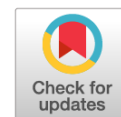


УДК 618.39:616.34-008.87

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD48554>

Особенности цитокинового профиля у беременных с угрозой самопроизвольного выкидыша на фоне дисбиоза кишечника

© А.А. Безменко, Н.Д. Садовая, М.Е. Мешкова, Е.А. Малахова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Системная эндотоксинемия, возникающая в результате дисбактериоза кишечника, активирует Th1-иммунный ответ и избыточную выработку провоспалительных цитокинов, что может быть причиной прерывания беременности.

Цель — изучить особенности цитокинового профиля у женщин с угрозой прерывания беременности и его зависимость от состояния микробиоценоза кишечника и уровня эндотоксинемии.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 87 женщин в возрасте от 18 до 43 лет в сроке беременности от 6 до 22 нед. Основную группу составили 50 женщин с угрозой прерывания беременности. В контрольную группу вошли 37 женщин с физиологически протекающей беременностью. Всем беременным проводили качественную и количественную оценку состояния микрофлоры кишечника методом ПЦР в режиме реального времени, исследование уровня эндотоксинемии и цитокинового профиля.

Результаты исследования. У 30 % ($n = 15$) пациентов основной группы был выявлен дисбактериоз кишечника I степени, у 46 % ($n = 23$) — II степени, у 24 % ($n = 12$) — III степени. В контрольной группе нарушения в составе кишечной микрофлоры соответствовали I степени дисбактериоза у 67,6 % ($n = 25$) и II степени у 32,4 % ($n = 12$) женщин; случаев тяжелого дисбиоза в контрольной группе обнаружено не было. Уровень эндотоксинемии у беременных основной группы составил $0,57 \pm 0,02$ нмоль/мл и классифицирован как «повышенный». Уровень эндотоксина в сыворотке крови у беременных контрольной группы составил $0,34 \pm 0,02$ нмоль/мл и соответствовал «низкому» ($p < 0,001$), при этом была установлена прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,8$, $p < 0,001$) между степенью дисбактериоза кишечника и уровнем эндотоксинемии. Цитокиновый профиль у пациентов основной группы характеризовался статистически значимым повышением концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β — $4,9 \pm 1,6$ пг/мл, ИЛ-6 — $4,8 \pm 1,5$ пг/мл) на фоне более низких показателей противовоспалительного ИЛ-10 ($18,0 \pm 4,5$ пг/мл) по сравнению с группой контроля, где показатели составили: ИЛ-1 β — $1,8 \pm 0,2$ пг/мл, ИЛ-6 — $2,1 \pm 0,2$ пг/мл, ИЛ-10 — $30,3 \pm 4,4$ пг/мл. Отмечена статистически значимая средняя по силе положительная связь уровня эндотоксинемии с концентрацией провоспалительных цитокинов и слабая отрицательная связь с показателем противовоспалительного ИЛ-10.

Выводы. Эндотоксинемия, возникающая в результате нарушения микрофлоры кишечника у беременных и активирующая иммунную систему по провоспалительному типу, может служить одним из пусковых факторов в патогенезе невынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности; дисбактериоз кишечника; эндотоксин; эндотоксин-индуцированный аборт; цитокиновый профиль; цитокины; провоспалительные цитокины; противовоспалительные цитокины.

Как цитировать:

Безменко А.А., Садовая Н.Д., Мешкова М.Е., Малахова Е.А. Особенности цитокинового профиля у беременных с угрозой самопроизвольного выкидыша на фоне дисбиоза кишечника // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 1. С. 51–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD48554>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD48554>

Cytokine profile in women with threatened miscarriage and intestinal dysbiosis

© Alexander A. Bezmenko, Natalia D. Sadovaya, Marina E. Meshkova, Elena A. Malakhova

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

HYPOTHESIS/AIMS OF STUDY: Systemic endotoxemia resulting from intestinal dysbiosis activates the Th1 immune response and excessive production of proinflammatory cytokines, which can cause abortion. This study was aimed at assessing interleukin levels in women with the threat of miscarriage and exploring their dependence on intestinal microbiocenosis and the level of endotoxemia.

