

Взаимосвязь гормональных и инфекционных факторов в патогенезе осложненного течения беременности

М.М. Амирасланова¹, amiraslanova_m_m@staff.sechenov.ru

Н.С. Землина², <https://orcid.org/0000-0001-6393-9961>, ms.smith.ivk@gmail.com

И.В. Кузнецова³, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

² Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Причины неблагоприятных исходов беременности обычно комплексны и в некоторых случаях могут усугублять друг друга.

Цель. Оценить роль и установить взаимосвязь гормональных и инфекционных факторов в патологическом течении беременности у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем.

Материалы и методы. Наблюдательное проспективное исследование с участием 120 беременных женщин в 4 группах. Группа I – 32 пациентки с угрозой самопроизвольного выкидыша и гиперандрогенизмом (ГА), получавшие глюкокортикостероиды (ГКС); группа II – 28 пациенток с угрозой самопроизвольного выкидыша и ГА, не принимавшие ГКС; группа III – 30 пациенток с угрозой самопроизвольного выкидыша без ГА; группа IV (контроль) – 30 женщин с физиологическим течением беременности. Применялись следующие методы исследования: клиническая оценка течения беременности; определение уровней дегидроэпиандростерона сульфата (DHEA-S), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) и общего тестостерона в плазме крови на 5–8, 9–12, 13–18, 19–24 и 25–32-й нед. гестации; микробиологическое исследование влагалищных выделений.

Результаты. Исследование андрогенного статуса показало, что у женщин с ГА уровни исследуемых гормональных показателей достоверно превышали показатели контрольной группы, при этом динамика секреции 17-ОНП и тестостерона была сопоставима с таковой у женщин без ГА, а уровень DHEA-S к III триместру снижался до контрольных значений. Применение ГКС было связано с существенными изменениями значений и динамики секреции 17-ОНП и DHEA-S, но не тестостерона; уровни DHEA-S падали до значений, достоверно более низких по сравнению со всеми группами в III триместре беременности.

Выводы. Вагинальные инфекции играют важную роль в генезе гестационных неудач. Гиперандрогенизм усугубляет проблему невынашивания беременности, однако применение ГКС не приводит к улучшению гормональных характеристик и клинических исходов беременности, ухудшая при этом вагинальный биоценоз.

Ключевые слова: беременность, потеря беременности, угрожающий выкидыш, гиперандрогенизм, вагинальные инфекции, микробиоценоз влагалища, глюкокортикоидная терапия, исходы беременности

Для цитирования: Амирасланова М.М., Землина Н.С., Кузнецова И.В. Взаимосвязь гормональных и инфекционных факторов в патогенезе осложненного течения беременности. *Медицинский совет.* 2022;16(6):122–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-122-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The interplay of hormonal and infectious factors in the pathogenesis of complicated pregnancy

Minakhanum M. Amiraslanova¹, amiraslanova_m_m@staff.sechenov.ru

Natalia S. Zemlina², <https://orcid.org/0000-0001-6393-9961>, ms.smith.ivk@gmail.com

Irina V. Kuznetsova³, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia

³ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The causes for adverse pregnancy outcomes are usually complex and, in some cases, can worsen each other.

Aim. To assess the role and establish the interplay of hormonal and infectious factors in the pathological course of pregnancy in women with threatened spontaneous miscarriage.

Materials and methods. A total 120 pregnant women were enrolled for the observational prospective study, in which they were divided into 4 groups. Group 1 included 32 patients with threatened spontaneous miscarriage and hyperandrogenism (HA), who received glucocorticosteroids (GCS); group 2 included 28 patients with threatened spontaneous miscarriage and HA, who did not receive GCS; group 3 included 30 patients with threatened spontaneous miscarriage without HA; group 4 (control) included 30 women with a physiological course of pregnancy. The following examination methods were used: clinical assessment of the course of pregnancy; measurement of the serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) and total testosterone at weeks 5 to 8, 9 to 12, 13 to 18, 19 to 24 and 25 to 32 of gestation; microbiological tests of vaginal discharge.

Results. The evaluation of androgenic status showed that the levels of the tested hormonal parameters in women with HA significantly exceeded those of the control group, while the changes in 17-OHP and testosterone secretion was comparable to that in women without HA, and DHEA-S level decreased to control values by the third trimester. The use of corticosteroids was associated with significant changes in the values and secretion levels of 17-OHP and DHEA-S, but not testosterone; DHEA-S levels decreased to the values that were significantly lower as compared to all groups in the third trimester of pregnancy.

Conclusions. Vaginal infections play an important role in the genesis of gestational failures. Hyperandrogenism exacerbates the problem of miscarriage, however, the use of corticosteroids does not result in improved hormonal characteristics and clinical pregnancy outcomes, deteriorating the vaginal biocenosis.

