

УДК 618.2:616.34-06

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70592>

Дисбактериоз кишечника во время беременности: норма или патология?

А.А. Безменко, Н.Д. Садовая

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

Обоснование. В последние годы среди ученых значительно вырос интерес к исследованию микрофлоры кишечника, что связано с активным развитием молекулярно-генетических методов диагностики. В некоторых научных работах была определена значимость кишечной микробиоты в поддержании гестационного процесса, но количество исследований, посвященных данной проблеме, невелико.

Цель — оценить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника у беременных.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 200 женщин в возрасте от 18 до 43 лет на сроке беременности от 6 до 22 нед. Всем беременным проводили качественную и количественную оценку состояния микрофлоры кишечника и влагалища методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Дисбактериоз кишечника выявлен у 100 % обследованных беременных, при этом в 64,5 % ($n = 129$) случаев нарушения соответствовали I степени дисбактериоза, в 26,5 % ($n = 53$) — II степени и в 9 % ($n = 18$) — III степени. Отмечено снижение интенсивности колонизации толстой кишки резидентной микрофлорой у всех беременных; кроме того, у женщин с умеренным и тяжелым дисбактериозом выявлены условно-патогенные микроорганизмы *Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp. и *Campylobacter* spp. в количествах, превышающих формально допустимые значения. Анализ течения беременностей показал, что дисбактериоз кишечника II или III степени является фактором риска осложненного течения беременности на ранних сроках ($ОШ = 0,2$; $p = 0,00$), что доказывает роль кишечного микробиоценоза в невынашивании беременности.

Заключение. Беременность служит предрасполагающим фактором к изменению микрофлоры кишечника, о чем свидетельствует выявление дисбактериоза кишечника у 100 % беременных. Принимая во внимание тот факт, что у большинства женщин с нормально протекающей беременностью был диагностирован дисбактериоз кишечника I степени, можно предположить, что данная степень нарушения микробиоценоза является нормой беременности. Умеренный или тяжелый дисбактериоз кишечника ассоциируется с осложненным течением беременности на ранних сроках.

Ключевые слова: дисбактериоз кишечника; микрофлора кишечника; беременность; невынашивание беременности; нарушение микрофлоры.

Как цитировать:

Безменко А.А., Садовая Н.Д. Дисбактериоз кишечника во время беременности: норма или патология? // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 6. С. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70592>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70592>

Intestinal dysbiosis during pregnancy: the norm or pathology?

Alexandr A. Bezmenko, Natalya D. Sadovaya

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

BACKGROUND: An interest in the study of intestinal microflora has grown among scientists in recent years. This is due to the active development of molecular genetic techniques. The obvious importance of gut microbiota for pregnancy has been established in some scientific works; however, the number of studies devoted to this issue is small.

AIM: This study was aimed to assess the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora in pregnant women.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 200 women aged 18 to 43 years in pregnancy from six to 22 weeks. A qualitative and quantitative analysis of the intestinal and vaginal microbiota was performed by real-time PCR.

RESULTS: Intestinal dysbacteriosis was detected in 100% of the examined pregnant women. Grade I was detected in 64.5% ($n = 129$), grade II in 26.5% ($n = 53$), and grade III in 9% ($n = 18$) of cases. A decrease in the concentrations of resident bacteria was noted in all pregnant women; in addition, in women with moderate and severe dysbacteriosis, opportunistic microorganisms (*Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp., and *Campylobacter* spp.) were detected in quantities exceeding the formally permissible values. The analysis of the course of pregnancies showed that grade I and grade II intestinal dysbacteriosis is a risk factor for early pregnancy complications (OR = 0.2, $p = 0.00$), thus confirming the role of intestinal microbiocenosis in miscarriage.

CONCLUSIONS: Pregnancy is a predisposing factor for changes in the intestinal microflora, as evidenced by the detection of intestinal dysbiosis in 100% of pregnant women in the main and control study groups. Considering that the majority of women with a normal pregnancy were diagnosed with grade I intestinal dysbiosis, it can be assumed that this degree of dysbiosis is the norm of pregnancy. Thus, the identification of moderate or severe intestinal dysbiosis should be associated with complications of early pregnancy.

Keywords: intestinal dysbiosis; intestinal microflora; pregnancy; miscarriage.

