



ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА — ФАКТОР РИСКА ИЛИ НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ПРИЧИНА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ?

© А.А. Безменко, Н.Д. Кислицына

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

Для цитирования: 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

Поступила в редакцию: 27.02.2018

Принята к печати: 30.03.2018

■ Несмотря на разрабатываемые в последние годы новые методы диагностики и лечения, число самопроизвольных абортов продолжает расти. От 15 до 23 % подтвержденных беременностей заканчиваются самопроизвольными выкидышами. Среди причин репродуктивных потерь около 7 % приходится на хромосомные аномалии, остальные являются условно-предотвратимыми.

В статье рассматривается роль дисбактериоза кишечника в патогенезе невынашивания беременности. Оценка эффективности терапии патологии желудочно-кишечного тракта представляет собой актуальное научное направление и может быть одним из основных способов предупреждения ранних репродуктивных потерь.

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

INTESTINAL DYSBIOSIS IS A RISK FACTOR OR A CAUSE OF MISCARRIAGE?

© A.A. Bezmenko, N.D. Kislitsyna

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

For citation: 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. doi: 10.17816/JOWD67270-78

Received: 27.02.2018

Accepted: 30.03.2018

■ The number of spontaneous abortions continues to increase despite the new methods of diagnosis and treatment. A total of 15%–23% of confirmed pregnancies end in spontaneous miscarriages. Of the causes of reproductive losses, approximately 7% are chromosomal abnormalities, and the remaining are conditionally preventable.

This article discusses the role of intestinal dysbiosis in the pathogenesis of miscarriage. Focus on this issue and the evaluation of the effectiveness of the treatment of gastrointestinal tract diseases may be a primary way to prevent early reproductive losses.

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

Введение

Проблема невынашивания беременности (НБ) на современном этапе остается одной из актуальных для практического акушерства [1, 2]. От 15 до 23 % подтвержденных беременностей заканчиваются самопроизвольными выкидышами [1–4]. В США и Канаде число женщин с НБ составляет 5–9 % от общего количества беременных, в Китае и РФ — 6–15 %,

в Египте и Дании данный показатель превышает 20 % [5, 6].

В РФ в структуре общих репродуктивных потерь 77 % занимают спонтанные аборт, 80 % из которых происходит в первые 12 недель беременности. При этом важно отметить, что, несмотря на разрабатываемые в последние годы новые методы диагностики и лечения, число самопроизвольных абортов продолжает расти.

Согласно официальным данным абсолютное число самопроизвольных абортов в 2011 г. составляло 147 208, а в 2014 г. — 210 741, таким образом прирост составил 43,2 % [7].

Среди причин НБ традиционно выделяют генетические, анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические и тромбофилические. По обобщенным данным мировой литературы, на долю хромосомных аномалий приходится около 7 % репродуктивных потерь. Остальные причины самопроизвольных выкидышей являются условно-предотвратимыми, и их доля может быть нивелирована в результате успешно проведенной предгравидарной подготовки, профилактики или своевременной терапии [8–10].

Одной из наиболее значимых условно-предотвратимых причин считают инфекционную, при этом сообщается о возрастающей роли в НБ условно-патогенных микроорганизмов [11–13]. К примеру, бактериальный вагиноз, который встречается у беременных женщин в 10–46 % случаев, достоверно приводит к увеличению частоты невынашивания беременности [14–16]. Известно, что у 70–84 % пациенток бактериальный вагиноз сочетается с дисбактериозом кишечника. Обнаружение в составе вагинальной микрофлоры *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, являющихся представителями микрофлоры кишечника и участвующих в развитии дисбиотических и воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, обусловлено транслокацией микроорганизмов из кишечного биотопа при нарушении толерантности к симбионтной микрофлоре [17–21].

Беременность является предрасполагающим фактором развития дисбактериоза кишечника, что клинически может проявляться хроническими запорами, которые, по данным ряда авторов, у беременных встречаются с частотой от 11 до 50 % случаев [22]. Основной причиной служит развитие гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей и толстой кишки вследствие гормональной перестройки организма. Определенное значение может иметь недостаточное потребление жидкости и клетчатки [23, 24]. Кроме эндокринных и алиментарных причин, в качестве предрасполагающих факторов отмечают также вынужденное ограничение подвижности, нередко сопряженное с угрозой прерывания беременности, прием препаратов железа в целях профилактики и лечения ане-

мии, сдавливание кишечника увеличивающейся маткой, применение некоторых препаратов для коррекции экстрагенитальной патологии (антигипертензивные и пр.) [25]. Таким образом, нарушается эвакуаторно-моторная функция кишечника: перистальтика становится вялой, увеличиваются процессы брожения и метеоризма. Длительный толстокишечный стаз приводит к активации условно-патогенной микрофлоры, что не только ухудшает качество жизни женщины, но и может создать реальную угрозу для развития беременности [22, 26, 27].