Keywords: pregnancy, pregnancy loss, threatened miscarriage, hyperandrogenism, vaginal infections, vaginal microbiocenosis, glucocorticoid therapy, pregnancy outcomes

For citation: Amiraslanova M.M., Zemlina N.S., Kuznetsova I.V. The interplay of hormonal and infectious factors in the pathogenesis of complicated pregnancy. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(6):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-122-129>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности – одна из важнейших проблем репродуктивной медицины, доля этого гестационного осложнения беременности остается неизменной и составляет около 20% [1]. Причины потерь беременности многообразны, и часто выявить единственную или главную из них не представляется возможным [2–4]. Кроме того, следует учитывать, что многие причины угрожающего самопроизвольного выкидыша становятся факторами риска развития акушерской патологии во второй половине беременности. Ситуация усугубляется тем, что терапия, направленная на коррекцию одной из возможных причин невынашивания, может поддерживать негативные эффекты других факторов, определяющих гестационные неудачи.

Одной из известных причин осложнений беременности являются урогенитальные инфекции. Неблагоприятное влияние на исход беременности обуславливает миграция патогенных и условно-патогенных бактерий из влагалища в шейку и полость матки, что приводит к последовательному развитию цервицита, децидуита и хориоамнионита [5]. Вклад инфекционного фактора в патогенез невынашивания беременности на разных сроках гестации качественно отличается. Считается, что роль вагинальной инфекции в генезе самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности в I триместре относительно невелика [6, 7], хотя у 60% пациенток с невынашиванием беременности в полости матки, цервикальном канале и влагалище обнаруживалась смешанная бактериальная инфекция, представленная условно-

патогенными микроорганизмами¹. Однако перенесенные в начале гестации бактериальный вагиноз (БВ) и аэробный вагинит (АВ) являются доказанными факторами риска спонтанного выкидыша во II триместре, преждевременных родов, осложнений послеродового периода, негативных перинатальных исходов [5, 6, 8].

Эндокринные нарушения, напротив, наиболее значимы в I триместре беременности. Роль дисфункции различных эндокринных осей в возникновении гестационных осложнений активно изучается; одним из самых неоднозначных и спорных аспектов проблемы остается гиперандрогенизм (ГА). Известно, что заболевания, связанные с избытком андрогенов, увеличивают акушерские риски [9], но причинно-следственная связь между гиперандрогемией и невынашиванием беременности не установлена. Тем не менее ассоциация ГА с осложнениями беременности дала импульс к поиску мер профилактики, прежде всего угрозы выкидыша у женщин с избытком андрогенов. В рутинной клинической практике с этой целью начали применять глюкокортикостероиды (ГКС), которые во время беременности обычно рекомендуются при системных аутоиммунных заболеваниях или в случаях угрожающих преждевременных родов для профилактики дистресс-синдрома новорожденных [10, 11]. Несмотря на положительные результаты исследований *in vitro* [12], польза назначения ГКС беременным пациенткам с ГА не была подтверждена клиническими испытаниями [13], и современные рекомендации советуют врачам

¹ Семенцова Н.А. Клинико-морфологические аспекты ранних репродуктивных потерь: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.01. М., 2013. 24 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01005531397>.

воздерживаться от применения данной группы средств в отсутствие упомянутых выше показаний, за исключением профилактики внутриутробной вирусизации плодов женского пола у носителей мутаций генов, кодирующих фермент 21-гидроксилазу [14–16].

Цель исследования – оценить секрецию андрогенов, биотопа влагалища и их возможного взаимосвязанного влияния на течение беременности у женщин с угрожающим выкидышем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное проспективное исследование проводилось на базе клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева УКБ №2 ФГАО ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ. В исследование были включены 90 пациенток в возрасте от 18 до 40 лет, соответствующих следующим критериям: одноплодная беременность; симптомы угрожающего СВ (кровяные выделения из матки и/или наличие внутриматочной гематомы) на момент включения в исследование или по данным ранее проведенного обследования. Критериями исключения служили: курение; многоплодная беременность; системные аутоиммунные заболевания; антифосфолипидный синдром; сахарный диабет; пороки развития матки; беременность в результате экстракорпорального оплодотворения; замершая беременность; потеря текущей беременности в I триместре.

Участницы исследования были разделены на 3 группы в зависимости от андрогенного статуса и применяемой терапии: I группа – 32 пациентки с повышением уровня андрогенов в сыворотке крови (лабораторная гиперандрогения) и/или клиническими проявлениями ГА, начавшие принимать ГКС (метилпреднизолон или дексаметазон) до включения в исследование; II группа – 28 пациенток с повышением уровня андрогенов в сыворотке крови (лабораторная гиперандрогения) и/или клиническими проявлениями ГА, не принимающих ГКС; III группа – 30 пациенток без лабораторных и клинических признаков ГА. К клиническим проявлениям ГА относили гирсутизм. К лабораторной гиперандрогении относили повышение уровней одного или нескольких андрогенов или метаболитов прогестагенов в плазме крови: DHEA-S, общий тестостерон, 17-ОНП – на момент включения в исследование или по данным ранее проведенного обследования. Тридцать женщин в возрасте от 18 до 40 лет, с физиологически протекающей одноплодной беременностью были включены в группу контроля (IV группа).

Участницам исследования проводился анализ крови, собранной натощак с 8 до 10 ч утра, из локтевой вены на содержание DHEA-S, 17-ОНП, общего тестостерона на 5–8, 9–12, 13–18, 19–24 и 25–32-й нед. беременности. Концентрация общего тестостерона измерялась иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Advia Centaur, DHEA-S – на аппарате «Иммулайт 2000», 17-ОНП – иммуноферментным методом при помощи теста «Иммулайт 2000» системы DSL.