STUDY DESIGN, MATERIALS AND METHODS: The study involved 87 women aged 18 to 43 years in pregnancy from six to 22 weeks. The main group consisted of 50 women with a threatened miscarriage. The control group included 37 women with normal pregnancy. A qualitative and quantitative analysis of intestinal microbiocenosis was performed by real-time PCR, with endotoxin and interleukin levels evaluated using conventional methods.

RESULTS: In patients of the main group, intestinal dysbiosis of grade I was detected in 30 % ($n = 15$), of grade II in 46 % ($n = 23$), and of grade III in 24 % ($n = 12$) of cases. In the control group, intestinal microflora disorders corresponded to grade I dysbiosis in 67.6 % ($n = 25$) and grade II dysbiosis in 32.4 % ($n = 12$) of cases, there being no cases of severe dysbiosis revealed. The level of endotoxin in pregnant women of the main group was 0.57 ± 0.02 nmol / ml and was classified as "increased". The endotoxin level in the blood serum of pregnant women of the control group was 0.34 ± 0.02 nmol / ml and was characterized as "low" ($p < 0.001$). A strong correlation was found ($r = 0.8$, $p < 0.001$) between the grade of intestinal dysbiosis and the level of endotoxemia. The cytokine profile in patients of the main group was characterized by increased concentrations of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β — 4.9 ± 1.6 pg / ml, IL-6 — 4.8 ± 1.5 pg / ml) and a decreased concentration of anti-inflammatory cytokine (IL-10 — 18.0 ± 4.5 pg / ml), when compared to the control group (IL-1 β — 1.8 ± 0.2 pg / ml, IL-6 — 2.1 ± 0.2 pg / ml, IL-10 — 30.3 ± 4.4 pg/ml). There were a statistically significant moderate positive correlation between the level of endotoxemia and the concentration of pro-inflammatory cytokines and a weak negative correlation between the endotoxin level and the concentration of anti-inflammatory IL-10.

CONCLUSION: Endotoxemia, which occurs as a result of intestinal microflora dysbiosis and activates pro-inflammatory pathways, can really be as a triggering factor in the pathogenesis of miscarriage in pregnant women.

Keywords: miscarriage; intestinal dysbiosis; endotoxin; endotoxin-induced abortion; cytokine profile; cytokines; pro-inflammatory cytokines; anti-inflammatory cytokines.

To cite this article:

Bezmenko AA, Sadovaya ND, Meshkova ME, Malakhova EA. Cytokine profile in women with threatened miscarriage and intestinal dysbiosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(1):51–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD48554>

ВВЕДЕНИЕ

Во время беременности кишечная микробиота у женщин претерпевает ряд структурных и функциональных изменений, обусловленных перестройкой эндокринной и иммунной систем, а также некоторыми анатомическими особенностями из-за увеличения объема матки. В результате замедления перистальтики кишечника, снижения тонуса гладкой мускулатуры кишечной стенки, желчного пузыря и желчевыводящих путей увеличивается экспозиция кишечного содержимого в терминальных отделах толстой кишки, что приводит к размножению и активации условно-патогенной микрофлоры (УПМ) [1–3]. Складываются условия для поступления в системный кровоток эндотоксина, являющегося липополисахаридом наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, что может вызывать сложный иммунный и воспалительный ответ как за счет непосредственного деструктивного воздействия на клеточные мембраны, так и опосредованно — через индукцию цитокинового каскада.

Известно, что во время беременности в иммунной системе происходит переключение иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа (Th1), на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа (Th2) [4, 5]. Активация Th1 приводит к продукции провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, которые стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и активируют макрофаги, участвуя в воспалительных и иммунных реакциях [6]. Th2 вырабатывают противовоспалительные цитокины — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, которые подавляют процессы отторжения эмбриона и обеспечивают нормальную инвазию трофобласта, предотвращая воспалительные и тромботические вторичные реакции на трофобласт [7, 8].

При системной эндотоксемии у беременной путем последовательных патобиохимических реакций (рис. 1) избыточно вырабатываются провоспалительные цитокины, которые активируют апоптоз клеток трофобласта и разрушение эндотелия сосудов посредством ингибирующего влияния на продукты ростовых факторов, чрезмерной цитотоксической активации натуральных киллеров и фагоцитарной активности макрофагов в эндометрии и децидуальной ткани [9, 10].

