

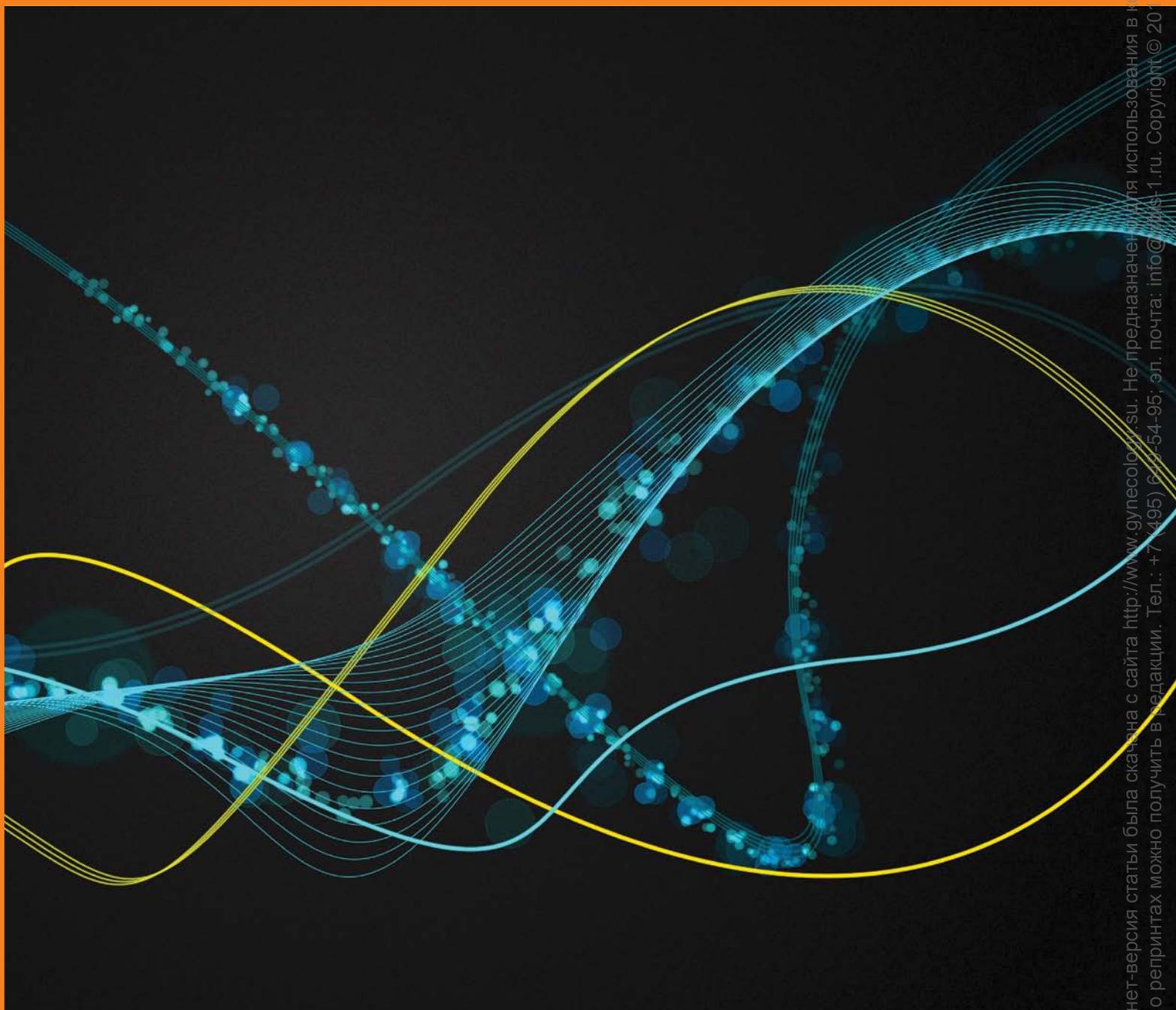
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2018 Vol. 12 No 4

[www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru)

Электронная версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначена для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@gyns-1.ru](mailto:info@gyns-1.ru). Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

# Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения

В.С. Белоусова<sup>1</sup>, А.Н. Стрижаков<sup>1</sup>, Е.В. Тимохина<sup>1</sup>, О.А. Свитич<sup>2</sup>,  
И.М. Богомазова<sup>1</sup>, Е.Г. Пицхелаури<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; Россия, 105064 Москва, Малый Казённый переулок, д. 5А