В рамках исследования выполнялся также микробиологический анализ отделяемого влагалища из его заднего свода. Бактериоскопию проводили после окрашивания вагинальных мазков по Граму. Результаты оценивали по отсутствию или наличию признаков воспаления. С помощью культурального исследования уточняли наличие роста и чувствительности к антибиотикам факультативно-анаэробной микрофлоры. Для оценки микробиоценоза влагалища использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ, тест-система «Фемофлор-16»), с помощью которого определялись общая бактериальная масса, количество *Lactobacillus spp.*, факультативно-анаэробных микроорганизмов, 8 таксонов облигатно-анаэробной микрофлоры, микоплазмы, грибы рода *Candida*.

Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере в программе Statistica for Windows v.7.0. Характер распределения количественных признаков определяли методом Шапиро – Уилка. Для количественных показателей вычислялись среднее значение (M), стандартная ошибка среднего (m), стандартное отклонение (SD), медиана (Me). Для качественных показателей рассчитывали частоты (%). Значимость различий при сравнении выборок с нормальным распределением оценивалась по t-критерию Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – с использованием U-критерия Манна – Уитни; изменение показателей в динамике оценивали с помощью парного теста Вилкоксона. В случае номинальных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все включенные в исследование пациентки проживали в Москве и имели сопоставимые социально-демографические показатели (табл. 1).

Общий и соматический анамнез в группах существенно не различался. В репродуктивном анамнезе женщин с ГА достоверно реже встречались роды, достоверно чаще – СВ и замершие беременности. Причиной обращения за медицинской помощью у большинства женщин были кровяные выделения из половых путей, которые отмечались у 22 (68,7%) пациенток I группы, 17 (60,7%) – II группы, 22 (73,3%) – III группы. Остальным пациенткам диагноз угрожающего СВ был поставлен в связи с обнаружением ретрохориальной гематомы при выполнении УЗИ.

У половины (50%) пациенток I и II групп до беременности был установлен диагноз «СПКЯ». Восемью (13,3%) пациенткам на основании клинико-лабораторного обследования и генетического тестирования был выставлен диагноз неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (НДКН). У остальных 22 (36,7%) пациенток гиперандрогенизм был расценен как идиопатический, поскольку его источник не был

● **Таблица 1.** Социально-демографические и клинические характеристики участниц исследования

● **Table 1.** Socio-demographic and clinical characteristics of the study participants

	Группа I (n = 32)	Группа II (n = 28)	Группа III (n = 30)	Группа IV (n = 30)
Возраст, лет	31,2 ± 4,9	31,4 ± 5,4	31,1 ± 4,6	31,7 ± 5,3
Образование:				
• среднее	2 (6,25%)	3 (10,7%)	1 (3,3%)	3 (10%)
• среднее специальное или неоконченное высшее	2 (6,25%)	-	2 (6,6%)	2 (6,6%)
• высшее	28 (87,5%)	25 (89,2%)	27 (90%)	25 (83,3%)
Социальное положение:				
• служащие	20 (62,5%)	23 (82,1%)	21 (70%)	21 (70%)
• рабочие	2 (6,25%)	1 (3,5%)	1 (3,3%)	2 (6,6%)
• домохозяйки	10 (31,2%)	4 (14,2%)	8 (26,6%)	7 (23,3%)
Жилищно-бытовые условия:				
• удовлетворительные	32 (100%)	28 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
• неудовлетворительные	-	-	-	-
Число родов в анамнезе:				
• 1	8 (47%)**	7 (43,7%)^^	12 (60%)	12 (57,1%)
• 2	2 (11,7%)^	2 (12,5%)*	3 (15%)	6 (28,5%)
• 3	-	-	2 (10%)	1 (4,7%)
Искусственный аборт	4 (23,5%)	3 (18,7%)^^	6 (30%)	6 (28,5%)
Замершая беременность	9 (52,9%)***	7 (43,7%)**	1 (5%)	-
Самопроизвольный выкидыш	6 (35,2%)***	2 (25%)	2 (10%)	3 (14,2%)
Гинекологические и эндокринные заболевания:				
• эндометриоз	3 (9%)	4 (14%)	1 (3,3%)	3 (10%)
• патология шейки матки	11 (34,3%)	9 (32,1%)	18 (60%)	13 (43,3%)
• ВЗОМТ	2 (6%)	4 (14%)	5 (16,6%)	5 (16,6%)
• ИППП	18 (56,2%)	16 (57%)	18 (60%)	14 (46,6%)
• СПКЯ	16 (50%)	14 (50%)	2 (6,6%)	-
• ВДКН	5 (15,6%)	3 (10,7%)	-	-

Примечание. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем.

СПКЯ – синдром поликистозных яичников.

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников.

Межгрупповые отличия при $p < 0,05$ (критерий χ^2):

* I vs II. ** I vs III. ^ I vs IV. ^^ II vs III. # II vs IV.

достоверно определен. Среди женщин III группы СПКЯ (фенотип D) наблюдался в двух (6,6%) случаях.

