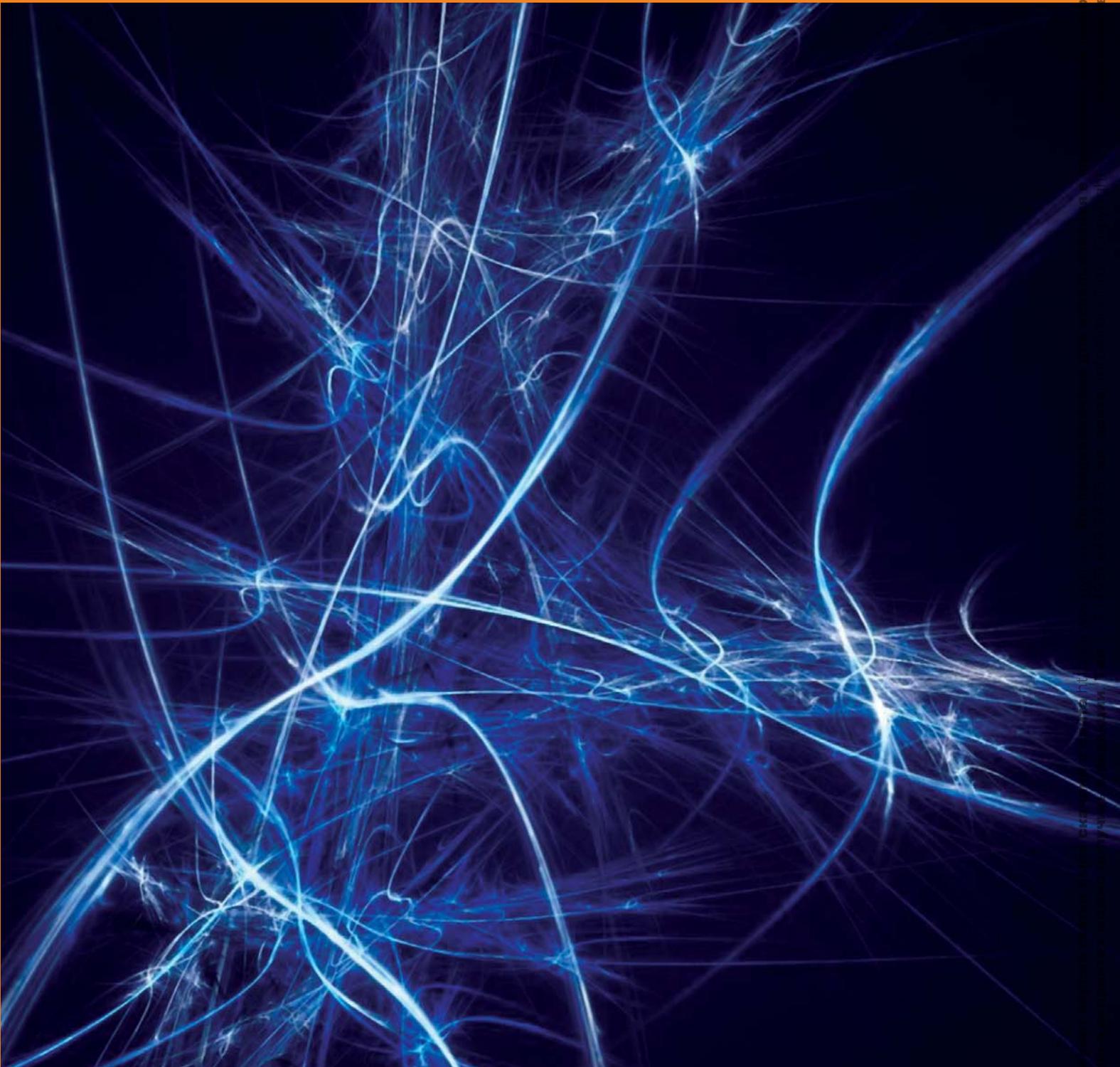


# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 2

во ИРБИС. Все права охраняются.



**OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION**

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 2

[www.gyn.su](http://www.gyn.su)

Данная информация является частью базы данных ИРБИС. Все права охраняются.