Роль дисбактериоза кишечника в патогенезе невынашивания беременности

Дисбактериоз кишечника — клиничко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника, обуславливающим последующее развитие метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств. Выраженный сдвиг видового и количественного соотношения микроорганизмов прежде всего приводит к подавлению нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и размножению условно-патогенной, что вызывает ряд патологических (в том числе иммунопатологических) реакций. Развивающаяся при дисбактериозе кишечника системная эндотоксинемия проявляет множество биологических эффектов [28].

Наиболее изученным является главный компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий — липополисахарид (LPS — lipopolysaccharide), известный в научной литературе под названием эндотоксина, который влияет на сложные процессы развития иммунного и воспалительного ответов в организме [29]. Усиление роста грамотрицательных бактерий и/или недостаточность LPS-элиминирующих систем определяются как эндотоксиновая агрессия [30–32].

LPS проникают в системный кровоток, где образуют комплексы со специфическими LPS-связывающими белками — LBP (Lipopolysaccharide-binding protein), которые представляют собой белки острой фазы воспаления, продуцируемые энтероцитами и гепатоцитами. LBP прочно связывают LPS и переносят их на специфические рецепторы клеток иммунной системы — толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR), которые являются трансмем-

бранными рецепторами опознавания патогена (Pattern Recognition Receptors — PRR).

В результате взаимодействия LPS и TLR при участии корцепторов CD14 и MD-2 происходят конформационные изменения TLR и запускается сигнальный каскад реакций, которые через адаптор MyD88 активируют транскрипционный ядерный фактор Nf- κ B [33–36]. Этот фактор связывается с промоторными участками ряда генов, обеспечивает их экспрессию и активацию лейкоцитов и макрофагов, синтез провоспалительных цитокинов, ФНО- α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМК-СФ), ИФН- γ , адгезивных молекул межклеточного взаимодействия, острофазовых белков, в том числе амилоидного белка, цитопротективных белков теплового шока, активацию тромбоцитов и факторов свертывания крови [33, 37, 38].

Эффекты действия эндотоксина зависят от его концентрации. Умеренная активация клеток и систем при низких дозах эндотоксина с увеличением его концентрации переходит в гиперактивацию [33].

Патогенность грамположительных бактерий обеспечивают липотейхоевые кислоты и пептидогликаны. Они функционально сходны с эндотоксином грамотрицательных бактерий, также являются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, цитокинстимулирующими бактериальными компонентами и лигандом для рецепторов TLR.

Таким образом, эндотоксин, липотейхоевые кислоты и пептидогликаны, попадая в системный кровоток, являются одним из наиболее мощных естественных индукторов воспаления. Они активируют иммунные клетки, что ведет к выбросу воспалительных медиаторов, ответственных за развитие воспалительных реакций.

Согласно современным представлениям иммунные нарушения играют важную роль в патогенезе ранних гестационных потерь [39, 40]. В случае наличия у беременной дисбактериоза кишечника и, как следствие, системной эндотоксинемии LPS связываются с толл-подобными рецепторами, расположенными в органах репродуктивной системы: TLR-1, -2, -3, -5, -6 находятся в эпителии влагалища, экзо- и эндоцервиксе, эндометрии и маточных трубах. TLR-4 располагается в эндоцервиксе, эндометрии и маточных трубах [41]. Клетки трофобласта, выполняя иммунную функцию, также реагируют на патогенные ми-

кроорганизмы посредством TLR. Все 10 видов TLR представлены в трофобласте, их активация вызывает различные клеточные ответы.

