровня простагландинов, тромбоксана В<sub>2</sub>, кортизо-

ла и снижению прогестерона в плазме крови и, как следствие, к прерыванию беременности. Тяжесть клинических проявлений зависела от дозы эндотоксина и не зависела от срока беременности, но абортивный эффект наблюдался чаще на ранних сроках [14, 20, 21].

Несмотря на очевидную значимость кишечной микробиоты, играющей роль «биохимической лаборатории» в поддержании гестационного процесса, число исследований, посвященных данной проблеме, крайне невелико, поэтому изучение данного вопроса является не просто актуальным научным направлением, а может быть одним из способов предупреждения ранних репродуктивных потерь.

**Цель** — сравнить состояние микробиоценоза кишечника и уровня эндотоксинемии у пациенток с угрозой прерывания беременности и у пациенток с физиологически протекающей беременностью.

## Методы

Всего в исследовании приняли участие 50 женщин в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст —  $28,1 \pm 0,6$  года) в сроке беременности от 6 до 18 нед. Основную группу составили 30 женщин, госпитализированных в гинекологическое отделение клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с угрозой прерывания беременности. В контрольную группу вошли женщины ( $n = 20$ ) с физиологически протекающей беременностью, состоявшие на учете по беременности в женской консультации клиники акушерства и гинекологии.

Критериями исключения при отборе пациенток являлись: беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; беременность, протекающая на фоне подтвержденных генетических, анатомических, эндокринных, иммунологических и тромбофилических факторов риска невынашивания; наличие у беременных инфекций, в том числе передаваемых половым путем; многоплодная беременность.

Пациентки основной и контрольной групп были обследованы в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н. Дополнительно проводили качественный и количественный микробиологический анализ кала с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. В основе метода лежит комплементарное достраивание

участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемое *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы. Как показывают современные исследования, метод ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени может быть с успехом применен для оценки микробиоценоза кишечника [22]. Материал из ампулы прямой кишки брали ложкой Фолькмана, введенной на глубину 4 см. Полученные клинические образцы помещали в пробирки типа «Эппендорф» с транспортной средой (стерильный изотонический водно-солевой буферный раствор с консервантом). Образцы биоматериалов хранили в морозильной камере при температуре  $-18^\circ\text{C}$ . В лабораторию образцы доставляли с учетом правил транспортировки. Лабораторный анализ выполняли на специализированных приборах ДТ96, ДТ322 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) для проведения ПЦР с детекцией результата в графическом и цифровом форматах в режиме реального времени.

При оценке состояния биотопа кишечника выделяли четыре типа микробиоценозов [23]. При нормоценозе содержание лактобацилл составляло более  $10^7$  КОЕ/г, бифидобактерий — более  $10^9$  КОЕ/г, кишечной палочки — более  $10^8$  КОЕ/г, количество УПМ — не более  $10^3$  КОЕ/г. Дисбактериоз кишечника I степени характеризовался снижением содержания лактобацилл (менее  $10^6$  КОЕ/г) и бифидобактерий (менее  $10^9$  КОЕ/г), повышенным или пониженным содержанием кишечной палочки (более или менее  $10^8$  КОЕ/г), появлением УПМ в титре  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/г. Дисбактериоз кишечника II степени характеризовался снижением содержания лактобацилл (менее  $10^6$  КОЕ/г), бифидобактерий ( $10^8$  КОЕ/г) и кишечной палочки (менее  $10^8$  КОЕ/г), появлением УПМ в количестве более  $10^4$  КОЕ/г. При дисбактериозе кишечника III степени отмечалось снижение содержания лактобацилл и бифидобактерий менее  $10^5$  КОЕ/г и  $10^7$  КОЕ/г соответственно, снижение содержания кишечной палочки с неизменными ферментативными свойствами (менее  $10^6$  КОЕ/г), появление слабоферментирующей и/или гемолизирующей кишечной палочки (более  $10^4$  КОЕ/г), увеличение содержания лактозонегативных энтеробактерий и кокковой флоры (более  $10^6$  КОЕ/г) (табл. 1).