Учитывая критерии включения в группы исследования, мы получили закономерно более высокие уровни андрогенов в сыворотке крови у пациенток I и II групп по сравнению с женщинами III группы и группы контроля (табл. 2). При динамическом исследовании концентраций гормонов в крови уровни тестостерона у женщин с гиперандрогенизмом сохранялись на значениях, достоверно превышающих показатели в группах сравнения и контроля вне зависимости от применения ГКС ($p < 0,05$) (табл. 2).

Секреция 17-ОНР у женщин II группы демонстрировала прогрессивное повышение уровней гормона с 5-й

по 32-ю нед. гестации. У пациенток, принимавших ГКС, значения 17-ОНР прогрессивно снижались начиная с 13-й нед. беременности. В группах сравнения и контроля динамика секреции 17-ОНР была сопоставима с таковой у пациенток II группы при достоверно более низких значениях ($p < 0,05$).

У пациенток с ГА исходные концентрации DHEA-S сохранялись на значимо повышенных уровнях по сравнению с женщинами III и IV групп ($p < 0,05$) вплоть до 15–18 нед. гестации. Во второй половине беременности значения гормона снижались во всех трех группах женщин с угрозой СВ в I триместре и у пациенток с гиперандрогенизмом становились сопоставимыми с показателями группы контроля. У пациенток, принимавших ГКС, значения DHEA-S продолжали прогрессивно снижаться, демонстрируя в сроки 25–32 нед. достоверные отличия от всех групп исследования (табл. 2).

Анализ результатов микробиологического исследования вагинального содержимого выявил ряд отличий между группами с угрозой СВ и контролем (табл. 3).

Рост лактобактерий преобладал у женщин контрольной группы и встречался достоверно чаще по сравнению с пациентками I и II групп, имевшими гиперандрогенизм, при этом доля женщин с ростом лактобактерий в III группе от контроля не отличалась. Рост таких представителей условно-патогенной микрофлоры, включая *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, грибы рода *Candida* и *Gardnerella vaginalis*, чаще обнаруживался у женщин, получавших ГКС (I группа). Значимые отличия были получены по распространенности роста кишечной палочки в I группе и группе контроля (табл. 3).

В целом нарушения вагинального микробиоценоза довольно часто встречались в исследуемой популяции, тем не менее мы выявили отличия в распространенности тех или иных нарушений у женщин разных групп (табл. 4).

Нормоценоз достоверно чаще наблюдался у здоровых женщин по сравнению с пациентками с угрожающим выкидышем, БВ и кандидозный вульвовагинит (КВВ) – у пациенток с ГА. Неспецифический вагинит, напротив, преобладал у женщин III группы, АВ был слишком редким явлением, чтобы получить достоверные данные при сравнительном анализе. Следует также отметить, что наихудшие показатели отмечались в группе женщин, принимавших ГКС: достоверно меньшая доля нормоценоза по сравнению со всеми группами; достоверное преобладание БВ по сравнению с III и IV группами.

Оценка течения беременности во II–III триместрах и ее исходов показала следующие результаты. У женщин с ГА в отличие от женщин III и IV групп наблюдалась истмико-цервикальная недостаточность, частота развития которой не отличалась в зависимости от использования ГКС и составила 6 (18,7%) случаев в I группе и 4 (14,2%) во II группе. Презклампися была диагностирована у 2 женщин – одна из них принимала ГКС (I группа), у другой угрожающий СВ в I триместре не был связан с симптомами ГА (III группа). Синдром задержки роста плода (СЗРП) наблюдался у 3 пациенток – все они имели ГА, 2 из них принимали ГКС.

● **Таблица 2.** Динамика концентраций гормонов у участниц исследования
 ● **Table 2.** Changes in hormone levels in the study participants

Показатель/группа	5–8 нед.	9–12 нед.	13–18 нед.	19–24 нед.	25–32 нед.
Тестостерон, нмоль/л					
I группа	4,1 ± 0,8**^	4,0 ± 0,3**^	3,5 ± 0,3**^	3,4 ± 0,5**^	3,0 ± 0,4**^
II группа	4,0 ± 0,6^^#	3,5 ± 0,5^^#	3,2 ± 0,7^^#	4,2 ± 0,4^^#	4,8 ± 0,6^^#
III группа	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,4	2,2 ± 0,5	2,0 ± 0,2
IV группа	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,4
17-ОНР, нмоль/л					
I группа	4,6 ± 0,4**^	4,1 ± 0,3**^	3,2 ± 0,5*	2,3 ± 0,7*	2,2 ± 0,4*
II группа	4,8 ± 0,5^^#	5,8 ± 0,4^^#	6,2 ± 0,3^^#	6,8 ± 0,2^^#	7,7 ± 0,4^^#
III группа	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,4	3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,4
IV группа	2,6 ± 0,2	1,9 ± 0,5	2,1 ± 0,2	3,2 ± 0,4	3,8 ± 0,2
DHEA-S, нмоль/л					
I группа	12,7 ± 0,7**^	10,5 ± 0,4**^	9,1 ± 0,4**^	4,3 ± 0,2**	0,3 ± 0,2***^
II группа	12,9 ± 0,7^^#	10,1 ± 0,3^^#	8,4 ± 0,5^^#	4,5 ± 0,3^^	4,1 ± 0,3
III группа	6,2 ± 0,6	5,6 ± 0,6	3,7 ± 0,3	1,7 ± 0,4	2,8 ± 0,2
IV группа	5,9 ± 0,4	5,5 ± 0,5	5,1 ± 0,3	4,0 ± 0,3	3,8 ± 0,3

Примечание. I группа – женщины с ГА и угрозой СВ в I триместре беременности, принимающие ГКС.