При активация TLR-4 происходит выработка провоспалительных цитокинов [41], которые вызывают апоптоз клеток трофобласта и разрушение эндотелия сосудов путем ингибирующего влияния на продукты ростовых факторов, чрезмерной цитотоксической стимуляции NK-клеток и фагоцитарной активности макрофагов в эндометрии и децидуальной ткани [42]. Повышенное количество провоспалительных цитокинов способствует усилению выработки простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке. Механизм действия простагландинов на сократительную деятельность матки изучен недостаточно. Полагают, что их стимулирующее действие на матку реализуется путем деполяризации клеточных мембран и освобождения ионов кальция (Ca^{2+}) в миоцитах [43]. Имеются данные, что простагландины обладают лютеолитическим действием [44], то есть способствуют инволюции желтого тела и, соответственно, снижению системного уровня прогестерона, а стимуляция сокращений матки приводит к десквамации децидуальной оболочки и прерыванию беременности (рис. 1).

Также провоспалительные цитокины усиливают выработку протромбиназы, активацию коагуляционных механизмов и снижают антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови, в результате чего происходит образование тромбов в сосудах трофобласта. Проведены исследования, в которых анализировались основные параметры системы гемостаза у беременных и было выявлено, что у женщин с НБ отмечаются гиперкоагуляционные сдвиги с достоверным отличием основных показателей гемостаза от таковых у женщин с физиологической беременностью. При неблагоприятном исходе беременности обнаружены следующие морфологические проявления: тромбы разной давности в сосудах и интервиллезных пространствах, инфаркты, псевдоинфаркты, гематомы разной давности в плаценте, яркий интервиллезный фибриноид и фибриноид в базальной пластинке с очагами некроза. Полученные результаты у женщин с угрозой прерывания беременности подтверждают и дополняют сведения о формировании у них тромбофилического статуса, причиной которого может быть системная эндотоксинемия — как следствие дисбактериоза кишечника [45, 46]. Поражение трофобласта и эндотелия сосудов

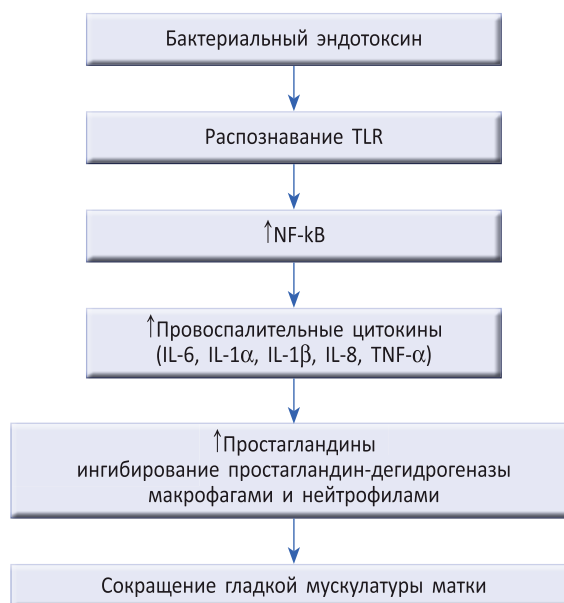


Рис. 1. Механизм влияния бактериального эндотоксина на матку (Ram R. Kalagiri et al., 2016) [56]

Fig. 1. The mechanism of the effect of bacterial endotoxin on the uterus (Ram R. Kalagiri et al., 2016) [56]

приводит к выработке антифосфолипидных антител и анти-ДНК антител, формированию специфического цитотоксического иммунного ответа против антигенов плода [47–50].

Активация TLR-2 при взаимодействии с LPS приводит непосредственно к апоптозу клеток трофобласта [41].

Кроме того, выявлена прямая корреляция между концентрацией LPS и кортизола в крови [51]. Было доказано, что в тяжелых случаях эндотоксикоза, особенно при действии высоких доз эндотоксина, за счет стимуляции выработки катехоламинов и кортизола может произойти прерывание беременности на любых сроках [44].

Таким образом, инфекционный агент не оказывает прямого действия на развивающийся эмбрион, ему принадлежит триггерная роль в иммунопатологических реакциях в эндометрии, тромбофилических и аутоиммунных процессах, непосредственно участвующих в гибели и отторжении плодного яйца.