Они также усиливают выработку протромбиназы, активацию коагуляционных механизмов и снижают антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови, в результате чего в сосудах трофобласта образуются тромбы. Поражение трофобласта и эндотелия сосудов вызывает выработку антифосфолипидных антител и анти-ДНК-антител, формирование специфического цитотоксического иммунного ответа против антигенов плода [4, 7, 11, 12].

Повышенное количество провоспалительных цитокинов способствует усилению выработки простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке, что приводит к стимуляции сокращений матки, десквамации децидуальной оболочки и прерыванию беременности.

Таким образом, наряду с известными причинами невынашивания беременности, источником системной эндотоксемии и, как следствие, одной из причин осложненного течения беременности может служить дисбактериоз кишечника [13]. Исследование данного вопроса является актуальным научным направлением, результаты которого могут найти широкое применение в клинической практике.

Цель — изучить особенности цитокинового профиля у женщин с угрозой прерывания беременности и его зависимость от состояния микробиоценоза кишечника и уровня эндотоксемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 87 женщин в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст — $28 \pm 0,5$ года) в сроке беременности от 6 до 22 нед. Основную группу составили 50 женщин, госпитализированных в гинекологическое отделение клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с угрозой прерывания беременности. В контрольную группу вошли 37 женщин с нормально протекающей беременностью, состоявшие на учете по беременности в женской консультации клиники акушерства и гинекологии. Проведение научной работы одобрено независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии.

Критериями исключения при отборе пациенток являлись: беременность, наступившая в результате

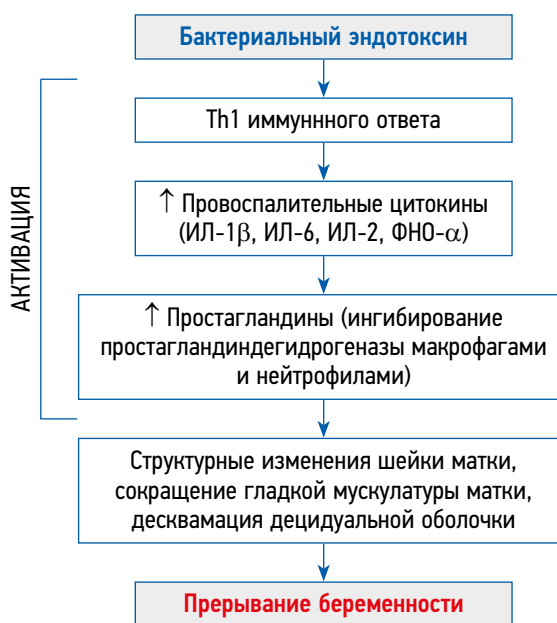


Рис. 1. Механизм влияния бактериального эндотоксина на матку

применения вспомогательных репродуктивных технологий; беременность, протекающая на фоне подтвержденных генетических, анатомических, эндокринных, иммунологических и тромбофилических факторов риска невынашивания беременности; наличие у беременных инфекций, в том числе передаваемых половым путем; многоплодная беременность; острые воспалительные заболевания; обострение экстрагенитальной патологии.

Оценку качественного и количественного состава кишечной микрофлоры всем беременным проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Из числа комменсальных микроорганизмов в исследовании определяли *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. (тип *Bacteroidetes*), *Parabacteroides* spp., *Clostridium leptum* group (включает *Faecalibacterium prausnitzii* и некоторые виды *Eubacterium* и *Ruminococcus*, тип *Firmicutes*), *Blautia* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Akkermansia* spp. и *Methanobrevibacter* spp. Из условно-патогенных видов микроорганизмов были исследованы *Campylobacter* spp., *Clostridium dif.*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp.

Степень нарушения кишечной микрофлоры оценивали по классификации, основанной на бактериологическом методе исследования и утвержденной приказом МЗ РФ от 9 июня 2003 г. № 231, с учетом актуальной информации о видовом составе кишечного микробиоценоза, а также рабочей инструкции по исследованию микробиоты толстой кишки методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «Колонофлор» (РФ, РУ № РЗН 2019/9479).