II группа – женщины с ГА и угрозой СВ (без применения ГКС).

III группа – женщины с угрозой СВ (без симптомов ГА).

IV группа – женщины с нормальным течением I триместра беременности.

Межгрупповые отличия при $p < 0,05$:

* I vs II. ** I vs III. ^ I vs IV. ^^ II vs III. # II vs IV.

● **Таблица 3.** Результаты культурального исследования
 ● **Table 3.** Results of the cultural study

	Группа I (n = 32)	Группа II (n = 28)	Группа III (n = 30)	Группа IV (n = 30)
Lactobacillus spp.	21 (65,6%) ($p1-4 < 0,05$)	18 (64,3%) ($p2-4 < 0,05$)	25 (83,3%)	28 (93,3%)
Staphylococcus epidermidis	19 (59,3%)	16 (57%)	16 (53%)	14 (46,6%)
Esherichia coli	18 (56,2%) ($p1-4 < 0,05$)	12 (42,8%)	13 (43,3%)	10 (33,3%)
Enterococcus faecalis	18 (56%)	13 (46,4%)	12 (40%)	10 (33,3%)
Streptococcus agalactiae	8 (25%)	3 (10,7%)	4 (13,3%)	2 (6,6%)
Staphylococcus aureus	4 (12,5%)	1 (3,5%)	2 (6,6%)	-
Candida spp.	15 (46,8%)	16 (57%)	3 (10%)	5 (16,6%)
Gardnerella vaginalis	8 (25%)	6 (21,4%)	3 (10%)	4 (13,3%)

Примечание. I группа – женщины с ГА и угрозой СВ в I триместре беременности, принимающие ГКС.

II группа – женщины с ГА и угрозой СВ (без применения ГКС).

III группа – женщины с угрозой СВ (без симптомов гиперандрогенизма).

IV группа – женщины с нормальным течением I триместра беременности.

● **Таблица 4.** Клинические заключения о микробиоценозе и состоянии слизистой оболочки влагалища
 ● **Table 4.** Clinical conclusions on the microbiocenosis and the vaginal mucosa condition

Состояние микробиоценоза	I группа (n = 32)	II группа (n = 28)	III группа (n = 30)	IV группа (n = 30)
Нормоценоз	2 (6,25%)***^	6 (21,4%)#	7 (23,3%)##	11 (36,7%)
Бактериальный вагиноз	10 (31,25%)***^	8 (28,6%)#	5 (16,6%)	4 (13,3%)
Аэробный вагинит	2 (6,25%)	-	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Неспецифический вагинит	6 (18,75%)***^	1 (3,6%)^^#	15 (50%)##	9 (30%)
Кандидозный вульвовагинит	12 (37,5%)***^	13 (46,4%)^^#	1 (3,3%)	5 (16,6%)

Примечание. I группа – женщины с ГА и угрозой СВ в I триместре беременности, принимающие ГКС.

II группа – женщины с ГА и угрозой СВ (без применения ГКС).

III группа – женщины с угрозой СВ (без симптомов гиперандрогенизма).

IV группа – женщины с нормальным течением I триместра беременности.

Межгрупповые отличия при $p < 0,05$ (критерий χ^2):

* I vs II. ** I vs III. ^ I vs IV. ^^ II vs III. # II vs IV. ## III vs IV.

Преждевременные роды отмечались в I группе у 3 (9,3%), во II группе – у 2 (7,1%), в III группе – у 2 (6,6%), в IV группе – у 1 (3,3%) пациентки.

Женщины с ГА, принимавшие ГКС, наиболее часто подвергались оперативному родоразрешению – кесарево сечение было выполнено у 11 (34,4%) пациенток, из них 8 по экстренным показаниям: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у беременной с преэклампсией – 1, острая внутриутробная гипоксия плода на фоне СЗРП – 2, слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, – 5. У женщин с ГА, не получавших ГКС (II группа), было выполнено 9 (32,1%) операций кесарева сечения, из них 6 по экстренным показаниям: острая внутриутробная гипоксия плода на фоне СЗРП – 1, слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, – 5. Родоразрешение путем операции кесарева сечения было проведено у 9 (29,9%) пациенток III группы, в 5 случаях по экстренным показаниям: преэклампсия – 1, острая внутриутробная гипоксия плода – 1, слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, – 3. У женщин с нормальным течением первого триместра беременности (IV группа) кесарево сечение выполнялось в 6 (19,9%) наблюдениях, по экстренным показаниям – 5: острая внутриутробная гипоксия плода – 1, выпадение петель пуповины – 1, слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, – 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на актуальность исследований эндокринно-гомеостаза у беременных женщин, эта область остается недостаточно изученной. Очевидно, что каждый триместр беременности отличается своими гормональными константами, и это относится ко всем стероидным гормонам, продуцируемым плацентой и эндокринными железами матери и плода.