Установлены следующие факты:

- эндотоксин не проникает через плаценту в ткани плода;
- эндотоксин стимулирует маточные макрофаги, вырабатывающие большое количество провоспалительных медиаторов (хемокины, интерфероны, интерлейкины, лейкотриены, простагландины и вазоактивные амины), которые выступают основными регуляторами эндотоксин-индуцированного выкидыша;

- эндотоксин индуцирует повреждение целостности плацентарного барьера, в результате чего макрофаги могут проникнуть через плаценту и вызвать повреждение фетальной ткани;
- концентрация эндотоксина, приводящая к потере беременности, не является летальной для беременной женщины;
- abortивный эффект эндотоксина выше в первом триместре беременности.

Самый важный и спорный из перечисленных эффектов — это индукция выкидыша при отсутствии токсического действия на организм женщины. Высокую чувствительность беременности к воздействию агентов, таких как эндотоксин, можно объяснить тем, что матка, которая обеспечивает благоприятные условия для развития плода, гиперчувствительна к эндотоксину. В физиологических условиях макрофаги присутствуют в относительно малых количествах в большинстве органов и тканей и существуют в покоящемся или неактивированном состоянии. Активация их требует воздействия высокой концентрации эндотоксина. Исключение из этих обобщений — матка во время беременности, которая содержит большое число активных макрофагов, что является неотъемлемым условием для поддержания нормальной беременности. Высокая чувствительность к воздействию эндотоксина выступает прямым результатом наличия большого количества активированных макрофагов в матке.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что дисбактериоз кишечника является важнейшим фактором риска НБ, а восстановление нормального состава кишечной микрофлоры может способствовать пролонгированию беременности.

Возможности восстановления кишечной микрофлоры

Из числа микроорганизмов, заселяющих кишечник, выделяют постоянную флору (индигенную), которая составляет 90 % всей микробиоты, а также факультативную — около 10 % и транзиторную — 0,01 %, кроме того, есть еще одна популяционная часть микрофлоры — полостная, которая доминирует в фекальной микрофлоре [33, 52, 53].

Однако все эти микробы существуют не сами по себе, а вместе с эпителиоцитами кишечной стенки образуют единый микробно-тканевый комплекс, в который входят микроколонии бактерий и их метаболиты, слизь (муцин), эпителиальные клетки слизистой оболочки и гликокаликс, клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, нейроэндокринные клетки и др.). Этот комплекс и представляет собой биопленку, которая выстилает все слизистые, имеет огромную площадь и характеризуется удивительной многофункциональностью [53–57].

Не менее важным является положение о том, что особую прочность системе «микробиота — человек» придает то обстоятельство, что, по данным молекулярно-генетических исследований, состав микрофлоры генетически связан внутри биопленки и специфичен на штаммовом уровне для каждого индивидуума. Это очень прочная система, в которую нельзя внедрить чужеродный штамм. Считают, что микробиота конкретного человека индивидуально специфична, генетически детерминирована и, видимо, наследуема [55].

Поскольку бактерии, входящие в состав пробиотиков, выращены искусственно, то для конкретного макроорганизма они всегда чужеродны, а значит, напрямую не могут оказывать влияния на микробный состав в биопленке и поэтому пребывают в кишечнике транзиторно. Тем не менее повсеместно и среди населения, и среди врачей пропагандируется мнение, что бифидум- и лактобактерии можно подселить в кишечник или как минимум с их помощью вытеснить патогенные или условно-патогенные бактерии.

Вместе с тем парадокс ситуации заключается в том, что эффективность пробиотиков многократно доказана практически при всех инфекционных заболеваниях, а также в неонатологии, у больных с хирургической, гинекологической и другой патологией [33, 53, 58, 59]. Одним из основных обоснований данного факта, на наш взгляд, является то, что эффективность их применения обусловлена не пробиотиками как таковыми, ввиду их «колонизации» биотопа, а создаваемыми ими благоприятными условиями для размножения собственной микрофлоры и восстановлением первичного (генетически детерминированного) микробно-тканевого комплекса.

Для того чтобы пробиотики могли успешно выполнить свою функцию и обеспечить эффективный рост колоний в кишечнике, необходимо сочетание целого ряда благоприятных условий, которые можно создать путем назначения диеты, функционального питания и пребиотиков — веществ немикробного состава, которые, достигая толстой кишки, избирательно ферментируются одним или несколькими видами бактерий нормальной микрофлоры, стимулируют их рост и метаболическую активность и оказывают позитивный эффект на организм.

Заключение

Таким образом, системная эндотоксинемия, возникающая в результате дисбактериоза кишечника, активирует ряд иммунопатологических реакций в эндометрии, выступая фактором риска или непосредственной причиной невынашивания беременности. Оценивая НБ как основную причину репродуктивных потерь и главный резерв повышения рождаемости сегодня, положительный исход каждой беременности представляет собой важнейшую медико-социальную задачу. Учитывая рассмотренную в данной статье роль дисбактериоза кишечника в патогенезе спонтанного прерывания беременности, изучение данного вопроса и, самое главное, оценка эффективности терапии патологии желудочно-кишечного тракта является не просто актуальным научным направлением, а может быть одним из способов предупреждения ранних репродуктивных потерь.

Литература

1. Ведищев С.И., Прокопов А.Ю., Жабина У.В., Османов Э.М. Современные представления о причинах невынашивания беременности // Вестник тамбовского университета. Серия «Естественные и технические на-

- уки». — 2013. — Т. 18. — № 4. — С. 1309–1312. [Vedishchev SI, Prokopov AY, Zhabina UV, Osmanov EM. Modern ideas about reasons of miscarriage. *Vestnik tambovskogo universiteta. Seriya "Estestvennye i tekhnicheskie nauki"*. 2013;18(4):1309-1312. (In Russ.)]
2. Сахаутдинова И.В., Ложкина Л.Р. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — Т. 9. — № 4. — С. 96–99. [Sakhautdinova IV, Lozhkina LR. Immunomodulatory role of progesterone in the therapy of threatened miscarriage. *Bashkortostan medical newsletter*. 2014;9(4):96-99. (In Russ.)]
 3. Боровкова Е.И., Мартынова И.В. Самопроизвольный выкидыш: состояние изученности вопроса // Исследования и практика в медицине. — 2014. — Т. 1. — № 1. — С. 52–56. [Borovkova EI, Martynova IV. Spontaneous miscarriage: state study question. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2014;1(1):52-56. (In Russ.)]
 4. Тетелютин Ф.К., Бушмелева Н.Н., Уракова Н.А., и др. Современные подходы к лекарственной терапии при невынашивании беременности // Медицинский альманах. — 2010. — № 4. — С. 88–92. [Tetelyutina FK, Bushmeleva NN, Urakova NA, et al. The modern approaches to medicinal therapy at miscarriages. *Meditsinskiy al'manakh*. 2010;(4):88-92. (In Russ.)]
 5. Вартамян Э.А., Гриднев О.В., Белостоцкий А.В., Песеникова Е.В. Проблемы организации предгравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с привычным невынашиванием в структуре первичной медико-санитарной помощи // Исследования и практика в медицине. — 2016. — Т. 3. — № 4. — С. 27–32. [Vartanyan EA, Gridnev OV, Belostotskiy AV, Pesennikova EV. Problems of the organization of pregravid preparation and management of pregnancy in women with recurrent miscarriage in the structure of primary health care. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2016;3(4):27-32. (In Russ.)]
 6. Zheng D, Li C, Wu T, Tang K. Factors associated with spontaneous abortion: a cross-sectional study of Chinese populations. *Reprod Health*. 2017;14(1):33. doi: 10.1186/s12978-017-0297-2.
 7. Землянова Е.В. Потери потенциальных рождений в России из-за проблем, связанных со здоровьем // Социальные аспекты здоровья населения. — 2016. — № 2. [Zemlyanova EV. Potential birth loss due to health-related problems in Russia. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleeniya*. 2016;(2). (In Russ.)]
 8. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — Т. 53. — № 1. — С. 37–41. [Arzhanova ON, Kosheleva NG. Etiopathogenesis of miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2004;53(1):37-41. (In Russ.)]
 9. Бескровный С.В., Гайворонских Д.И., Долгов Г.В., и др. Патогенетические подходы к профилактике и терапии различных форм гормонального невынашивания беременности ранних сроков // Вестник Российской медицинской академии. — 2012. — № 4. — С. 284–288. [Beskrovnyy SV, Gayvoronskikh DI, Dolgov GV, et al. Pathogenetic approaches to prevention and therapy of the different forms of hormonal miscarriage in early pregnancy period. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2012;(4):284-288. (In Russ.)]
 10. Юсупова А.Н., Ан А.В. Преждевременные роды — фактор риска материнской смертности // Здравоохранение Российской Федерации. — 2010. — № 5. — С. 38–40. [Yusupova AN, An AV. Preterm labor is a risk factor of maternal mortality. *Zdravookhr Ross Fed*. 2010;(5):38-40. (In Russ.)]
 11. Доброхотова Ю.Э. Инфекционные аспекты невынашивания. — М., 2005. [Dobrokhotova YE. Infectious aspects of miscarriage. Moscow; 2005. (In Russ.)]
 12. Плужникова Т.А. Коррекция дисбактериоза влагалища у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе // Советы врачу. — 2008. — № 3. — С. 74–76. [Pluzhnikova TA. Correction of vaginal dysbiosis in women with a history of miscarriage. *Sovety vrachu*. 2008;(3):74-76. (In Russ.)]
 13. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М., 2005. [Sidel'nikova VM. Habitual loss of pregnancy. Moscow; 2005. (In Russ.)]
 14. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — Т. 10. — № 2. — С. 32–34. [Gomberg MA. Bacterial vaginosis and associated new infections. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2010;10(2):32-34. (In Russ.)]
 15. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. — М.: МИА, 2012. [Kira EF. Bacterial vaginosis. Moscow: MIA; 2012. (In Russ.)]
 16. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, et al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):267-272. doi: 10.1097/01.AOG.0000134783.98382.b0.
 17. Краснополянский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. Бактериальный вагиноз: информационно-методическое письмо. — М., 2005. [Krasnopol'skiy VI, Logutova LS, Serova OF. Bacterial vaginosis: information and methodical letter. Moscow; 2005. (In Russ.)]
 18. Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2014. — Т. 69. — № 9–10. — С. 27–32. [Kungurceva EA, Popkova SM, Leshchenko OY. Reciprocal Formation of Mucosal Microflora of Open Cavities of Different Habitats in Women as an Important Factor of Their Reproductive Health. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2014;69(9-10):27-32. (In Russ.)]

19. 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. [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.)]
20. Рищук С.В., Пунченко О.Е., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и ее регуляция // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2013. — № 4. — С. 9. [Rishchuk SV, Punchenko OE, Malysheva AA. Endogenous microbiota vagina and its regulation. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN.* 2013;(4):9. (In Russ.)]
21. Синчихин С.П., Черникина О.Г., Мамиев О.Б. Современные аспекты бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 8. — С. 19–24. [Sinchikhin SP, Chernikina OG, Mamiev OB. Current aspects of bacterial vaginosis. *Akush Ginekolog (Mosk).* 2013;(8):19-24. (In Russ.)]
22. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбиотной кишечной микрофлоры // Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84. — № 2. — С. 5–10. [Parfenov AI, Bondarenko VM. What we gained from a century of investigations of symbiotic intestinal microflora. *Ter Arkh.* 2012;84(2):5-10. (In Russ.)]
23. Anderson AS. Dietary factors in the aetiology and treatment of constipation during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(3):245-249. doi: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07901.x.
24. Derbyshire E, Davies J, Costarelli V, Dettmar P. Diet, physical inactivity and the prevalence of constipation throughout and after pregnancy. *Matern Child Nutr.* 2006;2(3):127-134. doi: 10.1111/j.1740-8709.2006.00061.x.
25. 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. [Vyalov SS, Bakulin IG, Khuraseva AB, Yakovlev AA. Efficacy of complex probiotics for constipation in pregnant women. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2013;(1):14-18. (In Russ.)]
26. Соколова М.Ю. Заболевания внутренних органов у беременных. — М.: МИА, 2011. [Sokolova MY. Diseases of internal organs in pregnant women. Moscow: MIA; 2011. (In Russ.)]
27. Talley NJ. Definitions, epidemiology, and impact of chronic constipation. *Rev Gastroenterol Disord.* 2004;4(Suppl 2): S3-S10.
28. 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. [Gaysina YR, Akhmadullina YA, Gil'manov AZ, Mavzyutov AR. Endotoxemia and effect of microbial lipopolysaccharides on hemostasis in women with bacterial vaginosis. *Bashkortostan medical newsletter.* 2011;6(3):155-159. (In Russ.)]
29. Шаумберггер С., Тарасов М. Эндотоксины: невидимые, но опасные. Разоблачение заблуждений // Комбикорма. — 2012. — № 2. — С. 93–94. [Shaumberger S, Tarasov M. Endotoxins: invisible, but dangerous. Exposing misconceptions. *Kombikorma.* 2012;(2):93-94. (In Russ.)]
30. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболевания человека и животных // Успехи современной биологии. — 2003. — Т. 123. — № 1. — С. 31–40. [Yakovlev MY. "Endotoxin Aggression" as a Premorbid State or Universal Pathogenesis Factor of Human and Animal Diseases. *Usp Sovrem Biol.* 2003;123(1):31-40. (In Russ.)]
31. Bahador M, Cross AS. From therapy to experimental model: a hundred years of endotoxin administration to human subjects. *J Endotoxin Res.* 2007;13(5):251-279. doi: 10.1177/0968051907085986.
32. van der Meer W, Pickkers P, Scott CS, et al. Hematological indices, inflammatory markers and neutrophil CD64 expression: comparative trends during experimental human endotoxemia. *J Endotoxin Res.* 2007;13(2):94-100. doi: 10.1177/0968051907079101.
33. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2013. — № 3. — С. 3. [Bondarenko VM. Mechanisms of translocation of bacterial autoflora in development of endogenous infection. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN.* 2013;(3):3. (In Russ.)]
34. Dauphinee SM, Karsan A. Lipopolysaccharide signaling in endothelial cells. *Lab Invest.* 2006;86(1):9-22. doi: 10.1038/labinvest.3700366.
35. Heine H, Lien E. Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;130(3):180-192. doi: 10.1159/000069517.
36. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. Toll-like receptors in innate immunity: role of bacterial endotoxin and toll-like receptor 4 in endometrium and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(1):40-52. doi: 10.1159/000212061.
37. Vesey CJ, Kitchens RL, Wolfbauer G, et al. Lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein release lipopolysaccharides from gram-negative bacterial membranes. *Infect Immun.* 2000;68(5):2410-2417. PMC97439.
38. Wang X, Quinn PJ. Endotoxins: lipopolysaccharides of gram-negative bacteria. *Subcell Biochem.* 2010;53:3-25. doi: 10.1007/978-90-481-9078-2_1.
39. Тетруашвили Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при