I (легкая) степень — дефицит представителей нормобиоты (снижение количества микроорганизмов на один порядок), количество УПМ < 10⁴/л;

II (умеренная) степень — наличие УПМ (>10⁴ но <10⁶/л) при дефиците нормобиоты (при снижении менее чем на два порядка);

III (тяжелая) степень — избыточный рост УПМ (>10⁶/л) при выраженном дефиците нормобиоты (при снижении более чем на два порядка).

С целью оценки возможного системного влияния дисбактериоза кишечника на организм беременной у 62 женщин (32 женщины из основной группы и 30 из контрольной) был изучен уровень эндотоксинемии. Кровь исследовали с использованием метода газовой хроматографии — масс-спектрометрии [14]. Результаты эндотоксинемии оценивали в соответствии с классификацией J. Marshall (2004). Показатель эндотоксина от 0 до 0,39 нмоль/мл считали низким, от 0,4 до 0,59 нмоль/мл — повышенным, от 0,6 до 1,0 нмоль/мл — высоким.

У 50 из обследованных женщин (30 из основной и 20 из контрольной группы) определяли цитокиновый статус: содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (Вектор-Бест-Балтика, Россия) на иммунохимическом анализаторе LisaScan EM (Erba Mannheim, Германия).

Для исследования проводили взятие венозной крови натощак в утренние часы.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 22 (Armonk, NY, США). В работе использовали методы вариационной статистики с дифференцированной оценкой и методы статистического анализа в зависимости от типа распределения признаков в выборках. Различия считали статистически значимыми при определении вероятности 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка кишечной микрофлоры методом ПЦР в режиме реального времени подтвердила диагноз дисбактериоза кишечника у 100 % обследованных беременных.

У пациентов основной группы в 30 % ($n = 15$) наблюдений был выявлен дисбактериоз кишечника I степени, у 46 % ($n = 23$) — II степени, у 24 % ($n = 12$) — III степени. В то же время у пациентов контрольной группы были обнаружены нарушения в составе кишечной микрофлоры, соответствовавшие преимущественно I степени дисбактериоза — 67,6 % ($n = 25$) и, в меньшем количестве, II степени — 32,4 % ($n = 12$), случаев тяжелого дисбиоза выявлено не было. Различия между относительными величинами в обеих группах были статистически значимыми при сравнении групп по количеству случаев дисбактериоза I степени: $\chi^2 = 12$; $df = 1$; $p < 0,001$ и III степени: $\chi^2 = 10,3$; $df = 1$; $p = 0,01$.

При изучении качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у пациентов основной группы установлено статистически значимое снижение числа представителей нормофлоры кишечника (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.) по сравнению с контрольной группой, а также отмечена статистически значимая высокая концентрация УПМ. Микробиологические нарушения кишечной флоры в контрольной группе характеризовались преимущественно снижением интенсивности колонизации толстой кишки нормофлорой относительно референсных значений.

Анализ результатов исследования крови методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии показал, что средний уровень эндотоксина в сыворотке крови у беременных основной группы составил $0,57 \pm 0,02$ нмоль/мл и классифицировался как «повышенный». Уровень липополисахаридов в сыворотке крови у беременных контрольной группы составил $0,34 \pm 0,02$ нмоль/мл, характеризуясь как «низкий» (рис. 2). Межгрупповые различия были статистически значимы ($U = 51,5$; $Z = -4,7$; $p < 0,001$).

Наблюдалась прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,8$; $p < 0,001$) между степенью дисбактериоза кишечника и уровнем эндотоксинемии, что связано с выраженными нарушениями кишечного микробиоценоза

за счет значимо большего количества микроорганизмов с высоким патогенным потенциалом.

В результате анализа уровня цитокинов в сыворотке крови (табл. 1) установлено, что в основной группе существовали изменения цитокинового баланса, характеризовавшиеся статистически значимым повышением концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β — $4,9 \pm 1,6$ пг/мл, ИЛ-6 — $4,8 \pm 1,5$ пг/мл) на фоне более низких показателей противовоспалительного ИЛ-10 ($18,04 \pm 4,5$ пг/мл) по сравнению с группой контроля ($1,8 \pm 0,2$; $2,1 \pm 0,2$; $30,3 \pm 4,4$ пг/мл соответственно).