Отслеживая динамику уровней тестостерона в крови, мы не обнаружили существенных изменений данного показателя на протяжении всего периода наблюдения. По данным авторов, выполнявших измерения тестостерона в слюне, уровни гормона повышаются к концу гестации, после 36 нед. беременности [17]. В нашем исследовании заключительное измерение уровней тестостерона проводилось до 32 нед. беременности, и динамика секреции гормона в эти сроки в целом совпадает с опубликованными в литературе данными. Исключение касается группы пациенток, получавших ГКС, у которых уровни тестостерона имели тенденцию к снижению к 32 нед. беременности.

Продемонстрированная в нашем исследовании редукция концентрации 17-ОНП в прямой зависимости от гестационного возраста характерна для нормального течения первой половины беременности [18]. Во второй половине физиологической беременности синтез 17-ОНП прогрессивно увеличивается, что также наблюдалось у здоровых женщин группы контроля. Однако

у пациенток с угрожающим СВ во II и III группах концентрация 17-ОНП в первой половине беременности не снижалась, что, вероятно, отражает компенсаторную реакцию плацентарного биосинтеза, направленную на сохранение беременности.

Концентрации DHEA-S снижаются начиная со II триместра физиологической беременности, что было отмечено и в нашем исследовании [19]. Аналогичная тенденция прослеживалась и в группах женщин с угрожающим выкидышем в I триместре беременности, однако величина редукции концентрации гормона в группах исследования была выше, чем в контроле. Особенно резкое снижение наблюдалось у пациенток, получавших ГКС: к концу периода наблюдения уровень DHEA-S у этих женщин упал до минимальных величин, достоверно более низких по сравнению с пациентками других групп.

Второй частью нашего исследования была оценка микробиоценоза влагалища в исследуемых группах женщин. В группах с угрозой прерывания беременности нами был выявлен рост патогенной микрофлоры. В других исследованиях участия инфекционного фактора в патогенезе неразвивающейся беременности было продемонстрировано, что у 60% пациенток воспалительный процесс в эндометрии обусловлен смешанной бактериальной инфекцией, идентичной по видовому составу микрофлоре цервикального канала и влагалища². Это свидетельствует о важной роли фактора вагинальной инфекции в генезе прерывания беременности. У женщин I группы мы достоверно чаще отмечали рост патогенной флоры, что можно объяснить иммуносупрессией, связанной с приемом глюкокортикоидов.

Вместе с тем обращала на себя внимание большая распространенность дефицита лактобактерий у больных с ГА по сравнению с женщинами, имеющими нормальный гормональный профиль. Взаимосвязь микробиоты и эндокринного статуса является предметом активного интереса в течение последних лет. Авторы исследований на животных моделях делают предположение об участии нарушений микробиома кишечника в патогенезе СПКЯ [20]. В клинических исследованиях было показано, что вагинальный микробиом больных СПКЯ может существенно отличаться от такового у здоровых женщин, демонстрируя уменьшение присутствия лактобактерий и рост колоний условно-патогенных микроорганизмов [21].

Еще одна важная деталь, обнаруженная в нашем исследовании, касалась женщин I группы, принимавших ГКС. Состояние микробиоценоза влагалища в данной группе было значимо хуже, чем у других пациенток, у них достоверно чаще наблюдался БВ и редко определялась нормальная микрофлора влагалища. Эффекты приема системных ГКС на вагинальный эпителий исследовались мало, но в единичных работах была показана закономерная способность ГКС подавлять воспалительный иммунный ответ слизистых оболочек на этапе продукции

² Семенцова Н.А. Клинико-морфологические аспекты ранних репродуктивных потерь: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.01. М., 2013. 24 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01005531397>.

интерлейкинов IL-6 и IL-8 [22]. Это может объяснить повышенную распространенность и отсутствие развития симптомных вагинитов и длительную персистенцию аномального биоценоза.

Дисбиоз влагалища сам по себе может стать причиной осложненного течения I триместра беременности. Но и в случае преодоления угрозы прерывания беременности инфекция урогенитального тракта отражается на последующем течении беременности, повышая риск развития плацентарной недостаточности путем формирования эндотелиальной дисфункции и иммунопатологических реакций в плаценте [23]. Прерывание беременности во II триместре обычно связано с инфекцией и истмикоцервикальной недостаточностью, реже – тромбофилическими нарушениями, которые вновь приобретают роль ведущего фактора осложненного течения беременности в III триместре, обуславливая отслойку плаценты, задержку роста плода, преэклампсию и др. [24].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что у женщин с ГА повышен риск неблагоприятных исходов беременности. Но это еще не означает причинно-следственной взаимосвязи между избытком андрогенов и гестационными осложнениями. Анализ литературных данных позволяет утверждать, что риск невынашивания беременности у женщин с СПКЯ обусловлен метаболическими аномалиями, связанными с инсулинорезистентностью, но не гиперандрогенизмом [25–27]. При этом назначение ГКС не только неоправданно, но и потенциально вредно ввиду их множественного действия на материнский организм и развитие плода.

