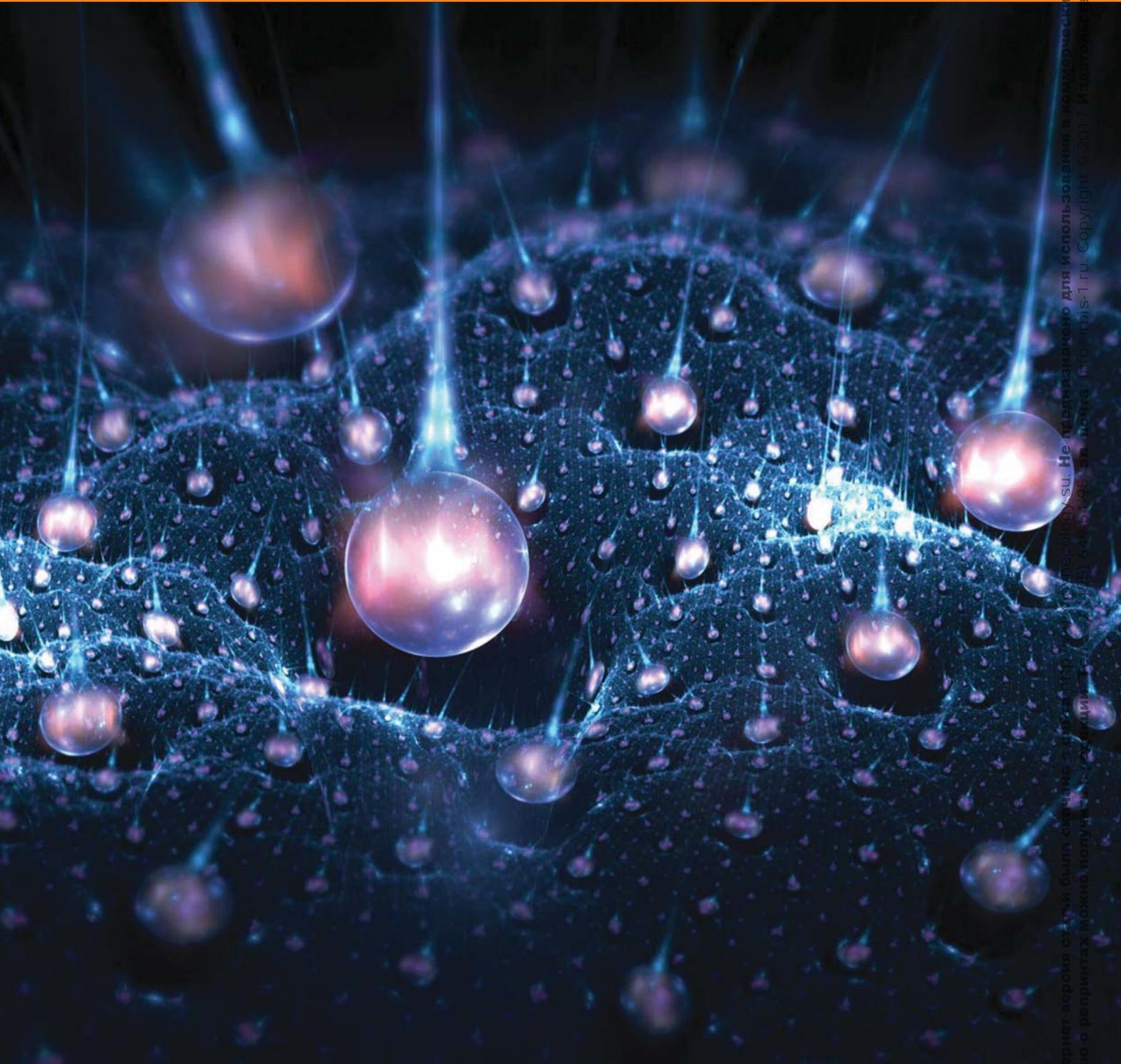


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 1

www.gynecology.su

ЭНДОКРИННАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Рымашевский А.Н.¹, Туманян С.С.¹, Франциянц Е.М.², Туманян С.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России

Резюме

Цель – изучить состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уровня лептина и функции почек у женщин с преэклампсией (ПЭ) и алиментарным ожирением (АО). **Материалы и методы.** Исследовали уровни ренина, ангиотензина II, альдостерона, лептина, инсулина, кортизола, β 2-микрोगлобулина, скорость клубочковой фильтрации. **Результаты.** Выявлено, что РААС, наряду с системным воспалительным ответом, является ключевым фактором в развитии преэклампсии и ее прогрессировании. Повышение уровня лептина оказывает прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек. **Выводы.** Запуск компонентов РААС способствует обострению воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции у женщин с ПЭ и АО. Повышенные концентрации лептина у женщин с АО и ПЭ оказывают прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек.