To cite this article:

Bezmenko AA, Sadovaya ND. Intestinal dysbiosis during pregnancy: the norm or pathology? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(6):5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70592>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70592>

在预防过程中的智力缺陷: 正常还是病理学?

Alexandr A. Bezmenko, Natalya D. Sadovaya

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

论证。近年来,随着分子遗传学诊断方法的积极发展,科学家们对肠道微生物区系的研究兴趣显著增加。一些科学论文已经确定了肠道微生物群在维持妊娠过程中的重要性,但关于这个问题的研究数量很少。

目的—评估孕妇肠道菌群的定性和定量组成。

材料与方法。这项研究涉及200名年龄在18至43岁之间、胎龄为6至22周的女性。所有孕妇均通过实时聚合酶链反应对肠道和阴道菌群状态进行定性和定量评估。

结果。在接受检查的孕妇中,100%检测到肠道菌群失调,而64.5% ($n=129$) 的病例的菌群失调程度为I级,26.5% ($n=53$) 为II级,9% ($n=18$) 为III级。在所有孕妇中,常驻菌群对结肠的定植强度降低;此外,在中度和重度菌群失调的妇女中发现了条件致病菌*Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp. 和 *Campylobacter* spp., 数量超过正式允许值。对妊娠过程的分析表明,肠道菌群失调II或III度是早期复杂妊娠的危险因素 ($OR=0.2$; $p=0.00$), 这证明了肠道菌群失调在流产中的作用。

结论。妊娠是肠道菌群变化的易感因素,100%的孕妇检测到肠道菌群失调就证明了这一点。考虑到大多数正常妊娠的妇女被诊断为I级肠道菌群失调,可以认为这种程度的微生物失调是妊娠的正常现象。中度或重度肠道失调与复杂的早孕有关。

关键词: 肠道菌群失调; 肠道菌群; 怀孕; 流产; 违反微生物区系。

引用本文:

Bezmenko AA, Sadovaya ND. 在预防过程中的智力缺陷: 正常还是病理学? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(6):5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70592>

论证

近年来,科学家对肠道菌群研究的兴趣显著增加。因此,通过在PubMed信息资源上搜索肠道gut microbiota(“肠道微生物群”),你只能找到2001年的13篇文章,到2015年,它们的数量增加到253篇,2020年发表了9453篇文章。这得益于分子遗传诊断方法的积极发展,例如色谱法、实时聚合酶链反应(PCR)、测序和宏基因组学[1, 2]。每天都有关于微生物群的定性和定量组成变化与胃肠道病理、心血管系统疾病、代谢紊乱(肥胖、2型糖尿病)、过敏(特应性皮炎、支气管哮喘)和自身免疫性疾病(1型糖尿病、乳糜泻、炎症性肠病)[3-7]。

在孕妇中进行了许多类似的研究。在D. Zhang (2015) [8]表明怀孕期间肠道菌群发生显著变化,其中一些旨在维持妊娠期的正常过程。在怀孕期间,肠道菌群中的总细菌量显著增加,微生物的物种组成及其代谢潜力发生了变化[9]。

然而,有一些外源性和内源性因素会导致肠道微生物群组成的严重失衡,从而导致女性身体失调,并可能导致并发症,如自然流产、先兆子痫、早产、宫内生长迟缓等[10-22]。

因此,目前,研究孕妇肠道菌群以确定符合“妊娠率”概念的变化,并确定与妊娠期复杂过程相关的疾病是非常有希望和相关的,这需要积极的治疗和预防措施。

目的-评估孕妇肠道菌群的定性和定量组成。

材料与方法

该研究包括200名18至43岁(平均年龄 29 ± 5 岁)、孕龄6至22周的孕妇,在以S.M. Kirov命名的军事医学院妇产科诊所接受监督或治疗。

选择受试者的排除标准是使用辅助生殖技术导致的怀孕;多胎妊娠;在已确认的遗传、解剖、内分泌、免疫、血栓形成和感染风险因素背景下发生流产、急性炎症性疾病、生殖器外病理恶化。

根据俄罗斯联邦卫生部(MH RF)2012年11月1日第572n号命令(2016年1月12日修订)的要求对孕

妇进行检查。此外,使用实时PCR方法对直肠和阴道的微生物群落进行了定性和定量分析。为了确定阴道微生物区系,使用了Femoflor-16测试系统(DNA-工艺学,莫斯科)。使用一组寡核苷酸探针进行了一项旨在评估肠道微生物群落状态的综合研究,以确定*Bacteroides* spp., *Parabacteroides* spp., *Prevotella* spp. (类型 *Bacteroidetes*), *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Blautia* spp., *Akkermansia* spp., *Enterococcus* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Clostridium difficile*, 细菌家族 *Campylobacteriaceae*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp.