С целью оценки возможного системного влияния дисбактериоза кишечника на организм беременной определяли уровень эндотоксинемии. Кровь исследовали с помощью метода га-

Таблица 1 / Table 1

Показатели микробиологического исследования при различных типах биотопов кишечника  
Microbiological indicators in various types of intestinal biotopes

Микробиологические типы биотопов кишечника	Нормальная флора (lg ГЭ/г)			Условно-патогенные микроорганизмы (lg ГЭ/г)
	лактобациллы	бифидобактерии	кишечная палочка	
Нормоценоз	>7	>9	>8	<3
Дисбактериоз I степени	<6	<9	> или <8	<4
Дисбактериоз II степени	<6	<8	<8	>4
Дисбактериоз III степени	<5	<7	<6, появление слабоферментирующей и/или гемолизирующей кишечной палочки (более 10 <sup>4</sup> КОЕ/г)	>6

зовой хроматографии — масс-спектрометрии, в основе которого лежит высокоточное определение присутствия молекулярных признаков микроорганизмов из числа их клеточных липидов. Для этого анализа у пациентов основной и контрольной групп кровь из вены в количестве не менее 5 мл отбирали в пробирку с гепарином и помещали в морозильную камеру при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$  для хранения. После транспортировки образцов в лабораторию жидкие пробы высушивали с добавлением равного по объему количества метанола и подвергали кислоте метанолизу в 3,65 % растворе соляной кислоты. Освобожденные жирные кислоты и альдегиды из сложных липидов микроорганизмов экстрагировали гексаном. Далее исследование осуществляли в режиме полного сканирования с применением газового хроматографа Agilent Technologies 6890 (США), оснащенного масс-спектрометрическим детектором Agilent Technologies 5973 (США). Хроматографическое разделение компонентов происходило на кварцевой капиллярной колонке HP5 диаметром 0,2 мм, длиной 25 м и толщиной слоя 0,33 мкм. Газ-носитель — гелий, скорость потока — 24 мл/мин, скорость потока через колонку — 1,2 мл/мин. Состав анализировали в динамическом режиме на масс-спектрометре, полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы автоматического анализа [24].

Результаты эндотоксинемии оценивали в соответствии с классификацией J. Marshall (2004). Показатель эндотоксина от 0 до 0,39 нмоль/л считали низким, от 0,4 до 0,59 нмоль/л — повышенным, от 0,6 до 1,0 нмоль/л — высоким.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и Biostat v.5.8.4.3. В работе

использовали методы вариационной статистики с дифференцированной оценкой, методы статистического анализа в зависимости от типа распределения признаков в выборках. Для оценки межгрупповых различий значений признаков применяли *Ud*-критерий (Вилкоксона) и/или ранговый *U*-критерий Манна – Уитни. Взаимосвязи между двумя признаками анализировали с помощью *rs*-критерия Спирмена. Различия считали статистически достоверными при определении вероятности 95 % ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждения

Из 50 обследованных беременных нормоценоз кишечника не был выявлен ни в одном случае.

У 23,3 % ( $n = 7$ ) пациенток основной группы был диагностирован дисбактериоз кишечника I степени, у 60 % ( $n = 18$ ) пациенток — II степени, у 16,6 % ( $n = 5$ ) пациенток — III степени. В то время как у пациенток контрольной группы были выявлены дисбиотические изменения, соответствующие преимущественно I (75 %,  $n = 15$ ) и в меньшей мере II (25 %,  $n = 5$ ) степеням дисбактериоза (см. рисунок).

М.Н. Гапон и др. (2016) установили, что дисбактериоз кишечника присутствовал у всех беременных и лишь в 35 % случаев у небеременных [25].