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

Буштырева И.О.<sup>1</sup>, Кузнецова Н.Б.<sup>1</sup>, Ковалева А.В.<sup>2</sup>,  
Барина В.В.<sup>2</sup>, Сундеева А.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

<sup>2</sup> ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр», Ростов-на-Дону

## Резюме

**Цель работы** – изучить распространенность полиморфизмов генов свертывающей системы и фолатного цикла у женщин с привычным невынашиванием беременности (имеющих две и более репродуктивных потери в анамнезе). **Материалы и методы.** Проведено молекулярно-генетическое исследование у 57 женщин с привычным невынашиванием беременности и у 35 пациенток без репродуктивных потерь и имеющих в анамнезе хотя бы одну нормально протекавшую беременность, завершившуюся рождением здорового доношенного ребенка. **Результаты.** Была выявлена высокая частота встречаемости полиморфизмов генов MTHFR C677T, MTRR A66G, FGB G455A, ITGB3 T1565C. **Заключение.** Для предотвращения повторных репродуктивных потерь у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе при исключении иных причин необходимо проводить обследование на носительство полиморфизмов генов свертывающей системы и фолатного цикла.

## Ключевые слова

Привычное невынашивание беременности, наследственная тромбофилия, полиморфизм генов.

Статья поступила: 25.02.2015 г.; в доработанном виде: 07.05.2015 г.; принята к печати: 16.06.2015 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Ковалева А.В., Барина В.В., Сундеева А.Г. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 2: 13-18.

## PREVALENCE OF THROMBOPHILIC POLYMORPHISMS IN WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE

Bushitureva I.O.<sup>1</sup>, Kuznetsova N.B.<sup>1</sup>, Kovaleva A.V.<sup>2</sup>, Barinova V.V.<sup>2</sup>, Sundeeva A.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov-on-Don State Medical University of Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don

<sup>2</sup> State Budget Establishment of Rostov Region "Perinatal Centre", Rostov-on-Don

## Summary

**Objective:** to study the prevalence of polymorphisms of the coagulation system genes and folate cycle in women with recurrent miscarriage (having two or more reproductive losses. **Materials and methods.** Carried out of molecular genetic

*study of 57 women with recurrent miscarriage and 35 patients without reproductive loss and having a history of at least one normally progressing pregnancy, culminating in the birth of a healthy term baby. Results. we have revealed a high incidence of MTHFR C677T, MTRR A66G, FGB G455A, ITGB3 T1565C gene polymorphisms. Conclusion. To prevent repeated reproductive losses in patients with an anamnesis of miscarriage, when other reasons are excluded, it is necessary to conduct a study of gene polymorphisms of coagulation system and folate cycle.*

#### **Key words**

*Recurrent miscarriage, inherited thrombophilia, polymorphism of genes.*

**Received:** 25.02.2015; **in the revised form:** 07.05.2015; **accepted:** 16.06.2015.

#### **Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

#### **For citation**

Bushtureva I.O., Kuznetsova N.B., Kovaleva A.V., Barinova V.V., Sundeeva A.G. Prevalence of thrombophilic polymorphisms in women with recurrent miscarriage. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 2: 13-18 (in Russian).

#### **Corresponding author**

Bodraya str., 90, Rostov-on-Don, Russia, 344068.

E-mail address: kovaleva-kav11@yandex.ru (Kovaleva A.V.).

## **Введение**

Проблема привычного невынашивания беременности чрезвычайно актуальна в медицинском и социальном аспектах, что обусловлено высокой частотой этой патологии. В структуре невынашивания беременности около 25% составляет привычный выкидыш [6]. По определению Всемирной организации здравоохранения, привычным выкидышем принято считать наличие в анамнезе у женщины подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности в сроках до 22 недель. Большинство специалистов, занимающихся проблемой невынашивания, в настоящее время приходят к выводу о том, что достаточно двух последовательных выкидышей, чтобы отнести супружескую пару к категории привычного невынашивания с последующим обязательным обследованием и проведением комплекса мер по подготовке к беременности [1,6], а по желанию супругов, с учетом возраста, можно обследовать и после одного выкидыша.