实时荧光定量PCR法的结肠内微生物浓度参考值范围(表1)取自Colonoflor检测系统的操作说明书(RF,注册证号RZN 2019/9479)。

肠道菌群紊乱程度根据俄罗斯联邦卫生部2003年6月9日第231号令批准的分类评估结肠微生物群通过PCR和实时荧光检测:

- 1) I度(轻度) - 在正常生物群代表缺乏的背景下,机会性微生物(OPM)的出现量低于 10^4 DNA拷贝/毫升(微生物数量减少不到两个数量级);
- 2) II度(中度) - UPM的存在量 $>10^4$, 但 $<10^6$ DNA拷贝/毫升,缺乏正常生物群(减少少于两个数量级);
- 3) III级(严重) - UPM关联过度增长($>10^6$ DNA拷贝/毫升)与正常生物群明显缺乏(减少超过两个数量级)。

使用IBM SPSS Statistics 22软件包(Armonk, NY, 美国)进行统计分析。我们使用变分统计方法,根据样本中特征分布的类型对统计分析方法进行差异化评估。在确定95%的概率时,差异被认为具有统计学意义($p < 0.05$)。

结果

在通过PCR评估肠道菌群时,100%的受检孕妇检测到肠道菌群失调,而在64.5% ($n=129$)的病例中,违规行为对应于I级菌群失调,26.5% ($n=53$)-II度和9% ($n=18$)-III度。肠道菌群失调的女性为第一组,中重度肠道菌群失调的孕妇为第二组。

在分析肠道菌群的定性和定量组成时(表2),相对于所有孕妇的参考值,常驻菌群在结肠定植的强度有所降低。即使与第一组相比,第二组孕妇中*Bifidobacterium* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Bacteroides* spp.等微生物的浓度在统计学上也显著降低。

第二组孕妇肠道菌群变化的特征还在于检测到机会性*Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp.和*Campylobacter* spp.数量超过正式允许的值。关于这些微生物,以及*Staphylococcus* spp.和*Enterococcus* spp.,存在统计上显著的组间差异(图)。

为了阐明肠道菌群失调的临床表现,对胃肠道疾病的主诉进行了分析。40% ($n=80$)的孕妇出现腹胀,大便紊乱:便秘80% ($n=160$),腹泻20%

表1 实时聚合酶链反应研究结肠微生物新生的参考区间

指标	参考间隔, DNA拷贝数/毫升
<i>Bacteroides</i> spp.	$10^2 - 10^{12}$
<i>Prevotella</i> spp.	长达 10^{11}
<i>Akkermansia</i> spp.	长达 10^{11}
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	$10^8 - 10^{11}$
<i>Bacteroides</i> spp. / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> 的比率	0,01-100
<i>Blautia</i> spp.	$10^8 - 10^{11}$
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$10^2 - 10^{10}$
<i>Parabacteroides</i> spp.	$10^7 - 10^8$
<i>Lactobacillus</i> spp.	$10^7 - 10^8$
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	未找到
<i>Enterococcus</i> spp.	不超过 10^8
<i>Clostridium difficile</i>	不超过 10^4
<i>Enterobacter</i> spp.	不超过 10^4
<i>Pseudomonas</i> spp.	不超过 10^4
<i>Streptococcus</i> spp.	不超过 10^4
<i>Staphylococcus</i> spp.	不超过 10^4
<i>Campylobacter</i> spp.	不超过 10^4

($n=40$), 恶心33% ($n=66$), 胃灼热7% ($n=14$)。值得注意的是, 无论肠道菌群的破坏程度如何, 所有投诉都是非特异性的, 发生频率相同。

因此, 在25.5% ($n=51$) 的女性中检测到胃肠道病理学。在确定导致肠道菌群破坏的可能因素时, 发现在有慢性胃肠道疾病病史的女性中, 怀孕期间发生中度和重度肠道菌群失调的可能性很高 [Mantel-Henzel的总体优势比 (OR) 为4.1, 95%可信区间1.5至11.9, $p=0.007$]。因此, 在25.5% ($n=51$) 的女性中检测到胃肠道病理学。孕妇胃肠道病理学结构以慢性胃炎 (30名女性)、肠易激综合征 ($n=18$) 和慢性胃十二指肠炎 ($n=17$) 为主。不太常见的是胃食管反流病、胆道功能障碍、十二指肠溃疡、慢性胰腺炎。