На основании сравнительного анализа соотношений про- и противовоспалительных цитокинов отмечено смещение баланса в сторону продукции противовоспалительных цитокинов у пациенток обеих групп, что имеет благоприятное прогностическое значения для исхода беременности. Соотношение ИЛ-10/ИЛ-1 β у пациенток основной группы в среднем составило $7,7 \pm 2,0$, ИЛ-10/ИЛ-6 — $5,9 \pm 1,7$, у пациенток контрольной группы — $10,75 \pm 2,7$ и $9,9 \pm 2,5$ соответственно.

При оценке корреляционных взаимосвязей между показателями эндотоксина и цитокинов в сыворотке крови у обследованных женщин выявлена статистически значимая средняя по силе положительная связь с провоспалительными цитокинами и слабая отрицательная связь с противовоспалительным ИЛ-10 (см. табл. 2).

Обращает на себя внимание положительная корреляционная взаимосвязь между про- и противовоспалительными интерлейкинами. Согласно данным М.А. Левкович, при патологическом течении гестационного периода увеличивается содержание иммуносу-

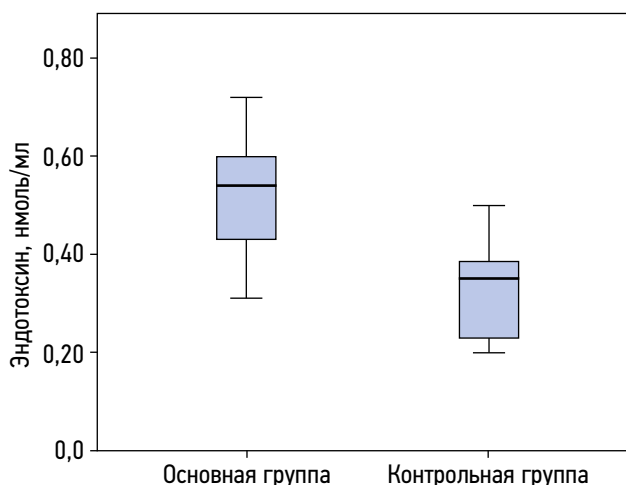


Рис. 2. Средний уровень эндотоксинемии у беременных в сравниваемых группах

прессорных интерлейкинов в ответ на повышение уровня провоспалительного медиатора с целью подавления его синтеза [15]. Наоборот, снижение уровня интерлейкинов, продуцируемых Th2, на фоне избыточной продукции провоспалительных цитокинов является неблагоприятным прогностическим признаком для дальнейшего развития беременности, что свидетельствует о глубоких нарушениях процессов имплантации и плацентации [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Большое количество научных исследований посвящено поиску возможных причин осложнений гестационного периода. После того как была изучена и доказана связь между течением беременности и изменениями

Таблица 1. Показатели цитокинового профиля у беременных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 20)	Уровень статистической значимости (критерий Манна – Уитни)
ИЛ-1 β , пг/мл	$4,9 \pm 1,6$	$1,8 \pm 0,2$	$U = 86; Z = -3,6; p < 0,001^*$
ИЛ-6, пг/мл	$4,8 \pm 1,5$	$2,1 \pm 0,2$	$U = 148; Z = -2,5; p = 0,012^*$
ИЛ-10, пг/мл	$18,04 \pm 4,5$	$30,3 \pm 4,4$	$U = 180; Z = -1,7; p = 0,08$

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи между показателями эндотоксина и интерлейкинов у женщин исследованных групп

Пары признаков		Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	Уровень статистической значимости, p
Эндотоксин	ИЛ-1	0,51	0,025*
Эндотоксин	ИЛ-6	0,55	0,017*
Эндотоксин	ИЛ-10	-0,3	0,17
ИЛ-1	ИЛ-6	0,92	<0,001*
ИЛ-6	ИЛ-10	0,2	0,2
ИЛ-1	ИЛ-10	0,05	0,8

* Статистически значимые различия.

в иммунной системе, многие работы были направлены на рассмотрение именно этого аспекта.

Г.Н. Чистякова и соавт. установили, что критерием угрозы прерывания беременности в раннем сроке может являться повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) на фоне снижения уровня цитокинов противовоспалительного действия (ИЛ-4 и ИЛ-10) [17].

