ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 5

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 5

www.gynecology.su

Акушерство, Гинекология и Репродукция 2020 • Том 14 • № 5

Obstetrics, Gynecology and Reproduction 2020 • Vol. 14 • № 5

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначена для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции: тел.: +7 (495) 649-54-95, почта: info@irbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

Оригинальное исследование | Original article

(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.136

Роль дисфункции эндотелия в развитии материнской, перинатальной и детской заболеваемости

А.В. Миронов[1,2], М.М. Умаханова[1], А.М. Торчинов[1]

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115280 Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1

***Для контактов:** Алексей Валентинович Миронов, e-mail: Mironov75av@gmail.com*

Резюме

Цель исследования: анализ влияния эндотелиальной дисфункции на развитие акушерской, перинатальной и детской патологии с помощью морфометрического исследования десквамированных эндотелиоцитов (ДЭК) периферической крови.

Материалы и методы. В наблюдательное проспективное когортное клиническое исследование включены 163 пациентки с одноплодной беременностью. В I триместре у всех беременных проведена компьютерная морфометрия ДЭК периферической крови и осуществлено клинико-статистическое исследование течения беременности, родов, а также катамнеза рожденных детей на первом году жизни.

Результаты. Продемонстрировано существенное влияние поражения эндотелия в I триместре беременности на материнскую, перинатальную и детскую заболеваемость: выявление в I триместре среднего диаметра ДЭК < 30 мкм повышало вероятность развития фетоплацентарной недостаточности на 52,0 %, преэклампсии – на 48,8 %, угрожающих преждевременных родов – на 32,4 %, синдрома задержки внутриутробного роста плода – на 13,6 %, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты – на 6,0 %. Выявление в I триместре среднего диаметра ДЭК < 40 мкм ассоциировалось с повышением риска развития острой гипоксии плода в родах на 7,9 %, нарушений центральной нервной системы у ребенка – на 37,9 %, повышением заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией на первом году жизни у детей – на 17,3 %. На всех моделях доказана статистическая значимость эффективного прогнозирования.

Заключение. Изучение состояния эндотелия в I триместре беременности представляется важным компонентом пренатальной диагностики и открывает новые перспективы в профилактике и лечении акушерской, перинатальной и детской патологии.

Ключевые слова: беременность, эндотелий, морфометрия

Для цитирования: Миронов А.В., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Роль дисфункции эндотелия в развитии материнской, перинатальной и детской заболеваемости. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(5):600–610. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.136.

A role of endothelial dysfunction in development of maternal, perinatal and pediatric morbidity

Alexey V. Mironov[1,2], Madina M. Umakhanova[1], Amirkhan M. Torchinov[1]

[1]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Health Ministry of Russian Federation; 20 bldg. 1, Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia;

[2]City Clinical Hospital № 13, Moscow Healthcare Department; 1/1 Velozavodskaya Str., Moscow 115280, Russia

***Corresponding author:** Alexey V. Mironov, e-mail: Mironov75av@gmail.com*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Abstract

Aim: to analyze an effect of endothelial dysfunction on development of obstetric, perinatal and pediatric pathology by using morphometric studies of peripheral blood desquamated endothelial cells (DECs).

Materials and Methods. A prospective cohort clinical study included 163 female patients with singleton pregnancy. All pregnant women in the first trimester underwent DECs computer morphometry together with clinical and statistical examining course of pregnancy, labor as well as follow-up observation of born children under the age of 1 year.

Results. The study demonstrated that endothelial damage in the first trimester of pregnancy profoundly affected maternal, perinatal and pediatric morbidity: detection of DECs in the first trimester with mean diameter less than 30 mkm increased probability of developing placental insufficiency by 52.0 %, preeclampsia – by 48.8 %, threatened preterm labor – by 32.4 %, premature detachment of the normally situated placenta – by 6.0 %. Identifying in DECs in the first trimester with mean diameter less than 40 mkm was associated with increased risk of acute fetal hypoxia in labor by 7.9 %, pediatric central nervous system disorders – by 37.9 %, increased rate of acute respiratory viral infections in children under 1 – by 17.3 %.

Conclusion. Examining state of vascular endothelium in the first trimester of pregnancy represents an important component of prenatal diagnostics and opens up new avenue for prevention and treatment of obstetric, perinatal and pediatric pathology.

Keywords: pregnancy, endothelium, morphometry

For citation: Mironov A.V., Umakhanova M.M., Torchinov A.M. A role of endothelial dysfunction in development of maternal, perinatal and pediatric morbidity. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(5):600–610. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.136.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патогенезе акушерской и перинатальной патологии.

Что нового дает статья?

- Компьютерная морфометрия десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в I триместре беременности является новым малоинвазивным методом ранней диагностики сосудистых нарушений в фетоплацентарном комплексе.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Компьютерная морфометрия ДЭК может быть использована в практической медицине в качестве дополнительного малоинвазивного, быстровыполнимого, технически и экономически доступного метода пренатальной диагностики, эффективного для скринингового обследования женщин в I триместре беременности с целью выявления групп риска развития акушерской и перинатальной патологии.