根据实时PCR对阴道微生物区系的研究, 73% ($n=146$) 的病例记录到正常菌群, 27% ($n=54$) 的病例记录到菌群失调。17.5% ($n=35$) 的病例被诊断为I期生态失调, 9.5% ($n=19$) 被诊断为II期生态失调。在患有阴道生态失调的孕妇中, 专性厌氧菌在60%的病例中占主导地位 (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp.), 在30%兼性厌氧菌 (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), 在其余10%的病例中, 发现了混合菌群。

在对阴道和肠道菌群进行比较分析时, 发现阴道菌群失调与肠道菌群失调有关 [斯皮尔曼等级相关系数 (r) -0.4, $p=0.04$]。因此, 在正常菌群缺乏和肠道生物群落中UPM高浓度的背景下, 阴道群落中存在高水平的临床显着UPM (表3)。

Lactobacillus spp.之间建立了具有统计学意义的关系在肠道和*Streptococcus* spp.在阴道内-负中度关系 ($r=-0.5$, $p=0.04$), 在肠道中的*Akkermansia* spp.和*Streptococcus* spp.之间在阴道-负中度关系 ($r=-0.6$, $p=0.02$), 在肠道中的*Akkermansia* spp.和*Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp.-

表2 孕妇肠道菌群的定性和定量组成

微生物浓度, log10 DNA拷贝数/毫升 (Me ± m)	第一组	第二组	p
<i>Bacteroides</i> spp.	6.6 ± 1.3	5.5 ± 2.0	0.03
<i>Prevotella</i> spp.	5.5 ± 2.0	5.0 ± 2.2	0.8
<i>Akkermansia</i> spp.	2.5 ± 2.0	2.5 ± 2.4	0.3
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5.8 ± 1.3	6.0 ± 2.0	0.4
<i>Bacteroides</i> spp. / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> 的比率	1.13 ± 0.02	0.9 ± 0.01	0.1
<i>Blautia</i> spp.	5.8 ± 1.3	5.4 ± 1.9	0.6
<i>Bifidobacterium</i> spp.	6.7 ± 0.5	4.5 ± 2.8	0.001
<i>Parabacteroides</i> spp.	4.5 ± 0.9	4.7 ± 2.2	0.3
<i>Lactobacillus</i> spp.	6.1 ± 0.5	3.8 ± 2.1	0.00
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1.1 ± 1.7	2.2 ± 2.0	0.6
<i>Enterococcus</i> spp.	1.8 ± 1.8	4.0 ± 2.0	0.00
<i>Clostridium difficile</i>	1.9 ± 1.5	4.2 ± 2.0	0.00
<i>Enterobacter</i> spp.	2.1 ± 1.4	4.0 ± 2.3	0.002
<i>Pseudomonas</i> spp.	0.6 ± 0.7	1.2 ± 1.1	0.2
<i>Streptococcus</i> spp.	2.0 ± 1.4	4.9 ± 1.8	0.00
<i>Staphylococcus</i> spp.	1.6 ± 1.6	2.9 ± 1.4	0.012
<i>Campylobacter</i> spp.	1.4 ± 2.0	4.0 ± 0.8	0.026

负强关系 ($r=-1$, $p<0.001$)。UPM之间存在正中度关系: 在肠道*Pseudomonas* spp.和在阴道*Peptostreptococcus* spp. ($r=0.5$, $p<0.05$), 在肠道*Staphylococcus* spp.和*Enterobacteriaceae*微生物 ($r=0.42$, $p=0.02$), *Streptococcus* spp. ($r=0.6$, $p=0.004$), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. ($r=0.5$, $p=0.003$), *Peptostreptococcus* spp. ($r=0.4$, $p=0.01$), *Atopobium vaginae* ($r=0.46$, $p=0.04$), *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. ($r=0.5$, $p=0.02$), *Eubacterium* spp. ($r=0.45$, $p=0.01$) 在阴道, *Clostridium difficile*在肠道和*Streptococcus* spp. ($r=0.6$, $p=0.001$), *Atopobium vaginae* ($r=0.4$, $p=0.049$) 在阴道。 *Campylobac-*