Такие же данные получили Е.Н. Кравченко, А.В. Мишутина: при угрозе прерывания беременности содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, интерферонов ИНФ- α и ИНФ- γ в сыворотке крови увеличивалось в различной степени по сравнению с аналогичными величинами при физиологической беременности [12].

Наше исследование подтверждает вышеизложенные данные: отмечено статистически значимое повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) на фоне более низких значений противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) у беременных с угрожающим самопроизвольным выкидышем по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью.

Во многих научных работах отражено, что индуктором системного воспалительного ответа и, соответственно, активатором провоспалительных цитокинов у беременных может быть эндотоксин.

К.Р. Бондаренко и соавт. доказали, что патологическое течение гестационного процесса может быть в определенной мере обусловлено эндотоксин-индуцированной активацией клеток моноцитарно-макрофагальной системы, а изменение цитокинового статуса характеризовалось нарушением соотношения оппозиционных пулов в сторону повышения провоспалительных цитокинов. При этом было выявлено, что уровень эндотоксина положительно коррелировал как с провоспалительными цитокинами, так и с противовоспалительными [18].

По данным А.Н. Еникеева, увеличение концентрации липополисахаридов в системном кровотоке является определяющим фактором при патологическом течении беременности. Причину системной эндотоксинемии автор объясняет увеличением внутрибрюшного давления, которое приводит к венозному стазу и усилению отека желудочно-кишечного тракта, что может привести к ишемическим повреждениям слизистой оболочки кишечника. Выявленные в результате работы корреляционные взаимосвязи между показателями эндотоксинемии и цитокинов свидетельствуют в пользу участия липополисахаридов в патогенезе осложнений гестационного периода с вовлечением медиаторов воспаления [19].

С.Ф. Субханкулова оценивала уровень эндотоксина у беременных, страдающих запорами: его повышенный уровень — $1,53 \pm 0,1$ ЕУ/мл (более чем в два раза по сравнению со здоровыми беременными — $0,65 \pm 0,005$ ЕУ/мл, $p < 0,05$) был обусловлен дисбиозом кишечника и ассоциировался с осложненным течением гестационного периода [20].

По результатам нашего исследования, средний уровень эндотоксинемии у беременных с угрожающим самопроизвольным выкидышем был значимо выше ($0,57 \pm 0,02$ нмоль/мл) по сравнению с таковым у женщин с нормально протекающей беременностью ($0,34 \pm 0,02$ нмоль/мл, $p < 0,001$). При этом наблюдалась прямая сильная корреляционная связь между уровнем эндотоксинемии и степенью дисбактериоза кишечника ($r = 0,8$; $p < 0,001$), а также с уровнем провоспалительных интерлейкинов ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что эндотоксинемия, возникающая в результате нарушения микрофлоры кишечника у беременных и активирующая иммунную систему по провоспалительному типу, действительно может служить пусковым фактором в патогенезе невынашивания беременности.