Highlights

What is already known about this subject?

- Endothelial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of obstetric and perinatal pathology.

What are the new findings?

- Computer morphometry of desquamated endothelial cells (DECs) in the first trimester of pregnancy is a new minimally invasive method for early diagnostics of vascular disorders in the fetoplacental complex.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- Computer morphometry of DECs can be used in practical medicine as additional minimally invasive, rapid, technically and economically available method of prenatal diagnostics, effective for screening women in the first trimester of pregnancy for identifying risk groups for obstetric and perinatal pathology.

Введение / Introduction

Дезорганизация маточно-плацентарных отношений лежит в основе развития патологии беременности. Течение гестационного процесса определяется полноценностью кровотока в системе мать–плацента–плод, что напрямую связано с процессами имплантации и плацентации [1–3]. В современном акушерстве особое внимание уделяется интиме сосудов: эндотелий представляет собой аппарат, объединяющий основные компоненты гомеостаза в системе микроциркуляции фетоплацентарного комплекса. В научной литературе встречается множество работ, позиционирующих эндотелиальную дисфункцию как важный фактор риска развития акушерской и перинатальной патологии: преждевременного прерывания беременности, преэклампсии (ПЭ), фетоплацентарной недостаточности (ФПН), синдрома задержки роста плода (СЗРП) и т. д. [4–8]. Определение роли эндотелия в процессах формирования фетоплацентарной системы, изучение механизмов сосудистых нарушений на ранних сроках гестации – одна из перспективных задач современного акушерства. Перинатальная медицина сегодня зачастую позволяет диагностировать осложнения беременности только при появлении клинической симптоматики, методы прогнозирования не всегда совершенны, а первичная профилактика отсутствует. Это диктует необходимость разработки новых методов прогнозирования, профилактики и ранней диагностики акушерской патологии [9].

Изучение десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) является малоинвазивным методом диагностики эндотелиальной дисфункции, допусти-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

мым к применению у беременных. При повреждении эндотелиоциты отделяются от стенки кровеносного сосуда и попадают в кровоток [10], являясь цитологическим объектом диагностики [11]. Отмечено увеличение количества ДЭК в периферической крови при заболеваниях, связанных с сосудистыми нарушениями (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз и т. д.) [12]. При микроскопии ДЭК идентифицируются как относительно крупные клетки (до 50 мкм) с выраженной морфологической неоднородностью. Согласно многочисленным исследованиям, разрушение эндотелиоцитов опосредовано апоптозом, что определяет изменение геометрической формы пораженной клетки: сморщивание цитоплазмы, фрагментация и формирование апоптозных телец [13–15]. Регистрация геометрических параметров ДЭК может являться информативным морфологическим признаком активности деструктивных процессов в эндотелии, определяя степень повреждения сосудистой стенки. Современная техника визуализации и математической обработки биологического объекта дает возможность получить ультраточную количественную характеристику клеточных микроструктур, зафиксировать изменения, которые сопряжены с нарушением гомеостаза на самых ранних стадиях заболевания. Компьютерная морфометрия десквамированных эндотелиоцитов расширяет возможности ранней малоинвазивной диагностики сосудистых нарушений у беременных, представляя новый вектор поиска путей снижения материнской и перинатальной заболеваемости.

Цель исследования: анализ влияния эндотелиальной дисфункции на развитие акушерской, перинатальной и детской патологии с помощью морфометрического исследования ДЭК периферической крови.

Материалы и методы / Materials and Methods

Осуществлено наблюдательное проспективное когортное клиническое исследование течения беременности и перинатального исхода 163 пациенток, у которых в I триместре проведена компьютерная морфометрия ДЭК и определен средний эквивалентный диаметр десквамированных эндотелиоцитов (СДДЭК) (**рис. 1**).

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: одноплодная беременность; своевременные роды.

Критерии исключения: многоплодная беременность, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды.

Критерии включения в дизайне работы сформированы с учетом более высоких показателей акушерской и перинатальной патологии при невынашивании, недонашивании и многоплодной беременности. Исключение данных факторов из исследования обеспечило, на наш взгляд, большую достоверность определения прогностической ценности компьютерной морфометрии десквамированных эндотелиоцитов у женщин в I триместре беременности в свете изучения влияния эндотелиальной дисфункции на акушерскую патологию и перинатальный исход.

Группы обследованных / Study groups

С учетом результатов компьютерной морфоцитометрии сформировано 3 группы. Группу I составили 74 пациентки, у которых в I триместре беременности СДДЭК составил более 40 мкм. В группу II вошли 45 женщин, у которых СДДЭК составил 30–40 мкм. Группу III составили 44 женщины, у которых СДДЭК был менее 30 мкм.