Причины самопроизвольного прерывания беременности настолько разнообразны, что до сих пор существуют затруднения с созданием единой классификации [3,4,8,10]. В структуре привычных потерь беременности выделяют генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические, инфекционные и тромбофилические факторы [10,11]. В последние годы внимание исследователей обращено к проблеме наследственной тромбофилии, как компоненту цепи патологических процессов, ведущей к невынашиванию беременности [2,3,5,7,9]. В настоящее время нет единого взгляда на место генетически детерминиро-

ванной тромбофилии в развитии акушерских осложнений [9,12]. Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск тромбообразования увеличивается в 5-6 раз, а риск тромбоэмболических и акушерских осложнений при наличии наследственной или приобретенной тромбофилии возрастает дополнительно.

**Целью исследования** явилась оценка распространенности полиморфизмов генов тромбофилии у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

## **Материалы и методы**

Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Перинатальный центр», г. Ростов-на-Дону. Основную группу составили 57 женщин с привычным невынашиванием беременности. Критериями включения пациенток в исследование были наличие двух и более потерь беременности в анамнезе, самопроизвольно наступившая одноплодная беременность. Все пациентки обследованы согласно приказу МЗ РФ от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», рубрике «026.2 Медицинская помощь женщине с привычным невынашиванием беременности» и у них были исключены анатомические, инфекционные, эндокринные и иммунологические причины (в т.ч. антифосфолипидный синдром) невынашивания беременности.

Группу контроля составили 35 соматически здоровых женщин, без репродуктивных потерь и имеющих в анамнезе хотя бы одну нормально протекавшую беременность, завершившуюся рождением здорового доношенного ребенка.

Для проведения молекулярно-генетического исследования мы использовали комплект реагентов «Генетика Метаболизма Фолатов», предназначенный для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла (позволяет определять в одной пробирке два аллельных варианта генетического полиморфизма), и комплект реагентов «КардиоГенетика Тромбофилия», для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии из комплекта «КардиоГенетика» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Преимуществами использования данного комплекта являются технологичность (стандартные методики ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени); высокая скорость; автоматическая выдача результатов; низкая стоимость анализа и высокая чувствительность.

С целью выявления генетических маркеров мы проводили генотипирование четырех полиморфизмов генов фолатного цикла: MTHFR (5,10 – метилентетрагидрофолат-редуктаза) C677T, MTHFR (5,10 – метилентетра-гидрофолат-редуктаза) A1298C, MTR (витамин B12-зависимая метионин-синтаза) A2756G, MTRR

(метионин-синтаза-редуктаза) A66 G и восьми полиморфизмов генов системы гемостаза: F II (протромбин КФ II) G20210A, F V (проакселерин, лабильный фактор, КФ V) G1691A (Лейденовская мутация), F VII (проконвертин, КФ VII) G10976A, F XIII (фибриназа, КФ XIII) G>T, FGB (β-цепь фибриногена) G455A, ITGA2 (α-2-интегрин) C807T, ITGB3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIA) T1565C, PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1) – 675 5G/4G.

Процедура статистической обработки полученных данных проводилась на персональном компьютере с процессором Intel Pentium I7 в среде Windows с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США), статистических функций программы Microsoft Excel-2010 (Microsoft, США).

### Результаты и их обсуждение

Средний возраст женщин в основной группе составил 28,8±0,89 лет (от 21 до 34 лет). В контрольной группе возраст обследуемых составил от 23 до 42 лет, в среднем – 29,7±0,95 лет.

Распространенность различных форм полиморфизмов генов у пациенток обследуемых групп представлена в таблице 1.

В результате проведенного анализа мы получили статистически значимую разницу в выявлении как гомо-, так и гетерозиготной мутации для гена: FGB (β-цепь фибриногена) G455A. В группе пациенток с привычным невынашиванием беременности частота