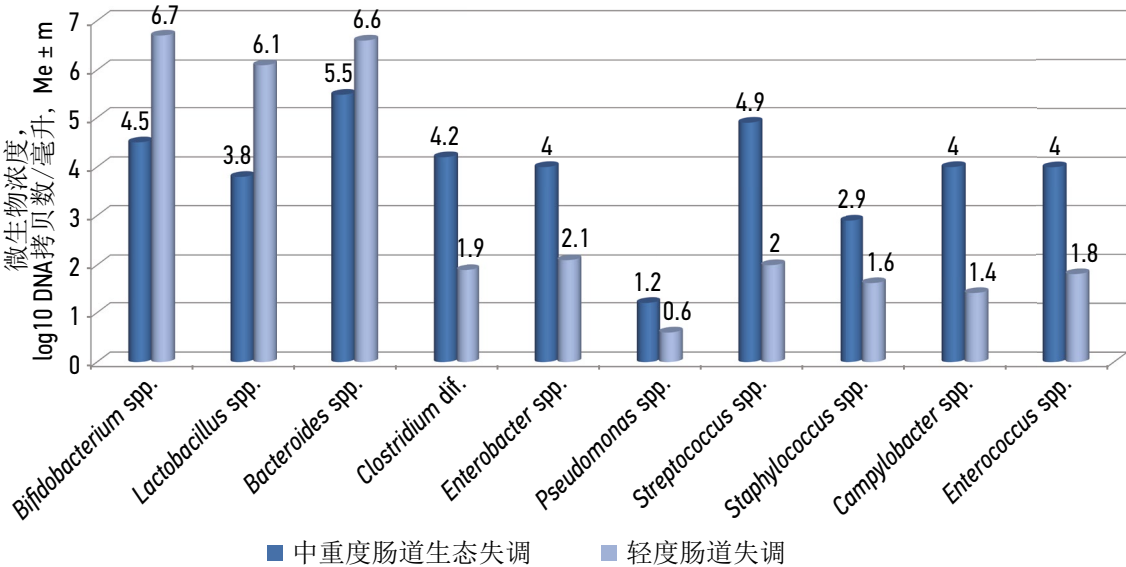


图 受检孕妇肠道内重要微生物含量对比图

表3 阴道和肠道菌群之间的统计学显著相关性

肠道菌群 (r)	阴道菌群 (r)						
	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas</i> spp.	<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Sneathia</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.	科 <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Eubacterium</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Lactobacillus</i> spp.						-0.5	
<i>Akkermansia</i> spp.			-1			-0.6	
<i>Pseudomonas</i> spp.							0.5
<i>Staphylococcus</i> spp.	0.5	0.46	0.5	0.42	0.45	0.6	0.4
<i>Clostridium difficile</i>		0.4				0.6	
<i>Campylobacter</i> spp.		0.77					

ter spp. 之间也发现了积极的强关系在肠道和 *Atopobium vaginae* ($r=0.77$, $p=0.046$)。这些结果再次证明了女性肠道和阴道生物区的定性和定量组成之间存在关系。

对妊娠过程的分析表明, 74名妇女 (37%) 的妊娠期因自发流产而复杂化: 第二组52名妇女 (70.2%) 和第一组22名妇女 (29.8%), 这是一个具有统计学意义的组间差异 ($p=0.00$)。因此, 中度或重度肠道菌群失调是早期复杂妊娠的危险因素 ($OR=0.2$, 95%置信区间从0.08到0.5, $p=0.00$) , 这证明了肠道菌群失调在流产中的作用。

讨论

我们的数据证实了许多科学工作的结果。M. N. Gapon和合著者 (2016)发现所有孕妇都存在肠道菌群失调 [23]。根据I. S. 波利斯楚克等人 (2016) 孕妇肠道微生物群落的特点是双歧杆菌含量低, UPM含量高, 其中最常见*Clostridium*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*的细菌非典型大肠杆菌和肠球菌 [24]。

B. T. Seytkhanova (2014) 得出以下结果: 48.6% 的孕妇被诊断出肠道微生物群落发生变化, 表现为保护性菌群 (乳杆菌和双歧杆菌) 主要成分浓度降低, UPM浓度升高。在23.5%的孕妇中, 检测到1度肠道菌群失调, 2度肠道菌群失调占60.8%, 3度肠道菌群失调占15.7%。在中度和重度肠道菌群失调的孕妇中发现了细菌性阴道病 [25], 这也与我们的工作数据相关。在许多其他工作中也获得了关于阴道和肠道微生物群落之间关系的类似结果 [26-29]。