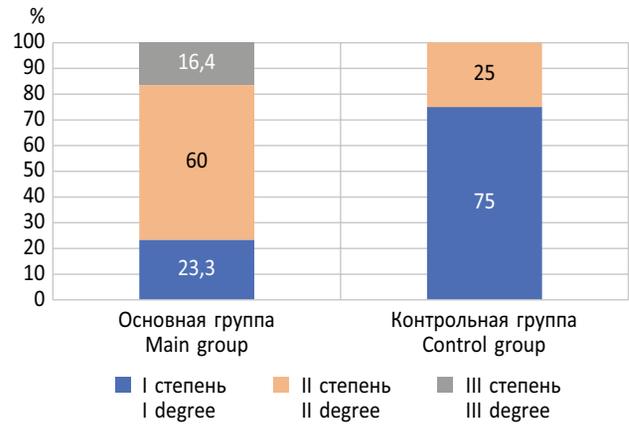
Т.Н. Савченко и др. (2013) также анализировали микробиоценоз пищеварительного тракта у пациенток с невынашиванием беременности, в результате чего был выявлен дисбактериоз у 84 % беременных с клиникой начавшегося выкидыша (первая подгруппа), у 95,7 % с прервавшейся беременностью (вторая подгруппа) и у 55 % здоровых беременных (группа сравнения). Дисбактериоз кишечника III степени

в первой и второй подгруппах выявляли достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения (показатели составили 25,3; 34,1 и 5,0 % соответственно) [26].

В работе С.А. Карпеева (2015) был обследован микробиоценоз кишечника у беременных с привычным невынашиванием и только у 4,3 % из них обнаружен нормоценоз, а в 34,1 % случаев был выявлен дисбактериоз кишечника III степени [27].

При изучении качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у пациенток основной группы установлено достоверное снижение числа представителей нормофлоры кишечника (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp.) по сравнению с контрольной группой (табл. 2), а также отмечена достоверно высокая концентрация условно-патогенных микроорганизмов: *Fusobacteriaceae*, *Enterobacter* sp., *Clostridium* cocc., *Clostridium* dif. и их многокомпонентная ассоциация.

Микробиологические нарушения в контрольной группе были обусловлены преимущественно снижением интенсивности колонизации толстой кишки лактобактериями и бифидобактериями.



Степень нарушения микрофлоры кишечника у пациенток основной и контрольной групп исследования  
The degree of intestinal microflora disturbance in patients of the main and control groups

По данным И.С. Полищук и др. (2016), микробиоценоз у беременных характеризовался низким содержанием бифидобактерий и высокой численностью условно-патогенных микроорганизмов, среди которых чаще всего встречались бактерии родов *Clostridium*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, атипичные эшерихии и энтерококки [28].

Таблица 2 / Table 2

Результаты микробиологического исследования кала методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у пациенток основной и контрольной групп исследования

Results of microbiological fecal examination by real-time PCR in patients of the main and control groups

Представители кишечной микрофлоры	Основная группа (среднее арифметическое, lg КОЕ/г)	Контрольная группа (среднее арифметическое, lg КОЕ/г)
<i>Lactobacillus</i> spp.	3,0	4,16
<i>Bifidobacterium</i> spp.	2,9*	5,16
<i>Bacteroides</i> spp.	4,2*	6,43
<i>Parabacteroides</i> spp.	3,23*	5,76
<i>Alistipes</i> spp.	3,04*	5,36
<i>Prevotella</i> spp.	4,26*	6,56
<i>Enterococcus</i> spp.	1,76	3,36
<i>Fusobacteriaceae</i>	2,65*	0,92
<i>Staphylococcus</i> spp.	2,47	2,14
<i>Enterobacter</i> sp.	4,28*	2,92
<i>Streptococcus</i> spp.	3,46	3,56
<i>Clostridium</i> cocc.	5,01*	2,87
<i>Clostridium</i> dif.	4,56*	3,62

Примечание. \* При  $p < 0,05$ .

С.Ф. Субханкулова и др. (2008) обнаружили достоверный дефицит нормальной микрофлоры у беременных, страдающих запорами [29].

В работе Carla R. Taddei et al. (2018) показано, что возникновение или обострение акушерских и/или системных заболеваний у беременных ассоциировано с низким микробным разнообразием, увеличением количества патогенных представителей типа *Firmicutes* и *Proteobacteria Phyla* и уменьшением эубиотических бактерий, таких как *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Akkermansia*, в кишечной микробиоте [30].

Анализ результатов газовой хроматографии — масс-спектрометрии показал, что средний уровень эндотоксинемии у пациентов основной группы составил  $0,52 \pm 0,05$  нмоль/мл и классифицировался как «повышенный», достоверно превышая таковой у пациентов контрольной группы ( $0,34 \pm 0,05$  нмоль/мл,  $p < 0,05$ ), что согласуется с исследованием С.Ф. Субханкуловой, по результатам которого уровень эндотоксина в сыворотке крови у беременных, страдающих запорами, составлял  $1,53 \pm 0,23$  ЭЕ/мл, достоверно превышая таковой у здоровых беременных —  $0,65 \pm 0,06$  ЭЕ/мл [29].

Выявлена также прямая корреляционная связь между степенью дисбактериоза кишечника и уровнем эндотоксинемии, что связано с более выраженными нарушениями в составе кишечного микробиоценоза за счет достоверно большего количества микроорганизмов с высоким патогенным потенциалом (условно-патогенных микроорганизмов).

## Заключение

Таким образом, микробиологические нарушения в составе кишечного биоценоза у пациенток с угрозой прерывания беременности были связаны с достоверным снижением количества нормофлоры на фоне увеличенного содержания условно-патогенных микроорганизмов с высоким патогенным потенциалом и их ассоциаций. Микрофлора кишечника при физиологически протекающей беременности характеризовалась преимущественно снижением интенсивности колонизации толстой кишки лакто- и бифидобактериями.

Уровень эндотоксинемии (или эндотоксина в крови) был достоверно выше у женщин основной группы и имел прямую пропорциональную зависимость от степени дисбактериоза кишечника ( $0,52 \pm 0,05$  нмоль/мл) в сравнении с группой контроля ( $0,34 \pm 0,05$  нмоль/мл,  $p < 0,05$ ).

## Литература

1. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 117. – № 5. – С. 13–50. [Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015;117(5):13-50. (In Russ.)]
2. Бронивец И.Н. Дисбактериоз кишечника: диагностика, профилактика и лечение // Медицинские новости. – 2016. – № 11. – С. 56–58. [Bronovets IN. Dysbacteriosis of the intestine: diagnosis, prevention and treatment. *Meditsinskiye novosti*. 2016;(11):56-58. (In Russ.)]
3. Мусаев М.Р., Бекметова Ш.К., Матмуратова С.О., Махмудова М.М. Дисбиотические процессы в системе неспецифической резистентности у беременных с экстрагенитальными заболеваниями // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – № 1. – С. 153–157. [Musaev MR, Bekmetova ShK, Matmuratova SO, Makhmudov MM. Disbiotic processes in pregnant women with extragenital diseases in nonspecific resistance system. *Visnyk problem biologii i medycyny*. 2014;(1):153-157. (In Russ.)]
4. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека. – Киев: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с. [Jankovskii DS, Dyment GS. Mikroflora i zdorov'e cheloveka. Kiev: TOV "Chervona Ruta-Turs"; 2008. 552 p. (In Russ.)]
5. Вялов С.С., Бакулин И.Г., Хурасева А.Б., Яковлев А.А. Эффективность комплексных пробиотиков при запорах у беременных женщин // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 1. – С. 14–18. [Vjalov SS, Bakulin IG, Huraseva AB, Jakovlev AA. Jeffektivnost' kompleksnyh probiotikov pri zaporah u beremennyh zhenshhin. *Arhiv vnutrennei mediciny*. 2013;(1):14-18. (In Russ.)]
6. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>.
7. Соколова М.Ю. Экстрагенитальная патология у беременных: руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 331 с. [Sokolova MYu. Jekstragenital'naia patologiiia u beremennyh: rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Med. inform. agentstvo; 2011. 331 p. (In Russ.)]
8. Жук С.И., Шляхтина А.А. Управление биотопами женщины – новые подходы // Здоровье женщины. – 2018. – № 6. – С. 34–36. [Zhuk SI, Shlyakhtina AA. Managing biotopes of women – new approaches. *Zdorov'ia zhinky*. 2018;(6):34-36. (In Russ.)]
9. Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю.Э., Новик М.Ю. Возможности профилактики поздних акушерских ослож-

- нений путем коррекции эндогенной микробиоты // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3. – № 23. – С. 6–14. [Bondarenko KR, Dobrokhotova YuE, Novik MYu. Approaches in prevention of late pregnancy complications by correction of endogenous microbiota. *Medicinskii alfavit*. 2017;3(23):6-14. (In Russ.)]
10. Гайсина Ю.Р., Ахмадуллина Ю.А., Гильманов А.Ж., Мавзютов А.Р. Эндотоксинемия и влияние микробных липополисахаридов на систему гемостаза у женщин с бактериальным вагинозом // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6. – № 3. – С. 155–159. [Gaisina YuR, Akhmadullina YuA, Gilmanov AZh, Mavzyutov AR. Endotoxemia and effects of microbial lipopolysaccharides on hemostasis in women with bacterial vaginosis. *Bashkortostan medical journal*. 2011;6(3):155-159. (In Russ.)]
  11. Mission JF, Marshall NE, Caughey AB. Pregnancy risks associated with obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(2):335-353. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.01.008>.
  12. Wang X, Quinn PJ. Endotoxins: lipopolysaccharides of gram-negative bacteria. *Subcell Biochem*. 2010;53:3-25. [https://doi.org/10.1007/978-90-481-9078-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-90-481-9078-2_1).
  13. Zhang D, Huang Y, Ye D. Intestinal dysbiosis: an emerging cause of pregnancy complications? *Med Hypotheses*. 2015;84(3):223-226. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.12.029>.
  14. Giri SN, Emau P, Cullor JS, et al. Effects of endotoxin infusion on circulating levels of eicosanoids, progesterone, cortisol, glucose and lactic acid, and abortion in pregnant cows. *Vet Microbiol*. 1990;21(3):211-231. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(90\)90033-r](https://doi.org/10.1016/0378-1135(90)90033-r).
  15. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 4. – С. 6–14. [Aylamazyan EK, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2016;65(4):6-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD6546-14>.
  16. Рыбина Е.В., Кенбаева К.Г., Савичева А.М. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта доношенных новорожденных при разных способах родоразрешения // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С. 30–32. [Rybina YeV, Kenbayeva KG, Savicheva AM. Gastrointestinal microflora of full-term newborn infants with different modes of delivery. *Pediatrics*. 2014;5(3):30-32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED5330-32>.
  17. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2002. – № 2. – С. 83–89. [Bondarenko VM, Lihoded VG, Yakovlev MYu. Opredelenie ehndotoksina gramotricatel'nyh bakterii v krvi cheloveka. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2002;(2):83-89. (In Russ.)]
  18. Кира Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 32–38. [Kira EF. Probiotics in the restoration of vaginal microbiocenosis. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2017;(5):32-38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.32-8>.
  19. Yakovlev MYu. Elements of endotoxin theory of human physiology and pathology: systemic endotoxemia, endotoxin aggression and endotoxin insufficiency. *J Endotoxin Res*. 2000;6(2):120-131.
  20. Wang YY, Tawfik O, Wood GW. Endotoxin-induced abortion in mice is mediated by activated fetal macrophages. *J Leukoc Biol*. 1998;63(1):40-50. <https://doi.org/10.1002/jlb.63.1.40>.
  21. Toyama RP, Xikota JC, Schwarzbald ML, et al. Dose-dependent sickness behavior, abortion and inflammation induced by systemic LPS injection in pregnant mice. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(4):426-430. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.918600>.
  22. Кардымон О.Л., Кудрявцева А.В. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 26(4). – С. 4–13. [Kardymon OL, Kudryavtseva AV. Molecular genetic methods for intestinal microbiome investigation. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;(26(4)):4-13. (In Russ.)]
  23. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 июня 2003 г. № 231 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». [Order No 231 Ministry of Health Russia "Ob utverzhdanii otraslevogo standarta 'Protokol vedeniia bol'nyh. Disbakterioz kishhechnika' ", dated 2003 June 9. (In Russ.)]. Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=62571>. Ссылка активна на 15.07.2019.
  24. Попов Д.А., Овсеенко С.Т., Осипов Г.А., Вострикова Т.Ю. Ускоренный способ идентификации возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 54–58. [Popov DA, Ovseyenko ST, Osipov GA, Vostrikova TYu. The express mode of identification of agents of bacteriemias using the technique of gas chromatography-mass spectrometry. *Klin lab diagn*. 2013;(5):54-58. (In Russ.)]
  25. Гапон М.Н., Зарубинский В.Я., Полищук И.С., Каплиенко Л.П. Местный цитокиновый статус у беременных с дисбактериозом кишечника // Medicus. – 2016. – № 6. – С. 58–61. [Gapon MN, Zarubinsky VYa, Polishchuk IS, Kaplienko LP. Local cytokine status in pregnant women with intestinal dysbiosis. *Medicus*. 2016;(6):58-61. (In Russ.)]
  26. Савченко Т.Н., Хашукоева А.З., Камоева С.В., и др. Взаимосвязь микробиоценоза слизистых генитального и пищеварительного трактов у женщин с невынашиванием беременности // Лечение и профилакти-