Генетический полиморфизм		Основная группа, n=57	Контрольная группа, n=35	Сравнение групп, p I и II
MTHFR (5,10-метилентетра-гидрофолат-редуктаза) C 677 T	TT	7 (12,3%)	4 (11,4%)	0,10
	CT	36 (63,2%)	15 (42,9%)	
MTHFR (5,10-метилентетра-гидрофолат-редуктаза) A 1298 C	CC	5 (8,8%)	2 (5,7%)	0,87
	AC	22 (38,6%)	14 (40,0%)	
MTR (витамин B12-зависимая метионин-синтаза) A 2756 G	GG	2 (3,5%)	2 (5,7%)	0,88
	AG	24 (42,1%)	14 (40,0%)	
MTRR (метионин-синтаза-редуктаза) A 66 G	GG	19 (33,3%)	7 (20,0%)	0,09
	AG	28 (49,1%)	15 (42,9%)	
F 2 (протромбин КФ II) G 20210 A	AA	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	GA	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
F5 (проакселерин, лабильный фактор, КФ V) G 1691A (Лейденовская мутация)	AA	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,26
	GA	2 (3,5%)	0 (0,0%)	
F 7 (проконвертин, КФ VII) G 10976 A	AA	2 (3,5%)	0 (0,0%)	0,52
	GA	16 (28,1%)	11 (31,4%)	
F 13 (Фибриназа, КФ XIII) G>T	TT	4 (7,0%)	0 (0,0%)	0,08
	GT	27 (47,4%)	12 (34,3%)	
FGB (β-цепь фибриногена) G 455 A	AA	10 (17,5%)	1 (2,9%)	0,0008
	GA	24 (42,9%)	6 (17,1%)	
ITGA2 (α-2-интегрин) C 807 T	TT	17 (29,8%)	2 (5,7%)	0,019
	CT	21 (37,5%)	19 (54,3%)	
ITGB3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIA) T 1565 C	CC	1 (1,8%)	1 (2,9%)	0,06
	TC	17 (29,8%)	3 (8,6%)	
PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1) – 675 5G/4G	4G/4G	17 (29,8%)	5 (14,3%)	0,24
	5G/4G	27 (47,4%)	20 (57,1%)	

**Таблица 1.** Сравнение групп по структуре генетических полиморфизмов.

Примечание. Сравнение групп по частоте встречаемости фактора осуществлялось с помощью теста  $\chi^2$  Пирсона.

Генетический полиморфизм	Мутантный аллель	Основная группа, n=57	Контрольная группа, n=35	Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал (CI)	Сравнение групп, p I и II
MTHFR C677T	T	43 (75,4%)	19 (54,3%)	2,59	(1,05 – 6,35)	0,042
MTRR A66G	G	47 (82,5%)	22 (60,9%)	2,78	(1,06 – 7,31)	0,048
FGB G455A	A	34 (59,7%)	7 (20,0%)	5,91	(2,21 – 15,80)	0,0002
ITGB3 T1565C	C	18 (31,6%)	4 (11,4%)	3,58	(1,10 – 11,66)	0,043

**Таблица 2.** Различия групп по наличию мутантного аллеля.

*Примечание.* сравнение групп по частоте встречаемости полиморфизмов осуществлялось с помощью точного теста Фишера.

выявления гомозиготной мутации для гена FGB ( $\beta$ -цепь фибриногена) G455A составила 17,5% (у 10 женщин), гетерозиготной – 42,9% (у 24), в контрольной группе данные показатели составили 2,9 и 17,1% соответственно.

Достоверная разница в частоте выявления полиморфизмов гена обнаружена и для ITGA2 ( $\alpha$ -2-интегрин) C807T, но если для гомозиготной мутации частота встречаемости была выше у пациенток основной группы – в 29,8% случаев против 5,7% у здоровых женщин, то для гетерозиготной мутации наблюдалась обратная тенденция: носительство одного мутантного аллеля чаще регистрировалось у пациенток контрольной группы – в 54,3% (а в основной – 37,5%).

В связи с полученными данными, на наш взгляд было интересным проанализировать различия в выявлении наличия мутантного аллеля в исследуемых генах между пациентками с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и женщинами без репродуктивных потерь. Полученные результаты позволили дополнительно выявить статистически значимые различия в исследуемых генах (см. табл. 2).

Была подтверждена значимая связь полиморфизма FGB ( $\beta$ -цепь фибриногена) G455A с более чем в пять раз высокими шансами развития привычного невынашивания беременности ( $p=0,0002$ ). Рассмотрение доверительного интервала дополнительно показывает высокую значимость связи: с 95%-й вероятностью рост шансов составит не менее 2,2 раз. Приблизительно с равной значимостью ( $p=0,04$ ) выявлена связь

#### «ФЕМОФЛОР®»: ОБЪЕКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ

+ количественное и качественное определение в реальном времени микробного состава мочеполового тракта у женщин (лактобактерии, клинически значимые аэробные и анаэробные микроорганизмы, возбудители ИППП) для выбора тактики ведения пациенток, назначения обоснованной терапии, минимизации риска рецидивов воспалительных заболеваний (ФЕМОФЛОР®-СКРИН, ФЕМОФЛОР®-8, ФЕМОФЛОР®-16)



«ФЕМОФЛОР®» – победитель национальной медицинской премии «ПРИЗВАНИЕ» в 2014 г.