S. A. Karpeev [30] 确定消化系统疾病, 如慢性胃炎、胃食管反流病、以便秘或腹泻为主的肠易激综合征, 会导致肠道菌群破坏, 并与反复流产的风险有关。

多篇科学论文证实了肠道菌群失调对妊娠过程的病理影响。

T. N. Savchenko和合著者 (2013) 分析了流产妇女消化道的微生物群落, 结果发现有84%的有早期流产临床表现的孕妇 (第一个亚组) 和95.7%的流产患者 (第二个亚组) 被诊断为菌群失调和55%的健康孕妇 (对照组)。第一亚组和第二亚组的肠道生态失调III度的记录率 ($p<0.05$) 显著高于对照组 (相应指标分别为25.3%、34.1%和5.0%) [31]。

Carla R. 表明孕妇产科和/或全身性疾病的发生或恶化与微生物多样性低, *Firmicutes* 和 *Proteobacteria phyla* 的致病代表数量增加有关肠道微生物群中的益生菌减少, 例如 *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* 和 *Akkermansia* [18]。M. E. Baldassarre 和合著者 (2019) 研究表明肠道菌群失调与流产、早产和早产不良后果 (如喂养不耐受、坏死性小肠结肠炎和晚期败血症) 的高风险相关 [21]。N. N. Rukhlyada 和合著者 (2020) 表明肠道菌群失调与复杂的妊娠过程有关 [22]。

因此, 对于处于早期阶段的孕妇或计划怀孕的妇女, 如果有胃肠道病理史或如果检测到阴道微生物区系中的益生菌变化, 建议进行肠道微生物沉积研究。纠正肠道菌群有助于妊娠早期的生理过程。

结论

1. 妊娠是导致肠道菌群变化的一个因素, 100%的孕妇检测到肠道菌群失调就证明了这一点。由于大多数正常妊娠的妇女被诊断为I期肠道菌群失调, 因此可以认为这种程度的微生物失调是妊娠的正常现象。中度或重度肠道菌群失调与复杂的早孕有关 ($OR=0.2$, $p=0.00$)。
2. 阴道菌群的变化与肠道菌群失调有关, 而阴道菌群失调的程度与肠道菌群失调的程度成正比 ($r=0.4$, $p=0.04$)。
3. 妊娠期肠道菌群失调的特点是无症状过程, 所有胃肠病学性质的主诉都是非特异性的, 在I级菌群失调和中度和重度菌群失调的孕妇中发生率相同。
4. 历史上消化系统的慢性疾病导致怀孕期间肠道菌群的显著紊乱 ($OR=4.1$, $p=0.007$)。