Ключевые слова

Преэклампсия, ожирение, лептин, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, почки.

Статья поступила: 13.12.2016 г.; в доработанном виде: 23.01.2017 г.; принята к печати: 24.03.2017 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

Рымашевский А.Н., Туманян С.С., Франциянц Е.М., Туманян С.В. Эндокринная дисфункция у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11 (1): 14-18. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.014-018.

ENDOCRINE DYSFUNCTION IN WOMEN WITH PRE-ECLAMPSIA AND ALIMENTARY OBESITY

Rymashevskii A.N.¹, Tumanyan S.S.¹, Frantsiyants E.M.², Tumanyan S.V.²

¹ Rostov state medical University

² Rostov scientific research oncological Institute

Summary

The aim was to study the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), the level of leptin and kidney function in women with pre-eclampsia (PE) and alimentary obesity (AO). **Materials and methods.** The levels of renin, angiotensin II, aldosterone, leptin, insulin, cortisol, β 2-microglobulin, glomerular filtration rate were measured. **Results.** We show that RAAS, along with a systemic inflammatory response, is a key factor in the development of pre-eclampsia and its progression. The increasing level of leptin has a direct damaging effect on the tubular system of the kidneys. **Conclusions.** Stimulating the RAAS aggravates the inflammatory response and endothelial dysfunction in women with PE and AO. Elevated concentrations of leptin in these women have a direct damaging impact on the kidney tubules.

Key words*Pre-eclampsia, obesity, leptin, renin-angiotensin-aldosterone system, kidneys.***Received:** 13.12.2016; **in the revised form:** 23.01.2017; **accepted:** 24.03.2017.**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 citationRymashevskii A.N., Tumanyan S.S., Frantsiyants E.M., Tumanyan S.V. Endocrine dysfunction in women with pre-eclampsia and alimentary obesity. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017; 11 (1): 14-18 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.014-018.**Corresponding author**

Address: per. Nakhichevanskii, d. 29, Rostov-na-Donu, Russia, 344022.

E-mail: Sst89@mail.ru (Tumanyan S.S.).**Введение**

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой осложнение, затрагивающее до 2-5% всех беременностей и являющееся одной из основных причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности [1]. В то же время распространенность алиментарного ожирения (АО) среди женщин репродуктивного возраста и беременных составляет от 1,8 до 25,3% в разных странах, способствуя повышенному риску развития ПЭ. Это обусловлено тем, что немаловажную роль в развитии и исходах ПЭ оказывают гормоны жировой ткани. Так, у женщин с ПЭ увеличивается секреция лептина в плаценте по сравнению со здоровыми беременными. Кроме того, в большинстве проведенных исследований было показано, что уровень циркулирующего лептина при ПЭ повышается еще до клинической манифестации [2,3]. Установлено, что увеличение концентрации лептина на каждые 10 нг/мл повышает риск развития ПЭ на 30% [2,3]. Следует также отметить, что при ПЭ происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), содействующая снижению реабсорбции Na и воды в организме, вазоспазму и гиповолемии, снижению функциональной способности почек [4]. Поэтому изучение жирового обмена, РААС и функциональной активности почек у беременных женщин с ПЭ и АО представляет значительный интерес.

Цель исследования – изучить состояние РААС, лептина и функциональной способности почек у женщин с ПЭ и АО.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное исследование 68 беременных. Первую группу составили 33 женщины с нормально протекающей беременностью. Вторую группу составили 35 женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО. Средний возраст пациенток в обеих группах составил 28,5±1,6 лет. Рандомизацию проводили с помощью таблицы случайных чисел, сгенери-

рованной в программе «Statistica 6.0» (Statsoft Inc, США). Критериями включения женщин во вторую группу были: формирование ПЭ во второй половине беременности, отсутствие в анамнезе органических поражений сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек. Тяжесть преэклампсии оценивали по шкале Goeke в модификации Г.М. Савельевой. Контрольную группу составили 18 небеременных женщин в возрасте 26,4±1,4 лет.