Методы исследования / Study methods

У всех пациенток проанализированы возраст, образ жизни, анамнестические данные, соматическое здоровье, проспективно проведено клинико-статистическое исследование течения настоящей беременности и своевременных родов, у рожденных детей изучена младенческая и детская заболеваемость.

В I триместре у всех беременных осуществлена цитодиагностика дисфункции эндотелия. Проведено выделение циркулирующих ДЭК из цельной крови по методике J. Hladovec с соавт. (1978) [16]. Техника

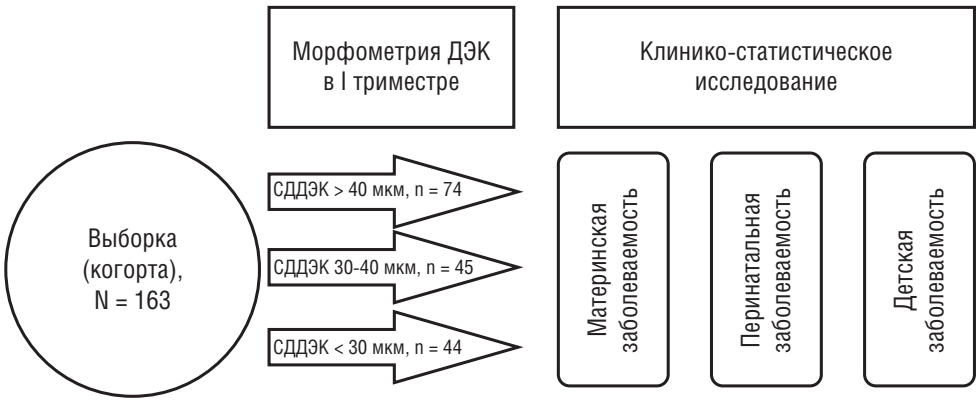

Рисунок 1. Дизайн исследования.
Примечание: *СДДЭК – средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов.*

Figure 1. Study design.
Note: *CDDEK is the average diameter of desquamated endothelial cells.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

выполнения метода: венозная кровь отбирается в объеме 4–5 мл, последовательно центрифугируется с добавлением раствора АДФ, после чего проводят микроскопию ДЭК в цитометрической камере. С целью лучшей визуализации цитологических объектов используется окраска 1 % раствором метиленового синего. У всех беременных проведена компьютерная морфоцитометрия ДЭК: в автоматическом режиме у каждой пациентки осуществлено исследование 100 десвамированных эндотелиоцитов и определен их средний эквивалентный диаметр. Анализ проведен на микроскопе Leica DM 1000 с компьютерной видеоприставкой для регистрации и обработки изображений Leica Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. (компания Leica Microsystems, Германия) (**рис. 2**).

Этические аспекты / Ethical aspects

Клиническое исследование одобрено межвузовским Комитетом по этике (протокол № 06-19 от 13.06.2019) и проводилось после подписания пациентками добровольного информированного согласия.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft, США) и SAS JMP 11 (подразделение JMP SAS Institute, США). Для описания количественных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение (M ± σ). Сравнение параметрических величин осуществлялось с использованием метода статистической проверки гипотез на основе распределения Стьюдента (t-тест). При анализе вычислялись коэффициент Стьюдента (t) и достоверность средних величин. Статистическая значимость фиксировалась на уровне вероятности ошибки $p < 0,05$. Для верификации достоверности используемой морфометрической диагностики определяли качество прогнозирования целевой количественной переменной на основе нескольких независимых переменных с помощью метода однофакторного анализа абсолютных и относительных рисков. Для оценки качества построенных прогностических моделей использовался ROC-анализ: определяли AuROC, чувствительность, специфичность и эффективность используемого диагностического метода. Для анализа искомых параметров осуществлялось построение ROC-кривой, которая демонстрирует зависимость количества верно классифицированных положительных результатов от количества неверно классифицированных отрицательных результатов выбранных показателей. Показатель AuROC – это площадь, ограниченная осью доли ложных положительных результатов и ROC-кривой: при показателе AuROC менее 0,5 диагностический метод непригоден к использованию; AuROC от 0,5 до 0,75 соответствует низкому уровню прогнозного качества метода; AuROC от 0,75 до 0,85 – прогнозное качество на среднем уровне; значение AuROC свыше 0,85 свидетельствует о высоком качестве изучаемой диагностической модели. Чувствительность метода – это доля положительных результатов, которые правильно идентифицированы с помощью исследуемого метода, специфичность отражает долю правильно идентифицированных отрицательных результатов, диагностическая эффективность – это вероятность верного выявления искомого заболевания с помощью исследуемого метода диагностики.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Клиническая характеристика беременных / Clinical characteristics of pregnant women

Средний возраст женщин в исследуемых группах был практически одинаковым: 26,0 ± 5,24 лет в группе I,