**Для контактов:** Вера Сергеевна Белоусова, e-mail: [desdemosha@mail.ru](mailto:desdemosha@mail.ru)

## Резюме

Преждевременные роды остаются важной проблемой акушерства, поскольку они являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время основные исследования направлены на понимание патогенеза преждевременного прерывания беременности. Многочисленные исследования полиморфизма генов цитокинов показали, что для женщин с преждевременными родами характерно наличие провоспалительных доминантных аллелей этих генов, что приводит к повышенной выработке провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе и запускает процесс преждевременного прерывания беременности. Также ведутся исследования генома женщин с преждевременными родами на наличие генов, отвечающих за продолжительность периода гестации. Понимание патогенеза преждевременных родов позволит проводить профилактику этого осложнения беременности, что приведет к снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, патогенез, полиморфизм генов, цитокины, геном

**Статья поступила:** 05.09.2018 г.; **в доработанном виде:** 12.10.2018 г.; **принята к печати:** 18.12.2018 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:** Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Свитич О.А., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г. Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):47–51. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.047-051.

## Preterm birth: from understanding of pathogenesis to pregnancy management

Vera S. Belousova<sup>1</sup>, Alexander N. Strizhakov<sup>1</sup>, Elena V. Timokhina<sup>1</sup>,  
Oksana A. Svitich<sup>2</sup>, Irina M. Bogomazova<sup>1</sup>, Elena G. Pitskhelauri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;  
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov;  
5A Malyi Kazennyi byst., Moscow 105064, Russia

**Corresponding author:** Vera S. Belousova, e-mail: [desdemosha@mail.ru](mailto:desdemosha@mail.ru)

### Abstract

Preterm birth is an important issue in the current obstetrics as it is associated with perinatal morbidity and mortality. Today, most studies are aimed at understanding of the pathogenesis of preterm delivery. The known data on cytokine gene polymorphism indicate that in women with preterm birth, the presence of pro-inflammatory dominant alleles is typical. This may lead to increased production of pro-inflammatory cytokines in the utero-placental complex and may also initiate preterm delivery. At present, studies are under way to identify genes that determine the duration of the gestation period. A better understanding of the preterm birth pathogenesis is expected to help prevent this unfortunate outcome and decrease perinatal morbidity and mortality.

**Key words:** preterm birth, pathogenesis, gene polymorphism, cytokines, genome

**Received:** 05.09.2018; **in the revised form:** 12.10.2018; **accepted:** 18.12.2018.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation:** Belousova V.S., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Svitich O.A., Bogomazova I.M., Pitskhelauri E.G. Preterm birth: from understanding of pathogenesis to pregnancy management. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):47–51 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.047-051.

### Введение / Introduction

Преждевременные роды (ПР) – проблема акушерства, которая остается актуальной многие годы, и связано это с тем, что до сих пор, несмотря на многочисленные исследования, не удается понять причину и выявить патогенез этого осложнения беременности.

В настоящее время достигнуты значительные результаты в снижении частоты ПР, которая в развитых странах не превышает 10–15 % [1]. Однако ежегодно в мире рождается около 15 млн недоношенных детей [2]. Недоношенные дети представляют серьезную проблему не только для здравоохранения, но и для общества, поскольку у этих детей высокая частота соматических, психомоторных и когнитивных нарушений. Даже дети, рожденные на относительно благоприятных сроках беременности 32–36 нед, в 3 раза чаще имеют когнитивные нарушения в сравнении с доношенными детьми (6,3 и 2,4 %), 29 % из них хуже учатся в школе и нуждаются в специальной программе обучения [3]. Дети же, рожденные до 26 нед, в 80 % случаев имеют нарушения психомоторного развития,

у 40 % из них – детский церебральный паралич, у каждого десятого – проблемы со зрением и слухом.