#### ОНКОПРОГНОЗ

+ диагностика РМЖ и профилактика РШЖ (определение полиморфизмов в генах BRCA1, BRCA2, выявление, типирование и количественное определение ВПЧ)

#### ВЫБОР МЕТОДА КОНТРАЦЕПЦИИ И ПОДБОР ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

+ снижение риска возникновения тромбозов при подборе КОК, назначении ЗГТ (выявление тромбогенных мутаций в генах F5 [Лейденская мутация] и F2 (протромбин))

#### РЕШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПРОБЛЕМ

- + генетический скрининг беременных, выявление риска осложнений беременности и патологии плода (определение полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, кровотечений, нарушениями фоллатного цикла)
- + оценка иммунного фактора бесплодия, привычного невынашивания беременности (типирование генов HLA II класса супружеских пар)



#### КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ПЦР (REAL-TIME) В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА



ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫПОЛНЯЮТСЯ В КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ БОЛЕЕ ЧЕМ В 250 ГОРОДАХ РОССИИ

Компания ДНК-Технология

Служба клиентской поддержки: 8 800 200-75-15 (звонок по России бесплатный) тел./факс: +7 (495) 980-45-55  
г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж, корп. 6, этаж 5 [www.dna-technology.ru](http://www.dna-technology.ru) [mail@dna-technology.ru](mailto:mail@dna-technology.ru)

**ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ**

наличия мутантного аллеля генов MTHFR C677T, MTRR A66G и ITGB3 T1565C с повышенной частотой привычного невынашивания беременности. При этом носительство мутантного аллеля гена ITGB3 T1565C ассоциировано с повышением шансов репродуктивных потерь в 3,6 раз, тогда как для генов MTHFR C677T и MTRR A66G только в 2,6 и 2,8 раз соответственно. Таким образом, выявление полиморфизмов генов MTHFR C677T, MTRR A66G, FGB G455A и ITGB3 T1565C наблюдается достоверно чаще в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению с контрольной группой.

Интересные результаты получены для гена ITGA2 ( $\alpha$ -2-интегрин) C807T. При анализе на носительство мутантного аллеля для данного гена не получено статистически достоверной разницы для женщин основной и контрольной групп (выявлялся примерно в равном проценте случаев – 66 и 60% соответственно), в то время как наличие гомо- и гетерозиготных мутаций достоверно отличались у пациенток исследуемых групп.

## Выводы

Для предотвращения повторных репродуктивных потерь у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе, при исключении иных причин, необходимо проводить обследование на носительство полиморфизмов генов свертывающей системы и фолатного цикла. Полученные в ходе нашего исследования данные свидетельствуют о том, что у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе, по сравнению со здоровыми женщинами, достоверно чаще встречаются полиморфизмы генов: MTHFR (5,10-метилентетра-гидрофолат-редуктаза) C677T, MTRR (метионин-синтаза-редуктаза) A66G, FGB ( $\beta$ -цепь фибриногена) G455A, ITGB3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIA) T1565C. Выявление носительства мутантных аллелей у пациенток с невынашиванием беременности поможет диагностировать причину предыдущих неудач, адекватно подобрать терапию и реализовать репродуктивную функцию для женщины.