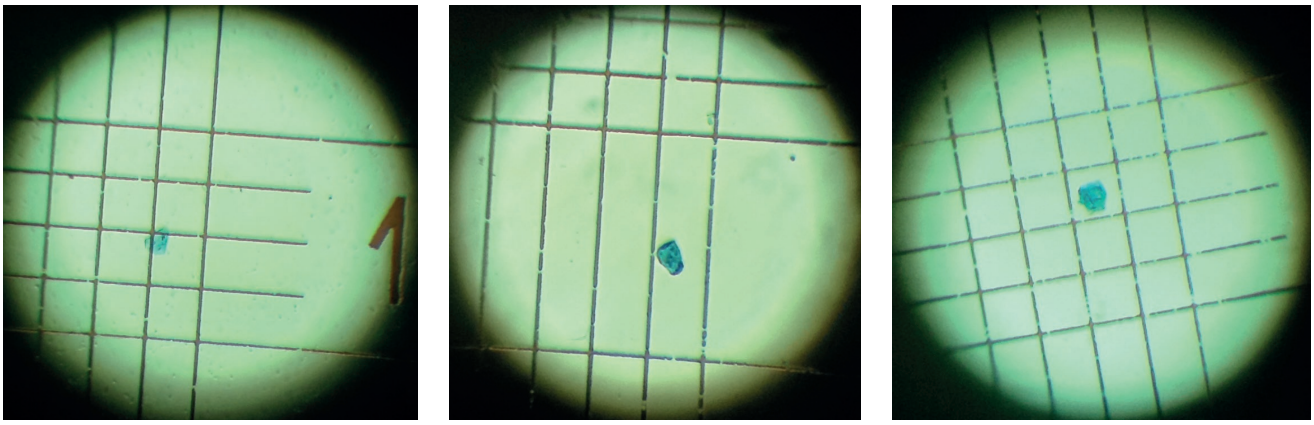

Рисунок 2. Циркулирующие эндотелиоциты в камере Горяева. Окраска – метиленовый синий, увеличение ×600.

Figure 2. Circulating endotheliocytes viewed in hemocytometer. Stained with methylene blue, magnification ×600.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

28,2 ± 5,31 лет в группе II, 26,3 ± 4,63 лет в группе III. По наличию вредных привычек и соматической патологии группы пациенток были также идентичны.

При изучении гинекологической патологии выявлены различия между группами (здесь и далее – сравнение проведено по отношению к показателям группы I) в частоте воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ): 21,6 % в группе I, 37,8 % в группе II, 45,5 % в группе III ($p < 0,05$; $t = 2,81$). Более высокий показатель ВЗОМТ в группе женщин со средним диаметром ДЭК менее 30 мкм возможно объясняется ключевым участием воспалительного фактора в патогенезе эндотелиальной дисфункции [13].

Бесплодие в анамнезе выявлено у 12,2 % женщин группы СДДЭК > 40 мкм, у 42,2 % женщин в группе СДДЭК 30–40 мкм ($p < 0,001$; $t = 3,63$), у 20,5 % женщин группы СДДЭК < 30 мкм, что согласуется с литературными данными о роли эндотелия в механизмах развития женского бесплодия [14]. По остальным показателям общего клинического обследования группы были статистически сопоставимы.

Материнская и перинатальная заболеваемость / Maternal and perinatal morbidity

При исследовании течения беременности получены следующие результаты (**рис. 3**). Частота выявления угрозы выкидыша в группах со средним диаметром ДЭК менее 40 мкм значимо превысила показатель группы I ($p < 0,001$; $t = 10,2$), соответственно составляя 24,3, 44,4 и 90,9 %. Диагноз угрожающих преждевременных родов в группе женщин с СДДЭК < 30 мкм выявлялся существенно чаще, чем у женщин других групп: 23,0 % в группе I, 27,3 % в группе II, 56,8 % в группе III ($p < 0,001$; $t = 3,8$). Полученные результаты подтверждаются научными данными о влиянии эндотелиальной дисфункции на невынашивание: у большинства женщин с преждевременным прерыванием беременности выявляется изменение концентрации в плазме крови метаболитов оксида азота (NO), эндотелина-1, других маркеров поражения эндотелия [17].

Многоводие выявлено у 5,4 % пациенток группы СДДЭК > 40 мкм, у 6,7 % в группе СДДЭК 30–40 мкм, у 4,5 % в группе СДДЭК < 30 мкм; крупный плод – 17,6 % в группе I, 4,4 % в группе II, 18,2 % в группе III. Гипохромная анемия диагностировалась с частотой 27,0 % в группе I, 42,2 % и 43,2 % в группах II и III соответственно.