Исследовали содержание гормонов РААС – ренина, ангиотензина II, альдостерона, гормонов, участвующих в липидном обмене – лептина, инсулина. В качестве оценки неспецифической адаптационной реакции женщин на формирование ПЭ изучен стресс-гормон – кортизол. Формирование системного воспалительного ответа оценивали с помощью β2-микроглобулина в плазме крови. У всех исследуемых определялась экскреция ангиотензина II, альдостерона и кортизола. Функциональная активность почек оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и тубулярной функции почек – β2-микроглобулину мочи. В качестве оценки избыточной массы тела использовали индекс массы тела (ИМТ), отношение объема талии к объему бедра (ОТ/ОБ), объем жировой ткани (ОЖТ), массу безжировой ткани (МБТ).

Всем женщинам забор крови для биохимических исследований производили утром натощак в сухие пробирки BD Vacutainer (Becton Dickinson International, США). ИМТ оценивали по индексу Кетле. Содержание гормонов в плазме крови и моче определяли стандартными наборами для иммуноферментного анализа: ренин, лептин, инсулин (DRG, Германия), альдостерон (DBC, Германия), ангиотензин (DRG, Германия), β2-микроглобулина мочи (Orgentec, Германия). Кортизол определяли радиоиммунным методом (Immunotech, Чехия).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программ «Excel 2013» (Microsoft, США) и «Statistica 6.0» (Statsoft Inc, США). Для оценки межгрупповых различий использовали

t-критерий Стьюдента, результаты считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у женщин с нормой беременности отмечалось увеличение содержания лептина в крови по сравнению с небеременными на 114,6% ($P < 0,05$), подтверждая существенную роль лептина в поддержании материнского энергетического метаболизма во время беременности. При этом содержание инсулина и кортизола также повышалось на 36,8 и 48,2% соответственно ($P < 0,05$). Указанные изменения, вероятно, следует рассматривать в контексте компенсаторно-приспособительных реакций женщин во время беременности, направленных на поддержание нормального обмена веществ и метаболизма плода. Исследование концентрации гормонов РААС у этой группы женщин показало повышение уровня ренина, альдостерона и ангиотензина II на 24,3; 23 и 153% соответственно ($P < 0,05$). Выявленную активность РААС, по-видимому, надлежит анализировать, как способность данной системы сбалансированно противодействовать натрийуретическому эффекту прогестерона и приводить к физиологической гиперволемии. На этом фоне уровень $\beta 2$ -микроглобулина в крови хотя и увеличивался на 14,5%, но настоящее повышение не носило достоверного характера и указывало на отсутствие формирования системного воспалительного ответа у этой категории женщин. Значения исследуемых параметров представлены в таблице 2.

Исследование функциональной активности почек показало, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была несколько повышена, но соответствовала физиологической беременности. Концентрация $\beta 2$ -микроглобулина в моче колебалась незначительно и не носила достоверного характера, составляя в среднем 33,3%. На этом фоне экскреция гормонов почками также не претерпевала существенных изменений. Так, уровень кортизола и альдостерона в моче коррелировал с их уровнем в крови и не превышал средних значений. Продукция с мочой ангиотензина II, как основного вазоконстрикторного гормона у небеременных женщин, по нашим данным, составляла $312,5 \pm 14,3$, а у женщин с физиологически протекающей беременностью его концентрация увеличивалась на 10,6%. Однако данные изменения не носили достоверного характера, указывая на отсутствие вазоконстрикции у женщин с нормобеременностью. Следует также отметить, что в доступной нам литературе данных о содержании концентрации ангиотензина II в моче у здоровых женщин и у женщин с нормобеременностью мы не нашли.

Результаты исследований в группе женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО выявили существенные изменения изучаемых показателей. Так, индекс массы тела соответствовал ожирению II-III степени [5], остальные показатели соответствовали этой степени ожирения и имели статистически значимые значения, результаты которых представлены в таблице 1.