附加信息

资金来源。 该研究在未经赞助和财务支持的情况下进行。

利益冲突。 作者声明, 没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

所有作者都对文章的研究和准备做出了重大贡献, 在发表前阅读并批准了最终版本。

REFERENCES

1. Poluektova EA, Lyashenko OS, Shifrin OS, et al. Sovremennyye metody izucheniya mikroflory zheludочно-kishechnogo trakta. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;(2):85–91. (In Russ.)
2. Yudin SM, Egorova AM, Makarov VV. Analysis of human microbiota. Russian and foreign experience. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2018;(11):175–180. (In Russ.)
3. Isolauri E, Kalliomaki M, Laitinen K, et al. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des*. 2008;14(14):1368–1375. DOI: 10.2174/138161208784480207
4. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53(5):685–693. DOI: 10.1136/gut.2003.025403
5. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*. 2011;5:71–86. DOI: 10.2147/BTT.S19099
6. Proa AD, Albert PJ, Marshall T. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmun Rev*. 2009;8(8):677–681. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.016
7. Rybalkina NS. The composition of the intestinal microflora in patients with increased body weight. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2018;37(1 S1–2):176–179. (In Russ.)
8. Zhang D, Huang Y, Ye D. Intestinal dysbiosis: An emerging cause of pregnancy complications? *Med Hypotheses*. 2015;84(3):223–226. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.12.029
9. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150:470–480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
10. Freemark M. Placental hormones and the control of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2054–2057. DOI: 10.1210/jc.2010-0517
11. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):409–416. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834c800d
12. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol*. 2006;7(3):241–246. DOI: 10.1038/ni1317
13. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):255–275. DOI: 10.1093/humupd/dmp050
14. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308(5728):1592–1594. DOI: 10.1126/science.1111726
15. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2005;1(2):98–120. DOI: 10.1038/ncpneph0035
16. Spaanderman M, Ekharth Timo, Eyckel van Jim, et al. Preeclampsia and maladaptation to pregnancy: a role for atrial natriuretic peptide? *Kidney Int*. 2001;60(4):1397–1406. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00943.x
17. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:173–192. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149
18. 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. DOI: 10.1111/ajr.12993
19. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun*. 2018;9(1):4462. DOI: 10.1038/s41467-018-06929-0
20. Lv LJ, Li Sheng-Hui, Li Shao-Chuan, et al. Early-onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:224. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224
21. Baldassarre ME, Di Mauro A, Capozza M, et al. Dysbiosis and prematurity: is there a role for probiotics? *Nutrients*. 2019;11(6):1273. DOI: 10.3390/nu11061273
22. Patent RF na izobretenie RU2742110S1 / 02.02.2021. Bjul. No. 4. Ruhl'ada NN, Vinnikova SV, Chechoeva LSh, Luft VM. Sposob diagnostiki sostojaniya mikroflory vlagalishha i kishechnika u zhenshhin s oslozhnennoj beremennost'ju.
23. Gapon MN, Zarubinsky VYa, Polishchuk IS, Kaplienko LP. Local cytokine status in pregnant women with intestinal dysbiosis. *Medicus*. 2016;(6):58–61. (In Russ.)
24. Polishchuk IS, Gapon MN, Ternovskaya LN. The nature of the colon microbiocenosis of pregnant. Aktual'nye voprosy diagnostiki i profilaktiki infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniy na yuge Rossii. (Conference proceedings) Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Oct 13–14. Rostov-on-Don; 2016: 274–278. (In Russ.)
25. Seythanova BT, Shapambaev NC, Olzhayeva RR, Kalmenova PE. Microbiocenosis vagina and intestine of pregnant women. *Nauka i zdoravookhranenie*. 2014;(1):70–71. (In Russ.)
26. Popkova SM, Rakova EB, Khramova EE, et al. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with lower female reproductive tract inflammatory diseases and in adolescents girls with ovarian dysfunction. *Bull Sib Otd Ross Akad Med Nauk*. 2013;33(4):77–83. (In Russ.)
27. Aylamazyan EK, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(4):6–14. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6546-14
28. Kira EF. Probiotics in the restoration of vaginal microbiocenosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;(5):32–38. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.5.32-8
29. Molchanov OL, Kira EF. Microecosystem of the vagina. Features of normal functioning. *Obstetrics and Gynaecology of Saint Petersburg*. 2018;(1):65–68. (In Russ.)
30. Karpeev SA. Maloizuchennyye aspekty privychnogo nevyznashivaniya 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.)
31. Savchenko TN, Khashukoyeva AZ, Kamoyeva SV, et al. The relationship of microbiocenosis of mucous membranes of genital and digestive systems with miscarriage in women. *Lechenie i profilaktika*. 2013;(2):36–42. (In Russ.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 2. С. 85–91.
2. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 11. С. 175–180.

3. Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K. et al. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. No. 14. P. 1368–1375. DOI: 10.2174/138161208784480207
4. Ott S.J., Musfeldt M., Wenderoth D.F. et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease // *Gut.* 2004. Vol. 53. P. 685–693. DOI: 10.1136/gut.2003.025403
5. Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M. et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics // *Biologics.* 2011. Vol. 5. P. 71–86. DOI: 10.2147/BTT.S19099
6. Proa A.D., Albert P.J., Marshall T. Autoimmune disease in the era of the metagenome // *Autoimmun. Rev.* 2009. Vol. 8. No. 8. P. 677–681. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.016
7. Рыбалкина Н.С. Состав и механизмы действия кишечной микрофлоры у больных с избыточной массой тела // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2018. Т. 37. № 1. С. 176–179.
8. Zhang D., Huang Y., Ye D. Intestinal dysbiosis: An emerging cause of pregnancy complications? // *Medical. Hypotheses.* 2015. Vol. 84. No. 3. P. 223226. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.12.029
9. 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. P. 470–480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
10. Freemark M. Placental hormones and the control of fetal growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. No. 5. P. 2054–2057. DOI: 10.1210/jc.2010-0517
11. Newbern D., Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2011. Vol. 18. No. 6. P. 409–416. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834c800d
12. Trowsdale J., Betz A.G. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance // *Nat. Immunol.* 2006. Vol. 7. No. 3. P. 241–246. DOI: 10.1038/ni1317
13. Nelson S.M., Matthews P., Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome // *Hum. Reprod. Update.* 2010. Vol. 16. No. 3. P. 255–275. DOI: 10.1093/humupd/dmp050
14. Redman C.W., Sargent I.L. Latest advances in understanding preeclampsia // *Science.* 2005. Vol. 308 (5728). P. 1592–1594. DOI: 10.1126/science.1111726
15. Noris M., Perico N., Remuzzi G. Mechanisms of disease: preeclampsia // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2005. Vol. 1. No. 2. P. 98–114. DOI: 10.1038/ncpneph0035
16. Spaanderman M., Ekhardt T., van Eyckel J. al. Preeclampsia and maladaptation to pregnancy: a role for atrial natriuretic peptide? // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. No. 4. P. 1397–1406. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00943.x
17. Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia // *Annu. Rev. Pathol.* 2010. Vol. 5. P. 173–192. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149
18. Soderborg T.K., Clark S.E., Mulligan C.E. et al. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018. Vol. 80. No. 2. P. 1–9. DOI: 10.1111/aji.12993
19. Soderborg T.K., Clark E.S., Mulligan E.C. et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. No. 1. P. 4462. DOI: 10.1038/s41467-018-06929-0
20. Lv L.J., Li Sh.-H., Li Sh.-Ch. et al. Early-onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019. Vol. 9. P. 224. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224
21. Baldassarre M.E., Di Mauro A., Capozza M. et al. Dysbiosis and prematurity: is there a role for probiotics? // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. No. 6. P. 1273. DOI: 10.3390/nu11061273
22. Патент РФ на изобретение RU2742110C1 / 02.02.2021. Бюл. № 4. Рухляда Н.Н., Винникова С.В., Цецоева Л.Ш., Луфт В.М. Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью.
23. Гапон М.Н., Зарубинский В.Я., Полищук И.С. и др. Местный цитокиновый статус у беременных с дисбактериозом кишечника // *Medicus.* 2016. Т. 6. № 12. С. 58–61.
24. Полищук И.С., Гапон М.Н., Терновская Л.Н. Характер микробиоты толстой кишки беременных // *Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием.* 13–14 октября 2016. Ростов-на-Дону, 2016. С. 274–278.
25. Сейтханова Б.Т., Шапмбаев Н.З., Олжаева Р.Р. и др. Микробиоты влагалища и кишечника беременных женщин // *Наука и здравоохранение.* 2014. № 1. С. 70–71.
26. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е. и др. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников // *Бюллетень СО РАМН.* 2013. Т. 33. № 4. С. 77–83.
27. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. LXV. № 4. С. 6–14. DOI: 10.17816/JOWD6546-14
28. Кира Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоты влагалища // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 5. С. 32–38. DOI: 10.18565/aig.2017.5.32-8
29. Молчанов О.Л., Кира Е.Ф. Микроэкологическая система влагалища. Особенности функционирования в норме // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2018. № 1. С. 65–68.
30. 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. Иванов, В.П. Новикова, И.А. Леонова. Санкт-Петербург: ИнформМед, 2015. С. 69–85.*
31. Савченко Т.Н., Хашукоева А.З., Камоева С.В. и др. Взаимосвязь микробиоты слизистых генитального и пищеварительного трактов у женщин с невынашиванием беременности // *Лечение и профилактика.* 2013. Т. 2. № 6. С. 36–42.

AUTHORS INFO

Alexandr A. Bezmenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>;
eLibrary SPIN: 8739-9920; e-mail: bezmenko@yandex.ru

* **Natalya D. Sadovaya**, MD;
address: 6 lit. B Academician Lebedev St.,
Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-4402>;
eLibrary SPIN: 7063-7367; e-mail: nataliacrimea@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Александр Александрович Безменко, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>;
eLibrary SPIN: 8739-9920; e-mail: bezmenko@yandex.ru

* **Наталья Дмитриевна Садовая**;
адрес: Россия, 194044, 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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку