

## **MEDICINE AND PHYSIOLOGY**

### **ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, У КОТОРЫХ СОСТОЯЛИСЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ**

**Игорь Гладчук**, доктор медицинских наук,  
**Виктор Мalyuk**, кандидат медицинских наук,  
**Оксана Павловская**, кандидат медицинских наук,  
**Кирилл Латий**, кандидат медицинских наук,  
**Екатерина Павловская**, кандидат медицинских наук,  
Одесский Национальный медицинский университет

**Gladchuk I., Malyuk V., Pavlovskaya O., Latii K., Pavlovskaya E. Peculiarities of intestinal microbiocenosis in pregnant women with metabolic syndrome and premature births.**

**Annotation.** The state of intestinal microbiocenosis in 72 patients with diagnosed metabolic syndrome (MS) at the background of premature births has been investigated. Depending on the gestation period by the time of delivery (22-27 weeks, 28-33 weeks, 34-36 weeks), pregnant women were divided into three subgroups. The majority of the women under examination had different complications of pregnancy since the early gestation. Among them there were the threat of interruption of pregnancy in the first trimester ( 81.9% of cases), vomiting of varying severity (62.5%), non severe degree of pre-eclampsia ( 26.4%), severe pre-eclampsia ( (11.1%), premature detachment of the normally located placenta (5.6%), delayed fetal development ( 91.7%), fetal distress ( 4.2%). Births through natural birth canals occurred in 79.2% of cases, operative delivery by cesarean section due to complications of pregnancy was conducted in 20.8% of cases. In the bacteriological study of feces in women with MS and preterm labor, a clear violation of the microecology of the intestine was revealed, characterized by a significant decrease in the content of the main representatives of the obligate microflora (*Bifidobacterium*, *Lacto bacillus*, *Escherichia coli*, *Foecal streptococci*) and the growth of opportunistic bacteria such as *Proteus*, *Klebsiella*, pathogenic strains of *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis*, and especially *Candida albicans*. The intestinal dysbiosis, accompanied by a significant decrease in the indigenous microflora and simultaneous high contamination of *Candida albicans*, can be considered as a predictor of premature birth in MS women. The prevention of dysbiotic disorders and timely sanitation of the intestine is quite possible to reduce the frequency of preterm labor in pregnant women with MS, therefore further study of this direction is promising and pathogenetically justified.

**Key words:** metabolic syndrome, premature birth, intestinal microbiocenosis.

**Введение.** На современном этапе развития акушерства накоплен значительный фактологический материал об этиопатогенетических механизмах инициации преждевременных родов, кроме того в повседневную лечебную практику постоянно внедряются и совершенствуются клинические протоколы по ведению беременных с данной патологией. Однако, по данным многочисленных

международных исследований частота преждевременных родов за последние десятилетия все же не имеет стойкой тенденции к снижению и достигает 7-13 % [4, 8].

Данная проблематика продолжает оставаться актуальной также и в связи с высоким уровнем тяжелой перинатальной патологии и смертности, несмотря на постоянный поиск ведущими специалистами и клиницистами оптимальных лечебных алгоритмов, направленных на минимизацию развития осложнений и негативных последствий для новорожденного [5]. Так, результаты многоцентровых клинических исследований свидетельствуют о крайне высоком риске развития у недоношенных детей в неонатальном периоде дисфункции гипоталамо-надпочечниковой системы, внутрижелудочковых кровоизлияний, респираторного дистресс-синдрома, гипербилирубинемии, некротического энтероколита, пневмонии и сепсиса, которые являются основными причинами неонатальной смертности [15, 22, 26]. В свою очередь гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных детей являются ведущими этиопатогенетическими факторами психоневрологических нарушений в последующих периодах развития и детской инвалидности [11]. Так, по данным статистики примерно у 60% недоношенных детей в течение первых 2 лет жизни диагностируются признаки нейросенсорных или неврологических нарушений, а частота спастического церебрального паралича может достигать 7-20 % [9]. Такие осложнения, как ретинопатия выявляется у 25-30 % недоношенных детей, слепота – 4-5 %, снижение слуха – 7,5-11 %, глухота – 2-4% [1, 3, 23, 27]. В школьном возрасте до 60% детей данной категории имеют различные отклонения поведенческих реакций, также у них нередко возникают достаточно серьезные проблемы с обучаемостью вследствие снижения активности когнитивных функций [24].

Как уже отмечалось выше, в настоящее время продолжается активное выявление и изучение исследователями и клиницистами факторов инициации преждевременных родов. Одним из значимых при этом признан метаболический синдром (МС) [6]. Согласно современным представлениям МС представляет собой комплекс обменных и гормональных нарушений, которые обуславливают дисрегуляцию артериального давления, эндотелиальную дисфункцию, вследствие инсулинорезистентности и компенсаторного гиперинсулинизма [10, 18]. На сегодняшний день ученые и практикующие врачи едины в своих неутешительных прогнозах – распространенность МС неуклонно растет и имеет уже все признаки эпидемии [2, 12, 25].

Необходимо подчеркнуть, что некоторые исследователи связывают развитие МС не только с отягощенной наследственностью, загрязнением окружающей среды, нездоровым образом жизни и социально-экономическими факторами, но акцентируют внимание на исключительно важную роль в его инициации, формировании и прогрессировании также микробиоты кишечника [14]. Так, кишечная микрофлора, взаимодействуя с энтерорецепторами непосредственно и/или при помощи собственных метаболитов и сигнальных молекул, регулирует

процессы энергетического гомеостаза путем моделирования каскадных ферментативных реакций, тем самым, оказывая прямое влияние на активность вегетативных, нейроэндокринных и иммунных взаимодействий в макроорганизме [7, 13, 19]. В свою очередь, исследователями установлено, что МС, обуславливая дисбаланс между факторами вазоконстрикции, вазодилатации, медиаторами иммунной воспаления (IL-1, IL-6, TNF), простагландинами и половыми стероидами, может приводить к нарушению сосудистого тонуса маточно-плацентарного комплекса и, быть одним из триггерных факторов преждевременной сократительной маточной активности [16, 17, 21].

Таким образом, представляет определенный интерес изучение особенностей микробиоты кишечника у женщин, страдающих МС и родивших преждевременно, что позволит получить уточняющую информацию и дополнить существующие клинические протоколы рекомендациями по прегравидарной подготовке, профилактике и своевременной коррекции микробиоценоза кишечника у беременных с целью снижения частоты преждевременного прерывания беременности.

**Цель исследования.** Выявить особенности микробиоценоза кишечника у женщин с преждевременными родами, страдающих МС.

**Материалы и методы исследования.** Было проведено клинко-лабораторное обследование 102 беременных с МС, которые были разделены на 2 группы.

В I группу (n = 72) вошли беременные с МС, у которых произошли преждевременные роды.

В зависимости от срока гестации пациентки были разделены на 3 подгруппы:

- Ia подгруппа (n = 20) – роды произошли в сроке гестации 22-27 недель (очень ранние преждевременные роды);

- Ib подгруппа (n = 24) – роды произошли в сроке гестации 28-33 недели (ранние преждевременные роды);

- Ic подгруппа (n = 28) – роды произошли в сроке гестации 34-36 недель (преждевременные роды).

Во II группу (n = 30) вошли женщины с МС, у которых произошли своевременные роды.

Контрольную группу составили 30 здоровых женщин, у которых беременность протекала без каких-либо осложнений, и роды состоялись в срок.

Были изучены и проанализированы жалобы пациенток, данные общего анамнеза, акушерско-гинекологического анамнеза, особенности течения настоящей беременности и родов. В стационарных условиях всем женщинами проводилось комплексное объективное и общеклиническое обследование, согласно требованиям современных клинических протоколов.

Диагноз МС определяли согласно критериям, утвержденным ВОЗ для беременных женщин [20]:

1. инсулинорезистентность (сахарный диабет 2 типа, уровень глюкозы натощак  $\geq 5,8$  ммоль/л);

2. наличие двух и более дополнительных признаков:

- АД  $> 140/90$  мм рт. ст.;
- уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль /л;
- уровень липопротеидов высокой плотности  $< 1,1$  ммоль /л;
- индекс массы тела  $> 30$  кг/ м<sup>2</sup>.

Диагноз сахарного диабета 2 типа устанавливали на основании критериев, утвержденных ВОЗ:

- 2-кратная гликемия натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл);
- гликемия через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл);
- случайная гликемия  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл) и сопутствующие симптомы гипергликемии (сильная жажда, кожный зуд, частое мочеиспускание, раздражительность, быстрая утомляемость, потеря сознания и кома (в особо тяжелых случаях)).

АД у обследованных женщин измеряли ручным тонометром. За 1 час до манипуляции пациенткам не рекомендовалось употребление пищи, кофеина (крепкий чай, кофе), курение (если пациентка курит), активная физическая и эмоциональная нагрузка. Исследование проводилось в спокойной комфортной обстановке при комнатной температуре, после адаптации женщины к условиям кабинета на протяжении нескольких минут. Измерение осуществляли в положении женщины сидя, в удобной позе: рука расположена свободно на столе, с опорой на спинку стула, ноги расслаблены и не перекрещиваются. Манжета достаточно плотно и равномерно прилегает к руке и размещается на 2 - 2,5 см выше локтевого сгиба.

Индекс массы тела (ИМТ) определяли путем стандартного вычисления по формуле Кетле (ИМТ = масса тела, кг / длина тела, м<sup>2</sup>).

Уровень глюкозы определяли натощак в венозной крови (метод – гексокиназный, анализатор - Cobas 6000 (с 501 модуль), тест-системы – RocheDiagnostics (Швейцария)). Уровень триглицеридов и липопротеидов высокой плотности определяли натощак в венозной крови (метод – ферментативно-колориметрический, анализатор – Cobas 6000 (с 501 модуль), тест-системы - RocheDiagnostics (Швейцария)).

Состояние микробиоценоза кишечника оценивали путем бактериологического исследования фекалий после родоразрешения. Определяли содержание основных представителей облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, полноценные кишечные палочки, фекальные стрептококки) и факультативных (условно-патогенных) микроорганизмов (представители родов *Proteus*, *Klebsiella*, патогенные штаммы *E. coli*, эпидермальные стафилококки, грибы рода *Candida*)

Образцы для исследования помещали в стерильную стеклянную посуду и не позднее 2 часов доставляли в лабораторию. Интервал между взятием биоматериала и началом посева не превышал 3-4 часов. В стерильную, предварительно взвешенную пробирку вносили порцию фекалий (0,5-1,0 г) и после повторного взвешивания

определяли вес пробы. В эту же пробирку добавляли такое количество раствора хлорида натрия, чтобы получить разведения 10-1. Путем последовательных разведений отдельными стерильными пипетками с основного готовили разведения 10-3; 10-5; 10-7; 10-8; 10-9. Из полученных разведений проводили посеvy на различные питательные среды. Количественный учет выросших микроорганизмов на желточно-солевом агаре, Сабуро, Эндо и 5 % кровяном агаре осуществляли путем расчета в 1 г испражнений, учитывая при этом дозу засеянного материала и степень его разведения.

Для обработки результатов исследования использовали метод вариационной статистики и непараметрические методы с помощью программ «Excel-2000» и «StatisticaforWindows v.6.0».

**Результаты исследования и их обсуждение.** При статистической обработке результатов исследования срок преждевременных родов у женщин Ia подгруппы составил  $24,8 \pm 0,26$  недель, Ib подгруппы –  $30,3 \pm 0,30$  недель, Ic подгруппы –  $34,4 \pm 0,11$  недель. У пациенток II группы роды произошли в среднем в сроке гестации  $38,1 \pm 0,17$  недель, в группе контроля –  $39,1 \pm 0,19$  недель.

Следует отметить, что у женщин I группы беременность протекала неблагоприятно уже с ранних сроков гестации (табл.1). Так, лечение по поводу угрозы прерывания беременности в I триместре получали 59 (81,9%) пациенток. Рвота беременных различной степени тяжести была диагностирована у 45 (62,5 %), не тяжелая степень преэклампсии – 19 (26,4 %), тяжелая степень преэклампсии – 8 (11,1 %), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 4 (5,6 %), признаки задержки развития плода были выявлены у 66 (91,7 %), дистресс плода – 3 (4,2 %).

Таблица 1

**Сравнительные данные частоты осложнений беременности у пациенток с МС, родивших до срока (I группа) и женщин с МС, родивших своевременно (II группа)**

Осложнения беременности	I группа, n=72		II группа, n=30	
	абс.	%	абс.	%
угроза прерывания беременности	59	81,9	13	43,3
рвота беременных	45	62,5	17	56,7
преэклампсия не тяжелой степени	19	26,4	5	16,7
преэклампсия тяжелой степени	8	11,1	4	13,3
задержка развития плода	66	91,7	19	63,3
дистресс плода	3	4,2	2	6,7
преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	4	5,6%	1	3,3

У женщин II группы беременность также протекала осложненно, однако

частота акушерских осложнений была несколько ниже. Так, например, признаки угрозы прерывания беременности в I триместре были выявлены у 13 (43,3 %) пациенток этой группы, т.е. в 1,9 раза меньше по сравнению с I группой. Рвота беременных была диагностирована у 17 (56,7 %) беременных, не тяжелая степень преэклампсии – 5 (16,7 %), тяжелая степень преэклампсии – 4 (13,3 %), задержка развития плода – 19 (63,3 %), дистресс плода – 2 (6,7 %), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 1 (3,3 %).

Также было выявлено, что у большинства пациенток II группы роды произошли через естественные родовые пути – у 57 (79,2%) и 23 (76,7%) женщин, соответственно (табл. 2). Кесарево сечение в связи с осложнениями беременности было выполнено у 15 (20,8%) и 7 (23,3%) беременных, соответственно.

Таблица 2

Показатель	I группа, n=72	II группа, n=30
возраст пациенток, лет, $M \pm m$	27,9 $\pm$ 3,1	26,4 $\pm$ 4,8
роды через естественные родовые пути, абс. (%)	57 (79,2)	23 (76,7)
кесарево сечение, абс. (%)	15 (20,8)	7 (23,3)

Следующим шагом нашего исследования стало выявление особенностей микробиоценоза кишечника у пациенток сравниваемых групп. При анализе результатов бактериологического исследования фекалий у пациенток с МС, которые родили своевременно (II группа) были выявлены определенные изменения микроэкологии кишечника, по сравнению со здоровыми родильницами (табл. 3).

Так, следует отметить, что у родильниц II группы наблюдалось статистически достоверное снижение содержания *Bifidobacterium* до  $(9,78 \pm 2,18) \cdot 10^8$  ( $p=0,012$ ), *Lactobacillus* - до  $(6,46 \pm 0,73) \cdot 10^6$  ( $p=0,047$ ), *Escherichia coli* – до  $(31,56 \pm 7,43) \cdot 10^6$  ( $p=0,009$ ). Также была выявлена высокая контаминация *Candida albicans* -  $(0,40 \pm 0,06) \cdot 10^4$  ( $p=0,003$ ) и *Staphylococcus epidermidis* -  $(1,32 \pm 0,30) \cdot 10^4$  ( $p=0,002$ ). Показатели содержания таких условно-патогенных бактерий, как *Foecal streptococci*, *Proteus* и *Klebsiella*, не отличались от контрольных значений.

В свою очередь, сравнительный анализ результатов бактериологического исследования фекалий у пациенток с преждевременными родами и диагностированным МС, показал значительные нарушения эубиотического соотношения микроорганизмов по сравнению с микробным пейзажем кишечника у женщин, беременность которых протекала также на фоне МС, но родивших своевременно (табл. 4).

Так, у пациенток Ia подгруппы (очень ранние преждевременные роды) отмечалось особенно значительное угнетение роста основных представителей облигатной микрофлоры, что сопровождалось чрезмерным размножением различных видов условно-патогенных микроорганизмов. Так, содержание *Bifidobacterium* определялось на уровне  $(1,28 \pm 0,64) \cdot 10^8$  ( $p_{Ia-II} < 0,001$ ),



*Lactobacillus* -  $(0,69 \pm 0,18) \cdot 10^6$  ( $p_{Ia-II} < 0,001$ ), *Escherichia coli* -  $(5,80 \pm 1,22) \cdot 10^6$  ( $p_{Ia-II} = 0,001$ ). Показатели содержания *Foecal streptococci* в фекалиях составили  $(0,35 \pm 0,13) \cdot 10^6$  ( $p_{Ia-II} = 0,204$ ), *Klebsiella* -  $(2,19 \pm 1,07) \cdot 10^5$  ( $p_{Ia-II} = 0,094$ ) и статистически достоверно не отличались от аналогичных значений у пациенток II группы. Однако, при этом уровень *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus*, *Candida albicans* в несколько раз превышали сравниваемые показатели и были в пределах  $(3,19 \pm 0,70) \cdot 10^4$  ( $p_{Ia-II} = 0,018$ ),  $(5,12 \pm 1,20) \cdot 10^3$  ( $p_{Ia-II} = 0,033$ ) и  $(3,92 \pm 0,67) \cdot 10^4$  ( $p_{Ia-II} < 0,001$ ), соответственно.

Таблица 3

**Показатели содержания микроорганизмов в 1 г фекалий у пациенток с МС (II группа) и здоровых пациенток (группа контроля), которые были родоразрешены своевременно,  $M \pm m$**

Микроорганизмы	II группа, n=30	Группа контроля, n=30
<i>Bifidobacterium</i> , ( $\times 10^8$ )	$9,78 \pm 2,18$ ( $p=0,012$ )	$29,68 \pm 7,35$
<i>Lactobacillus</i> , ( $\times 10^6$ )	$6,46 \pm 0,73$ ( $p=0,047$ )	$17,86 \pm 5,58$
<i>Escherichia coli</i> , ( $\times 10^6$ )	$31,56 \pm 7,43$ ( $p=0,009$ )	$62,50 \pm 8,58$
<i>Foecal streptococci</i> , ( $\times 10^6$ )	$0,54 \pm 0,07$ ( $p=0,401$ )	$0,63 \pm 0,08$
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , ( $\times 10^4$ )	$1,32 \pm 0,30$ ( $p=0,002$ )	$0,31 \pm 0,07$
<i>Proteus</i> , ( $\times 10^3$ )	$2,05 \pm 0,71$ ( $p=0,202$ )	$1,05 \pm 0,31$
<i>Klebsiella</i> , ( $\times 10^5$ )	$0,36 \pm 0,05$ ( $p=0,527$ )	$0,30 \pm 0,08$
<i>Candida albicans</i> , ( $\times 10^4$ )	$0,40 \pm 0,06$ ( $p=0,003$ )	$0,14 \pm 0,06$

Примечание:  $p$  – достоверность различий между показателями сравниваемых групп.

Практически схожие дисбиотические нарушения кишечника были диагностированы у пациенток Ib и Ic подгрупп.

Интересным оказался выявленный факт определенных различий микробного пейзажа кишечника и между подгруппами. Так, у пациенток, у которых произошли очень ранние преждевременные роды (Ia подгруппа) содержание *Bifidobacterium* и *Escherichia coli* был самым низким, а контаминация *Candida albicans* наиболее выраженной, по сравнению с результатами, полученными в Ib и Ic подгруппах.

Таблица 4

**Показатели содержания микроорганизмов в 1 г фекалий у пациенток  
с МС, родивших до срока (I группа) и женщин с МС,  
родивших своевременно (II группа),  $M \pm m$**

Микроорганизмы	I группа (n=72)			II группа, (n=30)
	Ia подгруппа, (n=20)	Ib подгруппа, (n=24)	Ic подгруппа, (n=28)	
Bifidobacterium, ( $\times 10^8$ )	1,28 $\pm$ 0,64 (pIa-II<0,001) (pIa-Ib=0,038) (pIa-Ic=0,035)	2,98 $\pm$ 0,47 (pIb-II=0,004) (pIb-Ic=0,409)	3,93 $\pm$ 1,04 (pIc-II=0,019)	9,78 $\pm$ 2,18
Lactobacillus, ( $\times 10^6$ )	0,69 $\pm$ 0,18 (pIa-II<0,001) (pIa-Ib=0,481) (pIa-Ic=0,183)	1,19 $\pm$ 0,68 (pIb-II<0,001) (pIb-Ic=0,946)	1,14 $\pm$ 0,28 (pIc-II<0,001)	6,46 $\pm$ 0,73
Escherichia coli, ( $\times 10^6$ )	5,80 $\pm$ 1,22 (pIa-II=0,001) (pIa-Ib<0,001) (pIa-Ic=0,001)	14,44 $\pm$ 1,62 (pIb-II=0,029) (pIb-Ic=0,780)	15,28 $\pm$ 2,52 (pIc-II=0,043)	31,56 $\pm$ 7,43
Faecal streptococci, ( $\times 10^6$ )	0,35 $\pm$ 0,13 (pIa-II=0,204) (pIa-Ib=0,795) (pIa-Ic=0,955)	0,30 $\pm$ 0,14 (pIb-II=0,131) (pIb-Ic=0,829)	0,34 $\pm$ 0,12 (pIc-II=0,156)	0,54 $\pm$ 0,07
Staphylococcus epidermidis, ( $\times 10^4$ )	3,19 $\pm$ 0,70 (pIa-II=0,018) (pIa-Ib=0,845) (pIa-Ic=0,407)	2,99 $\pm$ 0,74 (pIb-II=0,041) (pIb-Ic=0,556)	2,44 $\pm$ 0,56 (pIc-II=0,083)	1,32 $\pm$ 0,30
Proteus, ( $\times 10^3$ )	5,12 $\pm$ 1,20 (pIa-II=0,033) (pIa-Ib=0,663) (pIa-Ic=0,122)	4,42 $\pm$ 1,05 (pIb-II=0,067) (pIb-Ic=0,238)	2,82 $\pm$ 0,83 (pIc-II=0,483)	2,05 $\pm$ 0,71
Klebsiella, ( $\times 10^5$ )	2,19 $\pm$ 1,07 (pIa-II=0,094) (pIa-Ib=0,501) (pIa-Ic=0,173)	1,19 $\pm$ 1,01 (pIb-II=0,416) (pIb-Ic=0,628)	0,69 $\pm$ 0,17 (pIc-II=0,068)	0,36 $\pm$ 0,05
Candida albicans, ( $\times 10^4$ )	3,92 $\pm$ 0,67 (pIa-II<0,001) (pIa-Ib=0,046) (pIa-Ic=0,046)	1,88 $\pm$ 0,73 (pIb-II=0,049) (pIb-Ic=0,877)	2,03 $\pm$ 0,63 (pIc-II=0,013)	0,40 $\pm$ 0,06

*Примечание:*

*pIa-II – достоверность различий между показателями Ia подгруппы и II группы;*

*pIb-II – достоверность различий между показателями Ib подгруппы и II группы;*

*pIc-II – достоверность различий между показателями Ic подгруппы и II группы;*

*pIa-Ib – достоверность различий между показателями Ia и Ib подгрупп;*

*pIa-Ic – достоверность различий между показателями Ia и Ic подгрупп;*



*pIb-Ic–достоверность различий между показателями Ib и Ic подгрупп.*

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при очень ранних преждевременных родах у женщин с МС отмечаются значительные дисбиотические нарушения в кишечнике. Вполне возможно, что дисбиоз кишечника, сопровождающийся снижением основных представителей индигенной микрофлоры (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Foecal streptococci*) и высокой контаминацией *Candida albicans*, у беременных с МС может быть одним из триггерных механизмов инициации преждевременного прерывания беременности или выступать в роли отягощающего фактора, что требует дальнейшего углубленного изучения и анализа.

**Выводы:** 1. У женщин с МС и преждевременными родами характерно отчетливое нарушение микроэкологии кишечника, характеризующееся значительным уменьшением содержания основных представителей облигатной микрофлоры (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Foecal streptococci*) с усилением роста условно-патогенных бактерий, особенно *Candida albicans*.

2. Дисбиоз кишечника, сопровождающийся значительным снижением индигенной микрофлоры и одновременной высокой контаминацией *Candida albicans*, может рассматриваться как предиктор преждевременных родов у женщин с МС.

3. Профилактика дисбиотических нарушений и своевременная санация кишечника вполне возможно позволит снизить частоту преждевременных родов у беременных с МС, поэтому дальнейшее изучение данного направления является перспективным и патогенетически оправданным.

### References:

1. Adams, GG, Bunce, C, Xing, W, Butler, L, Long V, Reddy A, Dahlmann-Noor, AH. (2017). Treatment trends for retinopathy of prematurity in the UK: active surveillance study of infants at risk. *BMJ*, 7(3): e013366.
2. Balkau, B, Charles, MA, Drivsholm T. (2002). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 28, 5, 364-376.
3. Bas, AY, Koc, E, Dilmen, U (2015). ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol.*, 99 (Oct.), 10, 1311-1315.
4. Blencowe, H, Cousens, S, Chou, D, Oestergaard, M, Say, L, Moller, A. B, Kinney, M, Lawn, J. (2013). Born Too Soon Preterm Birth Action. Group. *Reprod. Health*, 10, Suppl 1, S2.
5. Callaghan, W. M, MacDorman, M. F, Rasmussen, S. A, Qin, C, Lackritz E. M. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States (2006). *Pediatrics*, 11, 1566 - 1573.

6. Chatzi, L, Plana, E, Daraki, V, Karakosta, P, Alegkakis, D, Tsatsanis, C, Kafatos, A, Koutis, A, Kogevinas, M. (2009). Metabolic Syndrome in Early Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *Am J Epidemiol.*, 1,170(7), 829 -836.
7. Everard, A. I., Cani, P. D. (2013). Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 27, 1, 73–83.
8. Goldenberg, R. L, Culhane, J. F, Iams, J. D, Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371, 75-84.
9. Hafström, M, Källén, K, Serenius, F, Maršál, K, Rehn, E, Drake, H, Ådén, U, Farooqi, A, Thorngren – Jerneck, K, Strömberg, B.(2018). Cerebral Palsy in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics.*, 141(1), pii: e20171433.
10. Han, T. S, Lean, M. E. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease (2016). *JRSM Cardiovasc Dis.* 25, 5, 2048004016633371.
11. Huseynova, S. A, Panakhova, N. F, Hajiyeva A. S, Orujova P. A, Mukhtarova S. N, Agayeva G. T. (2017). Endothelial dysfunction and developmental outcomes of very low birth weight newborns with hypoxic encephalopathy. *J Pak Med Assoc.*, 67, 12, 1857 - 1863.
12. Kaur, J. A. Comprehensive Review on Metabolic Syndrome (2014). *Cardiology Research and Practice.*, 2014:943162.
13. Kovatcheva-Datchary, P. I., Arora, T. (2013). Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 27, 1, 59–72.
14. Li, X, Watanabe, K, Kimura, I. (2017). Gut Microbiota Dysbiosis Drives and Implies Novel Therapeutic Strategies for Diabetes Mellitus and Related Metabolic Diseases. *Front Immunol.*, 20,8, 1882.