В настоящее время в сравнении с 90-ми годами прошлого столетия отмечается значительное улучшение перинатальных исходов при ПР. Так, выживаемость возросла с 64 до 70 %, частота детей с тяжелой инвалидностью снизилась в 4,2 раза (с 15,4 до 3,7 %), а детей с тяжелыми нарушениями развития – в 4 раза (с 14,8 до 3,7 %) [3]. Что позволило улучшить перинатальные исходы? Широкое применение гестагенов и блокатора окситоциновых рецепторов для пролонгирования беременности, антенатальное использование глюкокортикоидов, применение сульфата магния для нейропротекции головного мозга плода, введение сурфактанта и применение щадящих режимов вентиляции, а также совместное пребывание недоношенного ребенка и мамы (Kangaroo mother care) – все это позволило улучшить перинатальные исходы при ПР, снизить заболеваемость и смертность.

В настоящее время выделены факторы риска ПР, к которым относят: ПР в анамнезе; семейный анамнез

(рождение в результате ПР); молодой возраст (15–19 лет); многоплодная беременность; избыточный вес/ожирение – индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м<sup>2</sup>; неблагоприятная психоэмоциональная обстановка; конизация шейки матки [4].

С целью профилактики ПР у женщин высокого риска рекомендовано назначение аспирина в сроках до 16 нед беременности, что приводит к снижению частоты ПР и улучшению перинатальных исходов [5]. Однако несмотря на это, частота ПР в настоящее время не имеет тенденции к снижению, и поэтому ПР по-прежнему остаются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Ведущие ученые мира пытаются разобраться в патогенезе ПР, чтобы в последующем иметь возможность не только корректировать уже возникший синдром, а проводить его профилактику и лечение, воздействуя на патогенетические звенья.

### Патогенез / Pathogenesis

В патогенезе ПР выделяют следующие основные механизмы:

- активация гипоталамо-гипофизарной системы матери и/или плода;
- развитие воспалительной реакции в маточно-плацентарном комплексе инфекционной природы;
- ПР, вызванные осложнениями беременности (преэклампсия, плацентарная недостаточность и др.);
- спонтанные ПР неясной этиологии.

Активация гипоталамо-гипофизарной системы происходит в результате различных стрессорных воздействий. Повышенная тревожность, депрессия, стресс – все это ведет к повышенной выработке кортизола как матерью, так и плодом, и повышению уровня кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), который во время беременности вырабатывается не только в гипоталамусе, но и в плаценте и трофобласте. При повышенной продукции КРГ в маточно-плацентарном

комплексе происходит повышение концентрации простагландинов E и F<sub>2α</sub> и запускается механизм развития родовой деятельности. Так, у женщин, страдающих депрессией, риск ПР в 2 раза выше, чем у здоровых беременных [6]. Повышенный риск ПР отмечен среди женщин с высоким уровнем тревожности, а также после перенесенного психоэмоционального стресса [7].

Роль инфекции в патогенезе ПР ни у кого не вызывает сомнения. Многочисленные исследования доказали роль различных инфекционных факторов в генезе ПР. Так, у пациенток с бессимптомной бактериурией ПР встречаются в 2 раза чаще – 13,3 % против 7,6 % (odds ratio – OR = 1,9; 95 % CI = 1,7–2,0; p < 0,001) [8]. Заболевания пародонта увеличивают риск ПР [9], не говоря уже о непосредственном наличии того или иного возбудителя во влагалище и/или цервикальном канале. Чаще всего при наличии инфекции в мочеполовой системе происходит преждевременное излитие околоплодных вод, что провоцирует начало спонтанной родовой деятельности. Патогенез преждевременной родовой деятельности при наличии инфекции реализуется через активацию Toll-подобных рецепторов (TLRs) (рис. 1). Активация TLRs приводит к повышенной выработке провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе (IL-6, IL-8, ФНО-α), которые в свою очередь активируют выработку матричных металлопротеиназ в шейке матки. Это приводит к ее размягчению, укорочению и раскрытию. Кроме того, провоспалительные цитокины способствуют выработке простагландинов E и F<sub>2α</sub>, которые вызывают сокращения матки и ведут к ПР [10].

Однако в трети наблюдений ПР не удается установить причину спонтанного преждевременного начала родовой деятельности – это так называемые идиопатические ПР [11].

В том, что роды и, в частности, ПР являются процессом воспалительной этиологии, уже ни у кого не вызывает сомнения. Поэтому в настоящее время

### Инфекционные процессы в патогенезе преждевременных родов



Рисунок 1. Механизм индукции преждевременных родов при наличии инфекционного фактора.