На этом фоне обнаружено значительное увеличение концентрации лептина в крови на 159% ($P < 0,05$)

по сравнению с группой женщин с нормально протекающей беременностью. Следует также отметить, что у женщин с АО, беременность которых осложнилась ПЭ, скорее всего увеличивается не только концентрация, но и формируется качественной иной профиль лептина, не способный обеспечивать нормальный метаболизм и обменные процессы у плода, что подтверждено в работе Misra V.K. и соавт. [6]. Состояние РААС характеризовалось значительным повышением в крови уровня ренина, и, как следствие, концентрации ангиотензина II на 41,4 и 86,9% ($P < 0,05$). Указанные изменения, активно влияя на прекапиллярные артериолы, способствовали существенному снижению клубочковой фильтрации, способствуя тем самым избыточной потере ионов Na^{2+} . При этом уровень альдостерона также значимо возрастал на 33,5% ($P < 0,05$), способствуя задержке воды в тканях у этой группы беременных. Это скорее всего и приводило к нарушению фильтрационной функции почек у этой группы женщин. Таким образом, зафиксировано снижение СКФ на 44,9% ($P < 0,05$), которое сопровождалось как выраженным повышением $\beta 2$ -микроглобулина в крови 170,7 ($P < 0,05$), так и резким увеличением экскреции его с мочой 190,8% ($P < 0,05$). Выявленные нарушения свидетельствовали о сочетанном влиянии РААС, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции на нарушение тубулярной функции почек.

На этом фоне отмечено существенное повышение содержания инсулина на 88% ($P < 0,05$), что обусловило возникновение инсулинрезистентности у этой категории женщин. Указанные изменения происходили в ответ на увеличение концентрации кортизола, составляющей 36,5% ($P < 0,05$) и обеспечивающей контринсулярный эффект с формированием стресс-реакции. Уровень кортизола, альдостерона и ангиотензина II в моче коррелировал с уровнем их в крови и составлял 66,2; 78,1 и 71,8% ($P < 0,05$) соответственно.

Анализ полученных результатов показал, что увеличение уровня ренина является ключевым фактором активации системы РААС в группе женщин с ПЭ и АО по сравнению с группой с нормально протекающей беременностью. Также следует отметить, что отмеченный рост концентрации ренина происходит в ответ на развитие системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, имеющей место при ПЭ, на фоне снижения СКФ и тубулярной функции почек. При этом запуск каскада системы РААС и повышение уровня АГ II, способствуя генерализованному вазоспазму, приводит как к последующему прогрессирующему почечной дисфункции, так и к развитию инсулинорезистентности за счет прямого воздействия АГ II на β -клетки поджелудочной железы у этой группы женщин. Специфически блокируя секрецию инсулина и взаимодействуя с рецепторами АГ I, АГ II активирует также и процессы окислительного стресса [4,7]. На этом фоне происходит формирование вторичного гиперальдостеронизма, который приводит не только к снижению объема ОЦК и выходу жидкости в экстрацеллюлярное пространство, но и к прогрессирующему ожирению [8,9]. В свою очередь, выявленное повышение концентрации лептина способствует дисфункции тубулярного аппарата почек. Это также подтверждено

Показатель	Контрольная группа	Группа 1 (нормальная беременность)	Группа 2 (ПЭ с АО)
ИМТ (кг/м ²)	24,2±0,8	25,9±1,1	39,6±1,2*
ОТ/ОБ (см)	0,65±0,01	0,77±0,02*	0,89±0,01*
ОЖТ (л)	13,2±2,1	15,7±2,4	45,6±2,7*
ОЖТ (кг)	11,2±1,7	14,5±1,9	42,1±2,3*
МБТ (кг)	43,2±1,3	55,5±1,5*	67,3±1,2*

Таблица 1. Антропометрические показатели у женщин с нормой беременности и преэклампсией средней степени тяжести, сопровождающейся алиментарным ожирением (M±m).

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедер; ОЖТ – объем общей жировой ткани; МБТ – масса безжировой ткани; ПЭ – преэклампсия; АО – алиментарное ожирение.

* Достоверно по отношению к контрольной группе (P<0,05); ** достоверно по отношению к норме беременности (P<0,05).

Table 1. Anthropometric indices in women with normal pregnancy and those with moderately severe pre-eclampsia accompanied with alimentary obesity (M±m).