## Литература:

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М. 2013; 1200.
2. Джобави Э.М., Некрасова К.Р., Артизанова Д.П. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 1: 45-53.
3. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. М. 2011; 1056.
4. Макацария А.Д., Панфилова О.Ю. К вопросу о ДВС-синдроме: новое о старом. Практическая медицина. 2010; 4 (43): 25-37.
5. Путилова Н.В. Патогенетические основы прогнозирования и профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с врожденной и приобретенной тромбофилией. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. Челябинск. 2011; 47с.
6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М. 2010; 536.
7. Bates S.M. Consultative hematology: the pregnant patient pregnancy loss. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 10: 166-72.
8. Boots C., Stephenson M.D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. Semi. Reprod Med. 2011; 29 (6): 507-13.
9. Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. Clin Lab Med. 2010; 30 (3): 746-60.
10. Carp H.J., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. J Autoimmun. 2012; 38: 2-3.
11. Flynn H., Yan J., Saravelos S.H., Li T.C. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40 (1): 109-16.
12. Habibovic Z., Zeybek B., Sanhal C., Eroglu Z., Karaca E., Ulukus M. Effects of inherited thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss. Clin Exp Obstet Gynecol. 2011; 38 (4): 347-50.
1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. национальное руководство [Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo]. Moscow. 2013; 1200.
2. Dzhobava E.M., Nekrasova K.R., Artizanov D.P. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya praktika: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow. 2011; 1056.
3. Makatsariya A.D. Trombohemorrhagic complications in obstetric practice: a guide for physicians [Trombogemorragicheskie oslozheniya v akushersko-ginekologicheskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei]. Moscow. 2011; 1056.
4. Makatsariya A.D., Panfilova O.Yu. Prakticheskaya meditsina. 2010; 4 (43): 25-37.
5. Putilova N.V. Pathogenetic basis of forecasting and prevention of adverse perinatal outcomes in patients with congenital and acquired thrombophilia Dr. diss. [Patogeneticheskie osnovy prognozirovaniya i profilaktiki neblagopriyatnykh perinatal'nykh iskhodov u patsientok s vrozhdennoi i priobretennoi trombofiliei. Doct. diss]. Chelyabinsk. 2011; 47 s.
6. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. Incomplete pregnancy [Nevynashivanie beremennosti]. Moscow. 2010; 536.
7. Bates S.M. Consultative hematology: the pregnant patient pregnancy loss. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 10: 166-72.
8. Boots C., Stephenson M.D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. Semi Reprod Med. 2011; 29 (6): 507-13.
9. Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. Clin Lab Med. 2010; 30 (3): 746-60.
10. Carp H.J., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. J Autoimmun. 2012; 38: 2-3.
11. Flynn H., Yan J., Saravelos S.H., Li T.C. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40 (1): 109-16.
12. Habibovic Z., Zeybek B., Sanhal C., Eroglu Z., Karaca E., Ulukus M. Effects of inherited thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss. Clin Exp Obstet Gynecol. 2011; 38 (4): 347-50.

## References:

**Сведения об авторах:**

Буштырева Ирина Олеговна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии №4 Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России. Адрес: Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022. E-mail: kio4@mail.ru.

Кузнецова Наталья Борисовна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии №4 Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России. Адрес: Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022. E-mail: lauranb@inbox.ru.

Ковалева Анна Владимировна – врач акушер-гинеколог. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону, Россия, 344068. E-mail: kovaleva-kav11@yandex.ru.

Барина Виктория Владиславовна – врач акушер-гинеколог, к.м.н. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону, Россия, 344068. E-mail: victoria-barinova@yandex.ru.

Сундеева Александра Геннадьевна – врач клинической лаборатории. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону, Россия, 344068. E-mail: sundeeva-ag@mail.ru.

**About the authors:**

Bushtyрева Irina Olegovna – MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction №4 of Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia. address: Nakhichevan lane, 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: kio4@mail.ru.

Kuznetsova Natalia Borisovna – PhD, assistant professor of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction №4, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia. address: Nakhichevan lane, 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: lauranb@inbox.ru.

Kovaleva Anna Vladimirovna – obstetrician-gynecologist. State Budget Establishment of Rostov Region “Perinatal Centre”. address: Bodraya str., 90, Rostov-on-Don, Russia, 344068. E-mail: kovaleva-kav11@yandex.ru.

Barinova Victoria Vladislavovna – obstetrician-gynecologist, PhD. State Budget Establishment of Rostov Region “Perinatal Centre”. address: Bodraya str., 90, Rostov-on-Don, Russia, 344068. E-mail: victoria-barinova@yandex.ru.

Sundeeva Alexandra Gennadievna – doctor of Clinical Laboratory, State Budget Establishment of Rostov Region “Perinatal Centre”. address: Bodraya str., 90, Rostov-on-Don, Russia, 344068. E-mail: sundeeva-ag@mail.ru.