Figure 1. Induction of preterm delivery by the presence of an infection.

многие ученые занимаются иммунологическими исследованиями патогенеза идиопатических ПР.

Уже доказано, что при идиопатических ПР значительно повышается концентрация провоспалительных цитокинов в околоплодных водах, матке, плаценте, пуповинной крови и у плода [12]. Однако не до конца понятно, почему это происходит: то ли это связано с наличием недиагностированного инфекционного агента, то ли это генетически детерминированный процесс.

### Исследование полиморфизма генов цитокинов / Study of cytokine gene polymorphisms

Многочисленные исследования показали, что у пациенток с ПР выявлялись различные полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов [13, 14]. Проведенное нами исследование трех провоспалительных цитокинов показало, что у гена цитокина IL-1 $\beta$  доминантный аллель T в 7,6 раза чаще встречался у женщин с ПР (36,4 и 4,8 %; RR = 1,802; 95 % CI = 1,420–2,288;  $p < 0,05$ ), при этом его гомозиготная форма TT была выявлена только у пациенток с ПР, а беременность прерывалась в очень ранние сроки – до 26 нед. Таким образом, наличие провоспалительного аллеля T можно достоверно рассматривать как фактор риска ПР. При этом наличие генотипа T/T приводит к очень ранним ПР, а наличие генотипа C/T – к ранним ПР.

Провоспалительный аллель A гена ФНО- $\alpha$  (rs1800629) в 3,8 раза чаще отмечен у женщин с ПР (18,2 и 4,8 %; RR = 1,492; 95 % CI = 1,133–1,966;  $p > 0,05$ ), при этом его присутствие даже в гетерозиготной форме приводило к ранним ПР. Однако отсутствие достоверной разницы результатов в группах также не позволяет считать выявление провоспалительного аллеля A гена ФНО- $\alpha$  фактором риска очень ранних и ранних ПР.

В нашем исследовании наличие доминантного провоспалительного аллеля 2R гена антагониста рецеп-

тора интерлейкина 1 (IL-1RA) в 1,5 раза чаще отмечено у женщин с ПР (63,6 и 42,8 %; RR = 1,400; 95 % CI = 1,009–1,943;  $p < 0,05$ ) относительно группы сравнения. Полученный результат позволяет достоверно считать, что выявление доминантного аллеля 2R является фактором риска ПР. При этом генотип 2R/2R приводит к очень ранним ПР, а генотип 2R/4R – к ранним ПР.

Кроме того, мы оценили сочетание провоспалительных генотипов цитокинов, что приводит к повышенной выработке сразу нескольких цитокинов. В нашем исследовании такое сочетание трех провоспалительных генотипов выявлено только у женщин с очень ранними ПР; этот факт подтверждает предположение, что сочетание нескольких провоспалительных генотипов является крайне неблагоприятным фактором для пролонгирования беременности.

Помимо исследования полиморфизма цитокинов, в настоящее время проводятся широкомасштабные исследования генома матери и плода, особенно у женщин с генетической предрасположенностью к ПР. Уже выявлено несколько геномных локусов, связанных с продолжительностью гестации и риском ПР. При этом важен геном не только матери, но и геном плода. Эти геномные открытия позволят получить новые представления о продолжительности беременности, патогенезе родовой деятельности, в том числе ее преждевременном начале [15, 16].

### Заключение / Conclusion

Таким образом, в проблеме ПР все еще остается нерешенной проблема спонтанного идиопатического начала родовой деятельности. В настоящее время проводятся иммунологические и генетические исследования, которые, возможно, в недалеком будущем дадут ответ на вопрос: почему происходит преждевременная активация сокращения матки? Это позволит проводить профилактику данного осложнения, снизить частоту ПР и улучшить перинатальные исходы.