- ка. – 2013. – № 2. – С. 36–42. [Savchenko TN, Khashukoyeva AZ, Kamoyeva SV, et al. The relationship of micro-biocenosis of mucous membranes of genital and digestive systems with miscarriage in women. *Lechenie i profilaktika*. 2013;(2):36-42. (In Russ.)]
27. Карпеев С.А. Малоизученные аспекты привычного невынашивания беременности // Актуальные вопросы педиатрии и перинатологии: сборник работ, посвященный 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» / под ред. Д.О. Иванова, В.П. Новиковой, И.А. Леоновой. – СПб.: ИнформМед, 2015. – С. 69–85. [Karpeev SA. Maloizuchennyye aspekty privychnogo nevynashivaniya beremennosti. In: Aktual'nye voprosy pediatrii i perinatologii: sbornik rabot, posvyashchennyi 35-letiyu FGBU "SZFMIC im. V.A. Almazova". Ed. by D.O. Ivanov, V.P. Novikova, I.A. Leonova. Saint Petersburg: InformMed; 2015. P. 69-85. (In Russ.)]
28. Полищук И.С., Гапон М.Н., Терновская Л.Н. Характер микробиоценоза толстой кишки беременных // Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием; Ростов-на-Дону, 13–14 октября 2016 г. – Ростов н/Д, 2016. – С. 274–278. [Polishchuk IS, Gapon MN, Ternovskaya LN. Aktual'nye voprosy diagnostiki i profilaktiki infekcionnyh i parazitarnyh zaboolevaniy na yuge Rossii. (Conference proceedings) Materialy mezhhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferencii s mezhdunarodnym uchastiem; Rostov-on-Don, 2016 October 13-14. Rostov-on-Don; 2016. P. 274-278. (In Russ.)]
29. Субханкулова С.Ф., Габидуллина Р.И., Газизов Р.М., и др. Взаимосвязь состояния микробиоценоза толстого кишечника с выраженностью системной эндотоксинеми и антиэндотоксиновой защиты у беременных с обстипационным синдромом // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89. – № 2. – С. 163–166. [Subhankulova SF, Gabidullina RI, Gazizov RM, et al. The relationship of the bowel microflora with expressiveness of systemic endotoxemia and anti-endotoxin protection in pregnant women with constipation. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2008;89(2):163-166. (In Russ.)]
30. Taddei CR, Cortez RV, Mattar R, et al. Microbiome in normal and pathological pregnancies: a literature overview. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(2):e12993. <https://doi.org/10.1111/aji.12993>.

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

*Александр Александрович Безменко* — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург.

*Андрей Александрович Шмидт* — канд. мед. наук, полковник медицинской службы, начальник клиники (начальник кафедры) акушерства и гинекологии, главный гинеколог Минобороны России. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург.

*Наталья Дмитриевна Садовая* — врач акушер-гинеколог клиники акушерства и гинекологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-3362-4402>. SPIN-код: 7063-7367.

**E-mail:** nataliacrimea@gmail.com.

*Alexandr A. Bezmenko* — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia.

*Andrei A. Schmidt* — MD, PhD, Medical Colonel, the Head of the Clinic (the Head of the Department) of Obstetrics and Gynecology, Chief Gynecologist of the Ministry of Defense of Russia. Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia.

*Natalya D. Sadovaya* — MD. The Clinic of Obstetrics and Gynecology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3362-4402>. SPIN-code: 7063-7367.

**E-mail:** nataliacrimea@gmail.com.