ВЫВОДЫ

1. Дисбактериоз кишечника был диагностирован у 100 % обследованных беременных, при этом у женщин с осложненным течением гестационного периода отмечались наиболее выраженные дисбиотические изменения кишечной микрофлоры. У 30 % пациенток с угрожающим самопроизвольным выкидышем был диагностирован дисбактериоз кишечника I степени, у 46 % — II степени, у 24 % — III степени, в то время как в контрольной группе дисбиотические изменения соответствовали преимущественно I (67,6 %) и II (32,4 %) степеням, а случаев тяжелого дисбактериоза выявлено не было. Различия между относительными величинами в обеих группах явились статистически значимыми ($p < 0,05$).
2. Средний уровень эндотоксинемии у беременных основной группы был статистически значимо ($p < 0,001$) выше ($0,54 \pm 0,02$ нмоль/мл) по сравнению с контрольной группой ($0,35 \pm 0,02$ нмоль/мл). Выявлена прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,8$; $p < 0,001$) между степенью дисбактериоза кишечника и уровнем эндотоксинемии, что вызвано выраженными нарушениями в составе кишечного микробиоценоза за счет значимо большего количества микроорганизмов с высоким патогенным потенциалом.
3. Обнаружено статистически значимое повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) на фоне более низких значений противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) у беременных с угрожающим самопроизвольным выкидышем по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью. Установлена прямая корреляционная связь средней силы ($r = 0,5$; $p < 0,05$) между уровнем эндотоксина и концентрацией провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вялов С.С., Бакулин И.Г., Хурасева А.Б., Яковлев А.А. Эффективность комплексных пробиотиков при запорах у беременных женщин // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 1(9). С. 14–18.
2. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy // *Cell*. 2012. Vol. 150. No. 3. P. 470–480. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008
3. Соколова М.Ю. Экстрагенитальная патология у беременных: руководство для врачей. Москва: МИА, 2011.
4. Calleja-Agius J., Jauniaux E., Pizzey A.R., Muttukrishna S. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. No. 2. P. 349–357. doi: 10.1093/humrep/der402
5. Сахаутдинова И.В., Ложкина Л.Р. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т. 9. № 4. С. 96–99.
6. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Хемокины, их рецепторы и особенности развития иммунного ответа // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017. № 2 (58). С. 182–187.
7. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю. Прогестеронобусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. № 4. С. 59–61.
8. Hudić I., Stray-Pedersen B., Szekeres-Bartho J. et al. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth // *J. Reprod. Immunol.* 2015. Vol. 109. P. 36–40. doi: 10.1016/j.jri.2015.02.006
9. Алешкин В.А., Ложкина А.Н., Загородняя Э.Д. Иммунология репродукции: пособие для врачей, ординаторов и научных работников. Чита: Читинская обл. тип., 2004.
10. Kalagiri R.R., Carder T., Choudhury S. et al. Inflammation in complicated pregnancy and its outcome // *Am. J. Perinatol.* 2016. Vol. 33. No. 14. P. 1337–1356. doi: 10.1055/s-0036-1582397
11. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на систему провоспалительных цитокинов при невынашивании беременности инфекционного генеза // Медицинский альманах. 2008. № 3. С. 150–153.
12. Кравченко Е.Н., Мишутина А.В. Прогнозирование течения беременности и профилактика преждевременных родов посредством определения цитокинов // Медицина и образование в Сибири. 2012. № 6. С. 14–20.
13. Безменко А.А., Кислицына Н.Д. Дисбактериоз кишечника — фактор риска или непосредственная причина невынашивания беременности? // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67. № 2. С. 70–78. doi: 10.17816/JOWD67270-78
14. Попов Д.А., Овсеев 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.
15. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. № 3. С. 37–40.
16. Амирова Ж.С. Система цитокинов у беременных с персистирующей и рецидивирующей угрозой прерывания беременности // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13. № 4. С. 66–67.
17. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А. Оценка продукции цитокинов при беременности, осложненной угрозой прерывания в первом триместре // Фундаментальные исследования. 2005. № 5. С. 96–98.
18. Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Фролов А.Л. Роль эндотоксинемии в патогенезе осложнений беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. Т. 12. № 3. С. 19–24.
19. Еникеев А.Н. Роль бактериальных эндотоксинов в этиологии и патогенезе осложнений гестационного периода: дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2012.
20. Субханкулова С.Ф., Габидуллина Р.И., Газизов Р.М. и др. Взаимосвязь состояния микробиоценоза толстого кишечника с выраженностью системной эндотоксинемии и антиэндотоксиновой защиты у беременных с обстипационным синдромом // Казанский медицинский журнал. 2008. Т. 89. № 2. С. 163–166.

REFERENCES

1. Vjalov SS, Bakulin IG, Huraseva AB, Jakovlev AA. Jeffektivnost' kompleksnyh probiotikov pri zaporah u beremennyh zhenshhin. *Arhiv vnutrennei mediciny*. 2013;1(9):14–18. (In Russ.)
2. 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. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008
3. Sokolova MJu. Jekstragenital'naja patologija u beremennyh: rukovodstvo dlja vrachej. Moscow: MIA; 2011. (In Russ.)
4. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Pizzey AR, Muttukrishna S. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure. *Hum Reprod*. 2012;27(2):349–357. doi: 10.1093/humrep/der402
5. Sakhautdinova IV, Lozhkina LR. Immunomodulatory role of progesterone in the therapy of threatened miscarriage. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2014;9(4):96–99. (In Russ.)
6. Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel VYa. Chemokines, their receptors and features of development of the immune answer. *Vestnik rossijskoy Voенno-meditsinskoy akademii*. 2017;2(58):182–187. (In Russ.)
7. Radzinskij VE, Zapertova EJu. Progesteronobuslovlennye izmenenija provospalitel'nyh citokinov pri privychnom nevynashivanii beremennosti. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2004;(4):59–61. (In Russ.)
8. Hudić I, Stray-Pedersen B, Szekeres-Bartho J, et al. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth. *J Reprod Immunol*. 2015;109:36–40. doi: 10.1016/j.jri.2015.02.006
9. Aleshkin VA, Lozhkina AN, Zagorodnjaja JeD. Immunologija reprodukcii: posobie dlja vrachej, ordinatorov i nauchnyh rabotnikov. Chita: Chitinskaya obl.tip.; 2004. (In Russ.)