- привычном выкидыше // Иммунология. — 2008. — Т. 29. — № 2. — С. 124–129. [Tetrushvili NK. The role of Immune interaction on early stages physiological pregnancy and at habitual abortion. *Immunologiya*. 2008;29(2):124-129. (In Russ.)]
40. Усова А.В., Начаров Ю.В., Соколова Т.М. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с невынашиванием беременности после проведения сохраняющей терапии // Вестник новых медицинских технологий. — 2008. — Т. 15. — № 2. — С. 50–52. [Usova AV, Nacharov YV, Sokolova TM. Content of Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in Women with Unpregnancy After Conservative Therapy. *Journal of New Medical Technologies*. 2008;15(2):50-52. (In Russ.)]
41. 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.
42. Алешкин В.А., Ложкина А.Н., Загородняя Э.Д. Иммунология репродукции: пособие для врачей, ординаторов и научных работников. — Чита, 2004. [Aleshkin VA, Lozhkina AN, Zagorodnyaya ED. Immunology of reproduction: a guide for doctors, residents and researchers. Chita; 2004. (In Russ.)]
43. Иванова А.А., Колбин А.С. Нестероидные противовоспалительные средства у беременных женщин: риски развития нежелательных явлений // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8. — № 3. — С. 58–64. [Ivanova AA, Kolbin AS. Nonsteroid inflammatory medicines in pregnant women: the risk of adverse events. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(3):58-64. (In Russ.)]
44. 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. doi: 10.1016/0378-1135(90)90033-R.
45. Канева Ф.М., Фролов А.Л., Ахметова В.Г., и др. Особенности состояния гемостаза у женщин с невынашиванием беременности // Клиническая лабораторная диагностика. — 2012. — № 8. — С. 37–41. [Kaneva FM, Frolov AL, Akhmetova VG, et al. The characteristics of hemostasis condition in women with non-carrying pregnancy. *Klin Lab Diagn*. 2012;(8):37-41. (In Russ.)]
46. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М., Аляутдина О.С. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Smirnova LM, Alyautdina OS. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetrical practice. Moscow: Triada-H; 2003. (In Russ.)]
47. 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. [Borovkova LV, Kolobova SO. The influence of SCENAR therapy on the system of antiphlogistic cytokines under noncarrying of pregnancy of infectious genesis. *Meditsinskiy al'manakh*. 2008;(3):150-153. (In Russ.)]
48. 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.
49. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю. Прогестеронобульва-ленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — Т. 53. — № 4. — С. 59–61. [Radzinskiy VE, Zapertova EY. Progesterone-induced changes in proinflammatory cytokines with habitual miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2004;53(4):59-61. (In Russ.)]
50. 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. [Kravchenko EN, Mishutina AV. Forecasting of gestation course and prophylaxis of premature birth by cytokines identification. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2012;(6):14. (In Russ.)]
51. Опарина О.Н., Аниховская И.А., Девятаев А.М., Яковлева М.М. Показатели активности антиэндотоксического иммунитета и концентрации липополисахарида кишечной микрофлоры в крови человека при физических нагрузках // Физиология человека. — 2004. — Т. 30. — № 1. — С. 135–138. [Oparina ON, Anikhovskaya IA, Devyataev AM, Yakovleva MM. Antiendotoxin Immunity Indices and Concentration of the Intestinal Flora Lipopolysaccharide in Human Blood under the Conditions of Physical Exercise. *Fiziol Cheloveka*. 2004;30(1):135-138. (In Russ.)]
52. Скрыпник А.С. Функциональная роль микробиоты кишечника и дифференцированные подходы к коррекции нарушений микробиоценоза // Здоровье Украины. — 2009. — № 6/1. — С. 51–53. [Skrypnik AS. Functional role of intestinal microbiota and differentiated approaches to correction of microbiocenosis disorders. *Zdorov'e Ukrainy*. 2009;(6/1):51-53. (In Russ.)]
53. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека. — Киев, 2008. [Yankovskiy DS, Dyment GS. Microflora and human health. Kiev; 2008. (In Russ.)]
54. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В., и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 4. — С. 59–67. [Osipov GA, Parfenov AI, Verkhovtseva NV, et al. Clinical value of studies of the bowel mucous coat microorganisms by cultural-biochemical and chromat-mass-spectrometric methods. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2003;(4):59-67. (In Russ.)]
55. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований //

- Вестник Российской академии медицинских наук. — 2005. — № 12. — С. 13–17. [Shenderov VA. Medical microbial ecology: some of the overall results and research prospects. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2005;(12):13-17. (In Russ.)]
56. Asquith M, Powrie F. An innately dangerous balancing act: intestinal homeostasis, inflammation, and colitis-associated cancer. *J Exp Med.* 2010;207(8):1573-1577. doi: 10.1084/jem.20101330.
57. Gygi D, Rahman MM, Lai HC, et al. A cell-surface polysaccharide that facilitates rapid population migration by differentiated swarm cells of *Proteus mirabilis*. *Mol Microbiol.* 1995;17(6):1167-1175. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.mmi_17061167.x.
58. Крамарев С.А., Выговская О.В., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Опыт применения мультипробиотика «Симбитер» в клинике инфекционных болезней / Сателлитный симпозиум «Современные аспекты использования пробиотиков в педиатрии». Киев, 2008. [Kramarev SA, Vygovskaya OV, Yankovskiy DS, Dyment GS. Experience of using of multiprobitotics “Simbiter” in the clinic of infectious diseases. In: Proceedigs of the Satellite symposium “Modern aspects of the use of probiotics in pediatrics”. Kiev; 2008. (Conference proceedings) (In Russ.)]
59. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Перспективы использования пробиотиков в педиатрии / Сателлитный симпозиум «Современные аспекты использования пробиотиков в педиатрии». Киев, 2008. [Luk'yanova EM, Antipkin YG, Yankovskiy DS, Dyment GS. Prospects of using probiotics in pediatric practice. In: Proceedigs of the Satellite symposium “Modern aspects of the use of probiotics in pediatrics”. Kiev; 2008. (Conference proceedings) (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Наталья Дмитриевна Кислицына — врач акушер-гинеколог клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург. **E-mail:** nataliacrimea@gmail.com.

Александр Александрович Безменко — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург. **E-mail:** bezmenko@yandex.ru.

Natalya D. Kislytsyna — obstetrician-gynecologist at Clinic of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** nataliacrimea@gmail.com.

Alexandr A. Bezmenko — MD, PhD, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** bezmenko@yandex.ru.