Note. ИМТ – the body mass index; ОТ/ОБ – the waist/hip ratio; ОЖТ – the total volume of adipose tissue; OSHT is the volume of total adipose tissue; МБТ – the lean tissue mass; PE – pre-eclampsia; AO – essential obesity.

* Significantly different from the control group (P<0.05); ** Significantly different from normal pregnancy (P<0.05).

Показатель	Контрольная группа	Группа 1 (нормальная беременность)	Группа 2 (ПЭ с АО)
АГ-II (пг/мл)	52±22,4	131,8±25,4*	246,4±26,9**
Альдостерон (пг/мл)	289,5±20,1	356,1±22,1*	475,4±25,7**
β2-МГ (мкг/мл)	2±0,3	2,3±0,2	6,2±0,4**
Лептин (нг/мл)	8,2±2,1	17,6±3,1*	45,7±3,5**
Инсулин (мкМЕ/мл)	12,5±1,4	17,1±1,3*	32,3±1,4**
Ренин (пг/мл)	25,1±1,5	31,2±1,6*	44,1±1,9**
Кортизол (нм/л)	390,2±23,4	578,4±27,7*	789,7±25,6**

Таблица 2. Гормональный профиль у женщин с нормой беременности и преэклампсией средней степени тяжести, сопровождающейся алиментарным ожирением (M±m).

Примечание. АГ-II – ангиотензин II плазмы крови; β2-МГ-β2 – микроглобулин мочи. ПЭ – преэклампсия; АО – алиментарное ожирение.

* Достоверно по отношению к контрольной группе (P<0,05); ** достоверно по отношению к норме беременности (P<0,05).

Table 2. The hormone profile in women with normal pregnancy and those with moderately severe pre-eclampsia accompanied with alimentary obesity (M±m)

Note. АГ-II – angiotensin II in the blood plasma; B2-MG-β2 – microglobulin in the urine; PE – pre-eclampsia; AO – essential obesity.

* Significantly different from the control group (P<0.05); ** Significantly different from normal pregnancy (P<0.05).

исследованиями ряда авторов, которые установили, что реализация эффектов лептина происходит за счет рецепторов, расположенных во внутренней зоне мозгового вещества, канальцах и собирательных трубочках [10,11]. Также экспериментально доказано, что экзогенное введение лептина приводит к формированию гломерулосклероза и развитию протеинурии [10,12], что подтверждается выявленным значительным повышением уровня β2-микроглобулина в крови и увеличением его экскреции с мочой. Следует также отметить, что установленное нами в ходе исследования повышение концентрации кортизола в крови и моче у этой категории женщин свидетельствовало не только о развитии состояния острого стресса, но и о формировании хронической формы стресс-ответа.

Заключение

Таким образом, РААС, наряду с реакцией системного воспалительного ответа при ПЭ и АО, играет одну из ключевых позиций как в развитии данных осложнений, так и в их дальнейшем прогрессировании. Последовательный запуск компонентов РААС, вероятнее всего, приводит к усугублению воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции у этой категории беременных, так как известно, что помимо самих почек, система РААС диффузно распространена во всех органах и тканях [10,11,12]. Повышенные концентрации лептина у женщин с АО и ПЭ оказывают прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек, способствуя усугублению почечной дисфункции и развитию гломерулосклероза.

Литература:

1. Охупкин М.Б., Серов В.Н., Лопухин В.О. Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром. Медицина неотложных состояний. 2007; 3 (10): 79-83.
2. Крапивина Н.А., Артымук Н.В., Тачкова О.А., Костин В.И., Ликстанов М.И. Динамика гормонального статуса женщин репродуктивного возраста с ожирением на фоне снижения массы тела. Фундаментальные исследования. 2004; 4: 70-71.
3. Петунина Н.А., Кузина И.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2013; 1: 3-8.
4. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома,

- сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция). Сахарный диабет. 2010; 3: 14-19.
5. Linné Y, Neovius M. Identification of women at risk of adverse weight development following pregnancy. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30 (8):1234-9.
 6. Misra V.K, Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy. *Obesity*. 2011; 192: 416-421.
 7. Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004; 47: 240-248.
 8. Ingelsson E., Pencina M.J., Tofler G.H., et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal

- changes in metabolic risk factors: the Framingham offspring study. *Circulation*. 2007; 116: 984-992.
9. Kraus D., Jäger J., Meier B. et al. Aldosterone Inhibits Uncoupling Protein-1, Induces Insulin Resistance, and Stimulates Proinflammatory Adipokines in Adipocytes. *Horm. Metab. Res*. 2005; 37: 455-459.
 10. Крячкова А.А., Савельева С.А., Галлямов М.Г., Шестакова М.В., Кутырина И.М. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ*. 2010; 1 (12): 34-38.
 11. Papafraqkaki D.K., George T. Obesity and renal disease: A possible role of leptin. *Hormones*. 2005; 4 (2): 90-95.
 12. Chdek J., Adamczak M., Nieszporek T. et al. Adipose Tissue as an Endocrine Organ-A Nephrologists Perspective. *Obesity and kidney*. Gunter Wolf. 2006; 151: 70-90.

References:

1. Okhapkin M.B., Serov V.N., Lopukhin V.O. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2007; 3 (10): 79-83.
2. Krapivina N.A., Artyuk N.V., Tachkova O.A., Kostin V.I., Likstanov M.I. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2004; 4: 70-71.
3. Petunina N.A., Kuzina I.A. *Ozhirenie i metabolizm*. 2013; 1: 3-8.
4. Shestakova M.V. *Sakharnyi diabet*. 2010; 3: 14-19.
5. Linné Y, Neovius M. Identification of women at risk of adverse weight development following pregnancy. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30 (8):1234-9.

6. Misra V.K, Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy. *Obesity*. 2011; 192: 416-421.
7. Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004; 47: 240-248.
8. Ingelsson E., Pencina M.J., Tofler G.H., et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham offspring study. *Circulation*. 2007; 116: 984-992.
9. Kraus D., Jäger J., Meier B. et al. Aldosterone

- Inhibits Uncoupling Protein-1, Induces Insulin Resistance, and Stimulates Proinflammatory Adipokines in Adipocytes. *Horm. Metab. Res*. 2005; 37: 455-459.
10. Kryachkova A.A., Savel'eva S.A., Gallyamov M.G., Shestakova M.V., Kutyryna I.M. Rol' ozhireniya v porazhenii pochek pri metabolicheskom sindrome. *Nefrologiya i dializ*. 2010; 1 (12): 34-38.
 11. Papafraqkaki D.K., George T. Obesity and renal disease: A possible role of leptin. *Hormones*. 2005; 4 (2): 90-95.
 12. Chdek J., Adamczak M., Nieszporek T. et al. Adipose Tissue as an Endocrine Organ-A Nephrologists Perspective. *Obesity and kidney*. 2006; 151: 70-90.

Сведения об авторах:

Рымашевский Александр Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России. Адрес: пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022. E-mail: rymashevskyan@mail.ru.

Туманян Сергей Сергеевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России. Адрес: пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022. E-mail: sst89@mail.ru.

Франциянц Елена Михайловна – д.м.н., профессор, руководитель гормональной лаборатории ФГБУ Ростовского научно-исследовательского онкологического института Минздрава России. Адрес: ул. 14-я линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344037. E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Туманян Сергей Вартанович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России. Адрес: пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022. E-mail: stv53@mail.ru.

About the authors:

Rymashevskii Aleksandr Nikolaevich – MD, professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology №1 Rostov State Medical University, the Ministry of Health, Address: per. Nakhichevanskii, 29, Rostov-na-Donu, Russia, 344022. E-mail: rymashevskyan@mail.ru.

Tumanyan Sergei Sergeevich – graduate student of obstetrics and gynecology №1 Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: per. Nakhichevanskii, 29, Rostov-na-Donu, Russia, 344022. E-mail: sst89@mail.ru.

Frantsiyants Elena Mikhailovna – MD, professor, Head hormonal laboratory FGBU Rostov Cancer Research Institute of the Ministry of Health. Address: ul. 14th line, 63, Rostov-on-Don, Russia, 344037. E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Tumanyan Sergei Vartanovich – MD Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Rostov State Medical University, the Ministry of Health. Address: per. Nakhichevanskii, 29, Rostov-na-Donu, Russia, 344022. E-mail: stv53@mail.ru.