- 10.** Kalagiri RR, Carder T, Choudhury S, et al. Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome. *Am J Perinatol.* 2016;33(14):1337–1356. doi: 10.1055/s-0036-1582397
- 11.** Borovkova LV, Kolobova SO. Vlijanie SKJeNAR-terapii na sistemu provospalitel'nyh citokinov pri nevnashivanii beremennosti infekcionnogo geneza. *Medicinskij al'manah.* 2008;(3):150–153. (In Russ.)
- 12.** Kravchenko EN, Mishutina AV. Forecasting of gestation course and prophylaxis of premature birth by cytokines identification. *Medicina i obrazovanie v Sibiri.* 2012;(6):14–20. (In Russ.)
- 13.** Bezmenko AA, Kislitsyna ND. Intestinal dysbiosis is a risk factor or a cause of miscarriage? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(2):70–78. (In Russ.). doi: 10.17816/JOWD67270-78
- 14.** 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. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013;(5):54–58. (In Russ.)
- 15.** Levkovich MA. Sovremennye predstavleniya o roli tsitokinov v geneze fiziologicheskogo i patologicheskogo techeniya beremennosti. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2008;8(3):37–40. (In Russ.)
- 16.** Amirova ZhS. Sistema tsitokinov u beremennykh s persistiruyushchey i retsidiviruyushchey ugrozoy preryvaniya beremennosti. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2006;13(4):66–67. (In Russ.)
- 17.** Chistyakova GN, Gazieva IA, Remizova II, Cherdantseva GA. Otsenka produktsii tsitokinov pri beremennosti, oslozhnennoy ugrozoy preryvaniya v pervom trimestre. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2005;(5):96–98. (In Russ.)
- 18.** Bondarenko KR, Mavzyutov AR, Frolov AL. The role of endotoxemia in the pathogenesis of complications of pregnancy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2013;12(3):19–24. (In Russ.)
- 19.** Enikeev AN. Rol' bakterial'nykh endotoksinov v etiologii i patogeneze oslozhneniy gestatsionnogo perioda [dissertation]. Ufa; 2012. (In Russ.)
- 20.** Subhankulova SF, Gabidullina RI, Gazizov RM, et al. The relationship of the bowel microflora with expressiveness of systemic endotoxemia and antiendotoxin protection in pregnant women with constipation. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal.* 2008;89(2):163–66. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Александр Александрович Безменко, канд. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>; e-mail: bezmenko@yandex.ru

***Наталья Дмитриевна Садовая**;
адрес: Россия, 194064, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. В; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-4402>; eLibrary SPIN: 7063-7367; e-mail: nataliacrimea@gmail.com

Марина Евгеньевна Мешкова, канд. биол. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0694-8586>; eLibrary SPIN: 6465-3776; e-mail: meshkova.63@mail.ru

Елена Анатольевна Малахова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9825-0408>; eLibrary SPIN: 7136-7795; e-mail: elena196419@yandex.ru

AUTHORS INFO

Alexander A. Bezmenko, MD, PhD, Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>; e-mail: bezmenko@yandex.ru

***Natalia D. Sadovaya**, MD;
address: 6, lit. B, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194064, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-4402>; eLibrary SPIN: 7063-7367; e-mail: nataliacrimea@gmail.com

Marina E. Meshkova, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0694-8586>; eLibrary SPIN: 6465-3776; e-mail: meshkova.63@mail.ru

Elena A. Malakhova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9825-0408>; eLibrary SPIN: 7136-7795; e-mail: elena196419@yandex.ru