Применение ГКС фактически моделирует в организме беременной женщины гормональное состояние стресса, которое отражается на развитии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у плода, особенно женского пола [28]. В эксперименте внутриутробное воздействие дексаметазона нарушало развитие плаценты и программировало болезни в постнатальном периоде жизни [29]. Причем, связываясь с различными изоформами своих рецепторов, ГКС регулируют транскрипцию генов и клеточные сигналы, по-разному проявляя эффекты у потомства женского и мужского пола. Большинство генов down-регулируется под действием дексаметазона в плаценте плодов женского пола,

в то время как в плаценте плодов мужского пола происходит активация генов, отвечающих за воспалительный ответ [30]. В итоге потомство женского пола, испытавшее внутриутробное действие ГКС эндогенного (стресс) или экзогенного (прием лекарственных препаратов) происхождения, оказывается более уязвимым с точки зрения психологических нарушений (страх, тревога), а у мужского потомства чаще развиваются заболевания, косвенно ассоциированные с воспалением, в т. ч. сосудистые нарушения [31].

В материнском организме одним из возможных последствий применения ГКС могут стать изменения вагинального биоценоза, опасные в связи с риском развития инфекций нижних отделов половых путей. Наши данные подтверждают это предположение: у пациенток, принимавших ГКС, нормоценоз влагалища наблюдался достоверно реже по сравнению с женщинами во II и III группах, а также в группе контроля (табл. 3).

ВЫВОДЫ

Перечисленные негативные эффекты применения ГКС во время беременности могли бы быть оправданы в случае их положительного влияния на эндокринный статус и связанного с этим снижения риска неблагоприятных исходов беременности. Но прием ГКС, изменяя характеристики секреции гормонов, нарушает ее физиологическую динамику и при этом не улучшает исходов беременности. Следовательно, ГКС не должны использоваться с целью терапии угрожающего самопроизвольного выкидыша и профилактики гестационных осложнений у женщин с гиперандрогенизмом. Феномен повышенной продукции андрогенов и его возможное влияние на течение беременности нуждается в дополнительном изучении и поиске иных путей предотвращения его нежелательных последствий. Будущие исследования могут также быть направлены на уточнение взаимосвязей нарушенного гормонального гомеостаза и изменений микробиома, играющих доказанно значимую роль в реализации ранних и поздних акушерских осложнений.



Поступила / Received 01.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2022

Принята в печать / Accepted 21.02.2022

Список литературы / References

- Олина А.А., Садыкова Г.К. Есть ли влияние невынашивания беременности на демографическую ситуацию? *Фарматека*. 2019;26(6):26–30. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.6.26-30>.
Olina A.A., Sadykova G.K. Is there any effect of miscarriage on the demographic situation? *Farmateka*. 2019;26(6):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.6.26-30>.
- Манухин И.Б., Семенов Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. *Медицинский совет*. 2018;(7):46–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-46-49>.
Manukhin, I.B., Sementsova N.A., Mitrofanova Yu.Yu., Livshits L.Yu. Chronic endometritis and habitual miscarriage. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(7):46–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-46-49>.
- Михалевич С.И., Гришкевич А.Н., Марковская Т.В., Гракович Л.Г. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. *Медицинские новости*. 2012;(2):12–18. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=261>.
- Mihalевич S.I., Hryshkevich A.N., Markovskaya T.V., Grakovich L.G. Habitual miscarriage of pregnancy: social problem, medical decisions. *Meditsinskie Novosti*. 2012;(2):12–18. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=261>.
- Santos T.D.S., Ieque A.L., de Carvalho H.C., Sell A.M., Lonardon M.V.C., Demarchi I.G. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2017;123:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.007>.
- Musilova I., Andrys C., Drahosova M., Soucek O., Pliskova L., Jacobsson B., Kacerovsky M. Cervical fluid interleukin 6 and intra-amniotic complications of preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(7):827–836. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297792>.
- Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>.

7. Lawn J.E., Blencowe H., Waiswa P., Amouzou A., Mathers C., Hogan D. et al; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group; Lancet Stillbirth Epidemiology Investigator Group. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016;387(10018):587–603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00837-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5).
8. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;(3):58. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00058>.
9. Kumar S., Gordon G.H., Abbott D.H., Mishra J.S. Androgens in maternal vascular and placental function: implications for preeclampsia pathogenesis. *Reproduction*. 2018;156(5):R155–R167. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0278>.
10. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
11. McGoldrick E., Stewart F., Parker R., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>.
12. Duong H.T., Piotrowska-Tomalá K.K., Acosta T.J., Bah M.M., Sinderewicz E., Majewska M. et al. Effects of cortisol on pregnancy rate and corpus luteum function in heifers: an in vivo study. *J Reprod Dev*. 2012;58(2):223–230. <https://doi.org/10.1262/jrd.11-122t>.
13. Jain D. Fertility and pregnancy outcome in a woman with classic congenital adrenal hyperplasia. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013201298. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201298>.
14. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):8–19. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94427>. Melnichenko G.A., Troshina E.A., Molashenko N.V., Sazonova A.I., Uzhogova Z.A. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):8–19. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94427>.
15. Heland S., Hewitt J.K., McGillivray G., Walker S.P. Preventing female virilisation in congenital adrenal hyperplasia: The controversial role of antenatal dexamethasone. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56(3):225–232. <https://doi.org/10.1111/ajo.12423>.
16. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L.S., Conway G.S., Merke D.P. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043–4088. <https://doi.org/10.1210/nc.2018-01865>.
17. Voegtline K.M., Costigan K.A., DiPietro J.A. Maternal salivary testosterone in pregnancy and fetal neurodevelopment. *Dev Psychobiol*. 2017;59(7):822–831. <https://doi.org/10.1002/dev.21550>.
18. Toriola A.T., Väärasmäki M., Lehtinen M., Zeleniuch-Jacquotte A., Lundin E., Rodgers K.-G. et al. Determinants of Maternal Sex Steroids During the First Half of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):1029–1036. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182342b7f>.
19. Makieva S., Saunders Ph.T.K., Norman J.E. Androgens in pregnancy: roles in parturition. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):542–559. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu008>.
20. Torres P.J., Ho B.S., Arroyo P., Sau L., Chen A., Kelley S.T., Thackray V.G. Exposure to a Healthy Gut Microbiome Protects Against Reproductive and Metabolic Dysregulation in a PCOS Mouse Model. *Endocrinology*. 2019;160(5):1193–1204. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00050>.
21. Lu C., Wang H., Yang J., Zhang X., Chen Y., Feng R., Qian Y. Changes in Vaginal Microbiome Diversity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:755741. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.755741>.
22. Jakab Á., Mogavero S., Förster T.M., Pekmezovic M., Jablonowski N., Dombrádi V. et al. Effects of the glucocorticoid betamethasone on the interaction of *Candida albicans* with human epithelial cells. *Microbiology (Reading)*. 2016;162(12):2116–2125. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000383>.
23. Макаров И.О., Шеголов А.И., Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. Современные представления о клинико-патогенетических особенностях плацентарной недостаточности инфекционного генеза. *Врач-аспирант*. 2012;54(3):466–472. Режим доступа: <https://www.sbook.ru/vrasp/index.htm>. Makarov I.O., Shchegolev A.I., Voevodin S.M., Shemanaeva T.V. Modern concepts of clinical and pathogenic features of placental insufficiency of infectious genesis. *Postgraduate Doctor*. 2012;54(3):466–472. (In Russ.) Available at: <https://www.sbook.ru/vrasp/index.htm>.
24. Николаева Ю.А., Кашеева Т.К., Баранов В.С. Значение маркерных сывороточных белков для прогноза патологии течения беременности и состояния новорожденного. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(3):94–103. <https://doi.org/10.17816/IOWD61394-103>. Nikolaeva YA., Kascheeva T.K., Baranov V.S. The role of biochemical maternal serum markers in prognosis of obstetrical complications. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(3):94–103. <https://doi.org/10.17816/IOWD61394-103>.
25. Sawada M., Masuyama H., Hayata K., Kamada Y., Nakamura K., Hiramatsu Y. Pregnancy complications and glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 2015;62:1017–1023. <https://doi.org/10.1507/endocrj.E15-0364>.
26. Zhang D., Yang X., Li J., Yu J., Wu X. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Clin Endocrinol*. 2019;91:440–448. <https://doi.org/10.1111/cen.14050>.
27. Sun Y.F., Zhang J., Xu Y.M., Cao Z.Y., Wang Y.Z., Hao G.M., Gao B.L. High BMI and Insulin Resistance Are Risk Factors for Spontaneous Abortion in Patients with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Assisted Reproductive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:592495. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.592495>.
28. Carpenter T., Grecian S.M., Reynolds R.M. Sex differences in early-life programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans suggest increased vulnerability in females: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(2):244–255. <https://doi.org/10.1017/S204017441600074X>.
29. Cuffe J.S.M., Saif Z., Perkins A.V., Moritz K.M., Clifton V.L. Dexamethasone and sex regulate placental glucocorticoid receptor isoforms in mice. *J Endocrinol*. 2017;234(2):89–100. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0171>.
30. Lee J.Y., Yun H.J., Kim C.Y., Cho Y.W., Lee Y., Kim M.H. Prenatal exposure to dexamethasone in the mouse induces sex-specific differences in placental gene expression. *Dev Growth Differ*. 2017;59(6):515–525. <https://doi.org/10.1111/dgd.12376>.
31. Sandman C.A., Glynn L.M., Davis E.P. Is there a viability-vulnerability tradeoff? Sex differences in fetal programming. *J Psychosom Res*. 2013;75(4):327–335. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.07.009>.

Информация об авторах:

Амирасланова Минаханум Малик-кызы, врач-ординатор, Университетская клиническая больница №2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; amiraslanova_m_m@staff.sechenov.ru

Землина Наталья Сергеевна, врач акушер-гинеколог, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; ms.smith.ivk@gmail.com

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, советник директора, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ms.smith.ivk@gmail.com

Information about the authors:

Minakhanum M. Amiraslanova, Resident of the University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; amiraslanova_m_m@staff.sechenov.ru

Natalia S. Zemlina, Obstetrician-Gynecologist, Senior Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com

Irina V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com