### Литература:

- Barfield W.D. Public health implications of very preterm birth. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):565–77.
- Blencowe H., Cousens S., Chou D. et al. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
- Wilson-Costello D., Payne A. Long-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants: Epidemiology and risk factors. *UpToDate.* 2017. Available at: <http://www.uptodate.com>. [Accessed: 12.10.2018].
- Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011–30. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860.
- Roberge S., Nicolaidis K.H., Demers S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):491–9.
- Li D., Liu L., Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2009;24:146–53.
- Dole N., Savitz D.A., Hertz-Picciotto I. et al. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2003;157(1):14–24.
- Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(5):423–7.
- Horton A.L., Boggess K.A. Periodontal disease and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(1):17–23. DOI: 10.1016/j.ogc.2011.12.008.
- Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Свитич О.А. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(1):35–40.
- Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г. Перинатальные исходы при преждевременных родах. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(4):7–12.
- Protonotariou E., Chrelias C., Kassanos D. et al. Immune response parameters during labor and early neonatal life. *In Vivo.* 2010;24(1):117–23.
- Zhu Q., Sun J., Chen Y. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes. *Transl Pediatr.* 2014;3(2):120–34.
- Settin A., Abdel-Hady H., El-Baz R., Saber I. Gene polymorphisms of TNF- $\alpha$  (–308), IL-10 (–1082), IL-6 (–174), and IL-1Ra (VNTR) related to susceptibility and severity of rheumatic heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(5):363–71.

15. Monangi N.K., Brockway H.M., House M. et al. The genetics of preterm birth: progress and promise. *Semin Perinatol.* 2015;39(8):574-83. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.09.005.
16. Zhang G., Srivastava A., Bacelis J. et al. Genetic studies of gestational duration and preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018. pii: S1521-6934(18)30110-X. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.003.

## References:

- Barfield W.D. Public health implications of very preterm birth. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):565-77.
- Blencowe H., Cousens S., Chou D. et al. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
- Wilson-Costello D., Payne A. Long-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants: Epidemiology and risk factors. *UpToDate.* 2017. Available at: <http://www.uptodate.com>. [Accessed: 12.10.2018].
- Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011-30. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860.
- Roberge S., Nicolaidis K.H., Demers S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):491-9.
- Li D., Liu L., Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2009;24:146-53.
- Dole N., Savitz D.A., Hertz-Picciotto I. et al. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2003;157(1):14-24.
- Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(5):423-7.
- Horton A.L., Boggess K.A. Periodontal disease and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(1):17-23. DOI: 10.1016/j.ogc.2011.12.008.
- Strizhakov A.N., Belousova V.S., Svitich O.A. The clinical significance of Toll-like receptors in the pathogenesis of preterm labor. [Klinicheskoe znachenie Toll-podobnykh receptorov v patogeneze prezhddevremennykh rodov]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016;15(1):35-40 (in Russ.).
- Strizhakov A.N., Belousova V.S., Timokhina E.V., Bogomazova I.M., Pitskhelauri E.G. Perinatal outcomes in preterm labor. [Perinatal'nye iskhody pri prezhddevremennykh rodakh]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016;15(4):7-12 (in Russ.).
- Protonotariou E., Chrelias C., Kassanos D. et al. Immune response parameters during labor and early neonatal life. *In Vivo.* 2010;24(1):117-23.
- Zhu Q., Sun J., Chen Y. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes. *Transl Pediatr.* 2014;3(2):120-34.
- Settin A., Abdel-Hady H., El-Baz R., Saber I. Gene polymorphisms of TNF- $\alpha$  (-308), IL-10 (-1082), IL-6 (-174), and IL-1Ra (VNTR) related to susceptibility and severity of rheumatic heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(5):363-71.
- Monangi N.K., Brockway H.M., House M. et al. The genetics of preterm birth: progress and promise. *Semin Perinatol.* 2015;39(8):574-83. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.09.005.
- Zhang G., Srivastava A., Bacelis J. et al. Genetic studies of gestational duration and preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018. pii: S1521-6934(18)30110-X. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.003.

### Сведения об авторах:

**Белоусова Вера Сергеевна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: [desdemosha@mail.ru](mailto:desdemosha@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8332-7073>.

**Стрижаков Александр Николаевич** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

**Тимохина Елена Владимировна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.

**Свитич Оксана Анатольевна** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>.

**Богомазова Ирина Михайловна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ.

**Пицхелаури Елена Германовна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9634-1541>.

### About the authors:

**Vera S. Belousova** – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: [desdemosha@mail.ru](mailto:desdemosha@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8332-7073>.

**Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

**Elena V. Timokhina** – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.

**Oksana A. Svitich** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Molecular Immunology, NIIVS n.a. I.I. Mechnikov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>.

**Irina M. Bogomazova** – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF.

**Elena G. Pitskhelauri** – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9634-1541>.