Частота ФПН продемонстрировала значимые различия между группами, демонстрируя более высокие показатели в группах беременных, у которых в I триместре средний диаметр ДЭК составил менее 40 мкм: 10,8 % в группе I, 31,1 % в группе II ($p < 0,05$; $t = 2,6$) и 70,5 % в группе III ($p < 0,001$; $t = 7,7$). Объективно доказано, что дисфункция эндотелия является фактором риска развития патологии фетоплацентарной системы. Разрушение интимы сосудов приводит к прямому воздействию вазоактивных медиаторов на гладкомышечные клетки стенки сосуда, вызывая системный вазоспазм, а также нарушение маточно-плацентарного кровотока [7, 18].

Частота ПЭ в нашей работе также обнаружила существенные различия между группами: 10,8 % в группе СДДЭК > 40 мкм, 15,6 % в группе СДДЭК 30–40 мкм и 61,4 % в группе СДДЭК < 30 мкм ($p < 0,001$; $t = 6,2$).

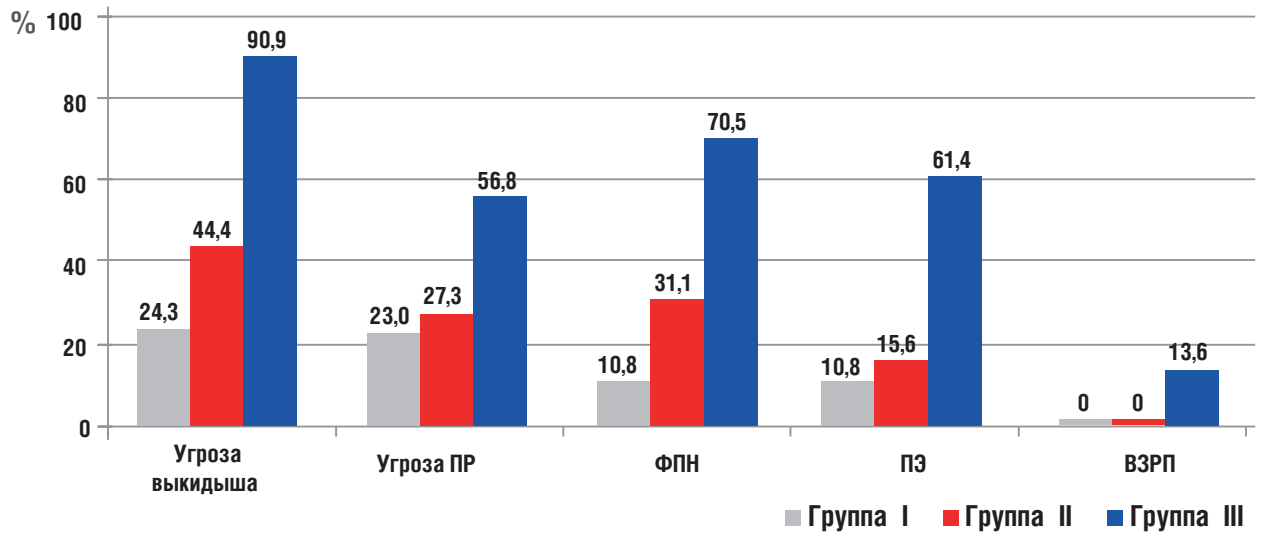

Рисунок 3. Материнская и перинатальная заболеваемость во II и III триместрах беременности.
Примечание: *ПР – преждевременные роды; ФНП – фетоплацентарная недостаточность; ПЭ – преэклампсия; ВЗРП – внутриутробная задержка развития плода.*

Figure 3. Maternal and perinatal morbidity in trimester II and III of pregnancy.
Note: *ПР – preterm labor; ФНП – fetoplacental insufficiency; ПЭ – preeclampsia; ВЗРП – intrauterine fetal growth restriction.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Дисфункция эндотелия в настоящее время рассматривается как важный патогенетический элемент ПЭ. При морфологическом исследовании плацентарных сосудов при эклампсии обнаружено отложение коллагена и фибрина в сосудистой стенке, истончение базальной мембраны эндотелиоцитов, агрегация тромбоцитов, т.е. признаки, патогномоничные для эндотелиальной дисфункции [19]. По некоторым данным, признаки поражения эндотелия обнаруживаются у всех беременных с ПЭ [5].

Синдром задержки внутриутробного роста плода в нашем исследовании диагностирован только у пациенток, у которых в I триместре беременности средний диаметр ДЭК был менее 30 мкм (13,6 %).

При анализе течения своевременных родов получены следующие результаты (**рис. 4**). Частота аномалий родовой деятельности выявлена в группах с частотой 12,2, 20 и 25 % соответственно. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) диагностирована только в группах пациенток с СДДЭК < 40 мкм: 2,2 % и 6,8 %. Острая гипоксия плода также зафиксирована только в группах II и III, соответственно 6,7 % и 9,1 % ($p < 0,05$; $t = 2,1$).

Младенческая и детская заболеваемость / Infant and childhood morbidity

Показатели роста и веса рожденных доношенных детей были практически идентичны: средний вес составил 3662 ± 443 г в группе СДДЭК > 40 мкм , 3469 ± 354 г в группе СДДЭК 30–40 мкм и 3393 ± 692 г в группе СДДЭК < 30 мкм; соответственно средний рост 52,3 ± 2,08 см, 50,8 ± 2,16 см и 51,0 ± 3,7 см. Тем не менее оценка новорожденных по шкале Апгар продемонстрировала различия между группами: средний показатель на 1-й минуте в группе СДДЭК > 40 мкм составил 7,80 ± 0,71 баллов, на 5-й минуте – 8,40 ± 0,55 баллов; в группе СДДЭК 30–40 мкм – 7,20 ± 0,66 баллов и 7,90 ± 0,65 баллов соответственно; в группе СДДЭК < 30 мкм – 7,30 ± 0,63 баллов на 1-й минуте и 8,10 ± 0,63 баллов на 5-й минуте. При учете тех новорожденных, у которых на 5-й минуте оценка по Апгар была меньше 8 баллов, результаты в группах со средним диаметром ДЭК у матери менее 40 мкм были значимо ниже, чем в группе I, соответственно 2,7 %, 26,7 % ($p < 0,001$; $t = 3,5$) и 13,6 % ($p < 0,05$; $t = 2,1$).

В научной литературе подтверждено влияние дисфункции эндотелия у матери на состояние здоровья новорожденных: изменение содержания NO и эндотелина-1 у беременных коррелирует с обнаружением церебральной ишемии, а также патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных [20]; концентрация азотистых метаболитов и эндотелина в пуповинной крови демонстрирует корреляцию с частотой развития хронической гипоксии плода, СЗРП, а также выявлением внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных [21]. В нашем исследовании при среднем диаметре ДЭК у матери более 40 мкм поражения центральной нервной системы (ЦНС) в возрасте до 1 года диагностированы у 14,9 % детей, при среднем диаметре ДЭК у матери от 30 до 40 мкм – у 42,2 % ($p < 0,05$; $t = 3,2$), при среднем диаметре ДЭК у матери менее 40 мкм – у 63,6 % доношенных детей ($p < 0,001$; $t = 6,3$). После первого года жизни у детей нарушения ЦНС выявлены только в группах со сред-

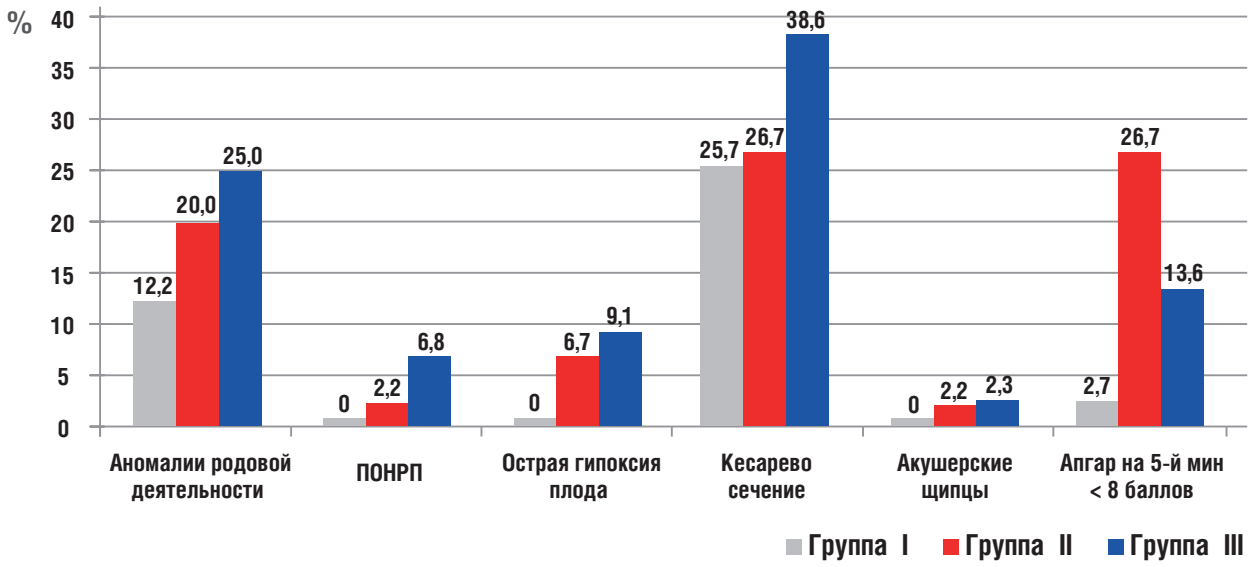

Рисунок 4. Материнская и перинатальная заболеваемость в родах.
Примечание: *ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.*

Figure 4. Maternal and perinatal morbidity in labor.
Note: *ПОНРП – premature detachment of normally situated placenta.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ним диаметром ДЭК у матери менее 40 мкм: у 6,7 % детей в группе II и у 15,9 % детей в группе III ($p < 0,05$; $t = 2,9$) (**рис. 5**). Гипертензивно-гидроцефальный синдром диагностирован также только в группах СДДЭК < 40 мкм: 2,2 % и 6,8 % соответственно в группах II и III; синдром вегето-висцеральной дисфункции – у 5,4 % детей в группе СДДЭК > 40 мкм, у 13,3 % детей в группе СДДЭК 30–40 мкм, у 27,3 % детей в группе СДДЭК < 30 мкм ($p < 0,05$; $t = 3,04$); синдром гипервозбудимости у детей выявлялся достоверно чаще в группе со средним диаметром ДЭК у матери менее 30 мкм, соответственно 2,7 %, 13,3 % и 27,3 % ($p < 0,001$; $t = 3,5$); частота выявления гипоксически-ишемической энцефалопатии также была достоверно выше в группе III: 5,4 %, 13,3 % и 31,8 % ($p < 0,001$; $t = 3,5$).

Гипохромная анемия у детей диагностировалась в группах со средним диаметром ДЭК у матери менее 40 мкм достоверно чаще, чем в группе I: 1,4 % детей в группе СДДЭК > 40 мкм, 13,3 % детей в группе СДДЭК 30–40 мкм ($p < 0,05$; $t = 2,27$) и 13,6 % детей в группе СДДЭК < 30 мкм ($p < 0,05$; $t = 2,28$). Заболеваемость острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) на первом году жизни в группах СДДЭК < 40 мкм также продемонстрировала более высокие показатели: в группе СДДЭК > 40 мкм средний показатель составил 1,9 случаев ОРВИ на одного ребенка в год, в группе СДДЭК 30–40 мкм выявлено 3,4 случаев ОРВИ на одного ребенка в год и в группе СДДЭК < 30 мкм – 1,6 случаев ОРВИ на одного ребенка в год. Дети, перенесшие более 3 случаев ОРВИ за первый год, составили 24 % в группе СДДЭК > 40 мкм, 44,4 % в группе 30–40 мкм ($p < 0,05$; $t = 2,2$) и 31,8 % в группе СДДЭК < 30 мкм.

Определение рисков развития материнской, перинатальной и детской заболеваемости / Assessing risks of maternal, perinatal and childhood morbidity

На основе морфометрической оценки состояния эндотелия у женщин в I триместре беременности мы провели анализ рисков развития акушерской, перинатальной и детской патологии, что было необходимо для подтверждения достоверности используемого нами морфометрического параметра, а именно, среднего эквивалентного диаметра ДЭК в качестве биомаркера нарушений фетоплацентарной системы (**табл. 1, 2**).

Однофакторный анализ абсолютных и относительных рисков продемонстрировал статистическую значимость прогнозирования развития акушерской, перинатальной и детской патологии с помощью определения СДДЭК в I триместре беременности: выявление среднего диаметра ДЭК < 30 мкм повышало вероятность развития ФПН на 52,0 % (относительный риск RR = 3,81), ПЭ – на 48,8 % (RR = 4,87), угрожающих преждевременных родов – на 32,4 % (RR = 2,33), СЗРП – на 13,6 %, ПОНРП – на 6 % (RR = 8,11); выявление в I триместре среднего эквивалентного диаметра ДЭК < 40 мкм ассоциировалось в нашем исследовании с повышением риска развития острой гипоксии плода в родах на 7,9 %, нарушений ЦНС у ребенка – на 37,9 % (RR = 3,55), повышением заболеваемости ОРВИ на первом году жизни у детей – на 17,3 % (RR = 1,64). На большинстве моделях показана высокая статистическая значимость эффективного прогнозирования ($p < 0,0001$).

Исследование прогностического качества разработанных моделей также продемонстрировало удовлет-

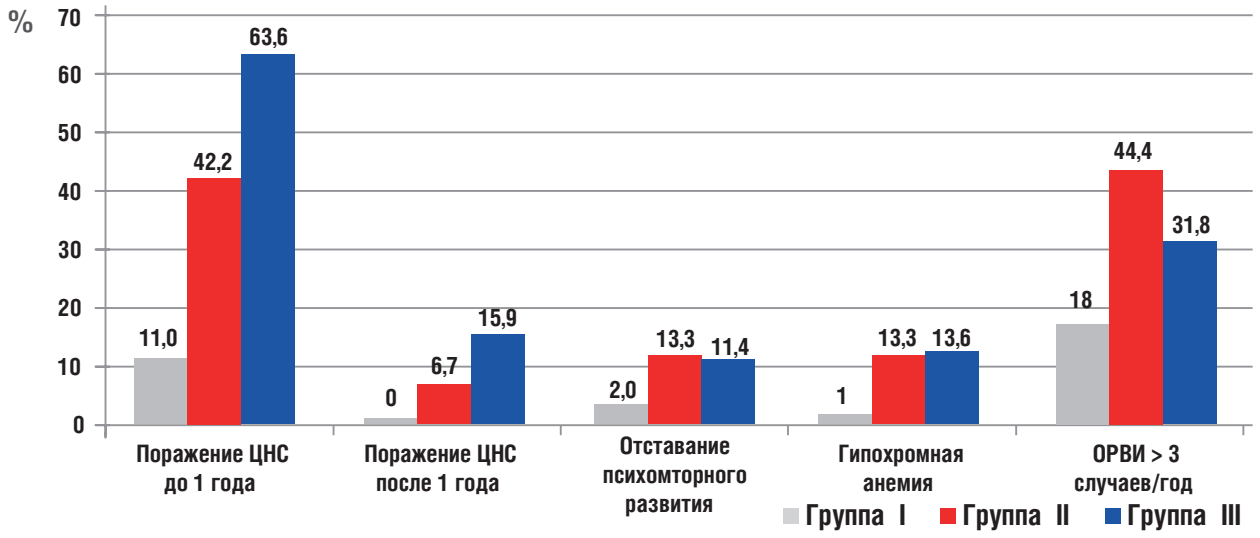

Рисунок 5. Младенческая и детская заболеваемость.
Примечание: *ЦНС – центральная нервная система; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.*

Figure 5. Infant and childhood morbidity.
Note: *ЦНС – central nervous system; ОРВИ – acute respiratory viral infections.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 1. Однофакторный анализ рисков материнской и перинатальной патологии.

Table 1. A single-factor risk analysis of maternal and perinatal pathology

Фактор Factor	СДДЭК < 30 мкм (Риск %) MDED < 30 mkm (Risk %)		Изменение риска (95 % ДИ) Altered risk (95 % CI)	Относительный риск (95 % ДИ) Relative risk (95 % CI)	Уровень значимости Significance p
	Фактор: нет Factor: No n (%)	Фактор: есть Factor: Yes n (%)			
Фетоплацентарная недостаточность Fetoplacental insufficiency	22 (18,5)	31 (70,5)	52,0 (36,8; 67,1) %	3,81 (2,50–5,82)	< 0,0001
Преэклампсия Preeclampsia	15 (12,6)	27 (61,4)	48,8 (33,2; 64,3) %	4,87 (2,87–8,25)	< 0,0001
Угроза преждевременных родов Threatened preterm labor	29 (24,4)	25 (56,8)	32,4 (15,9; 49,0) %	2,33 (1,55–3,51)	< 0,0001
Синдром задержки роста плода Fetal growth retardation syndrome	0 (0,0)	6 (13,6)	13,6	–	< 0,0001
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты Premature detachment of normally located placenta	1 (0,8)	3 (6,8)	6,0 (–1,6; 13,6) %	8,11 (0,87–75,96)	0,0285

Примечание: *СДДЭК – средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов.*

Note: *MDED – mean desquamated endotheliocyte diameter.*

Таблица 2. Однофакторный анализ рисков перинатальной и детской патологии.

Table 2. A single-factor risk analysis of perinatal and childhood pathology.

Фактор Factor	СДДЭК < 40 мкм (Риск %) MDED < 40 mkm (Risk %)		Изменение риска (95 % ДИ) Altered risk (95 % CI)	Относительный риск (95 % ДИ) Relative risk (95 % CI)	Уровень значимости Significance p
	Фактор: нет Factor: No n (%)	Фактор: есть Factor: Yes n (%)			
Острая гипоксия плода Acute fetal hypoxia	0 (0)	7 (7,9)	7,9	–	0,0137
Нарушения ЦНС до 1 года CNS disorders under 1 year	11 (14)	47 (52,8)	37,9 (24,8; 51,1) %	3,55 (1,99–6,34)	< 0,0001
ОРВИ > 3 эпизодов в год ARVI > 3 episodes per year	32 (27)	20 (44,4)	17,3 (0,7; 33,9) %	1,64 (1,05–2,55)	0,0339

Примечание: *СДДЭК – средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов; ЦНС – центральная нервная система; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.*

Note: *MDED – mean desquamated endotheliocyte diameter; CNS – central nervous system; ARVI – acute respiratory viral infections.*

ворительные результаты: на 5 моделях выявлено среднее прогнозное качество (AuROC = 0,8). На 2 диагностических моделях выявлен высокий уровень достоверности прогноза (AuROC = 1,0). Чувствительность методики варьировала от 64,3 до 100 %. Специфичность прогностических моделей составила от 74,7 до 98,5 %. Эффективность прогностического метода определена в границах 75,2–96,2% (**рис. 6**).

Таким образом, средний эквивалентный диаметр ДЭК является информативным диагностическим маркером развития материнской, перинатальной

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

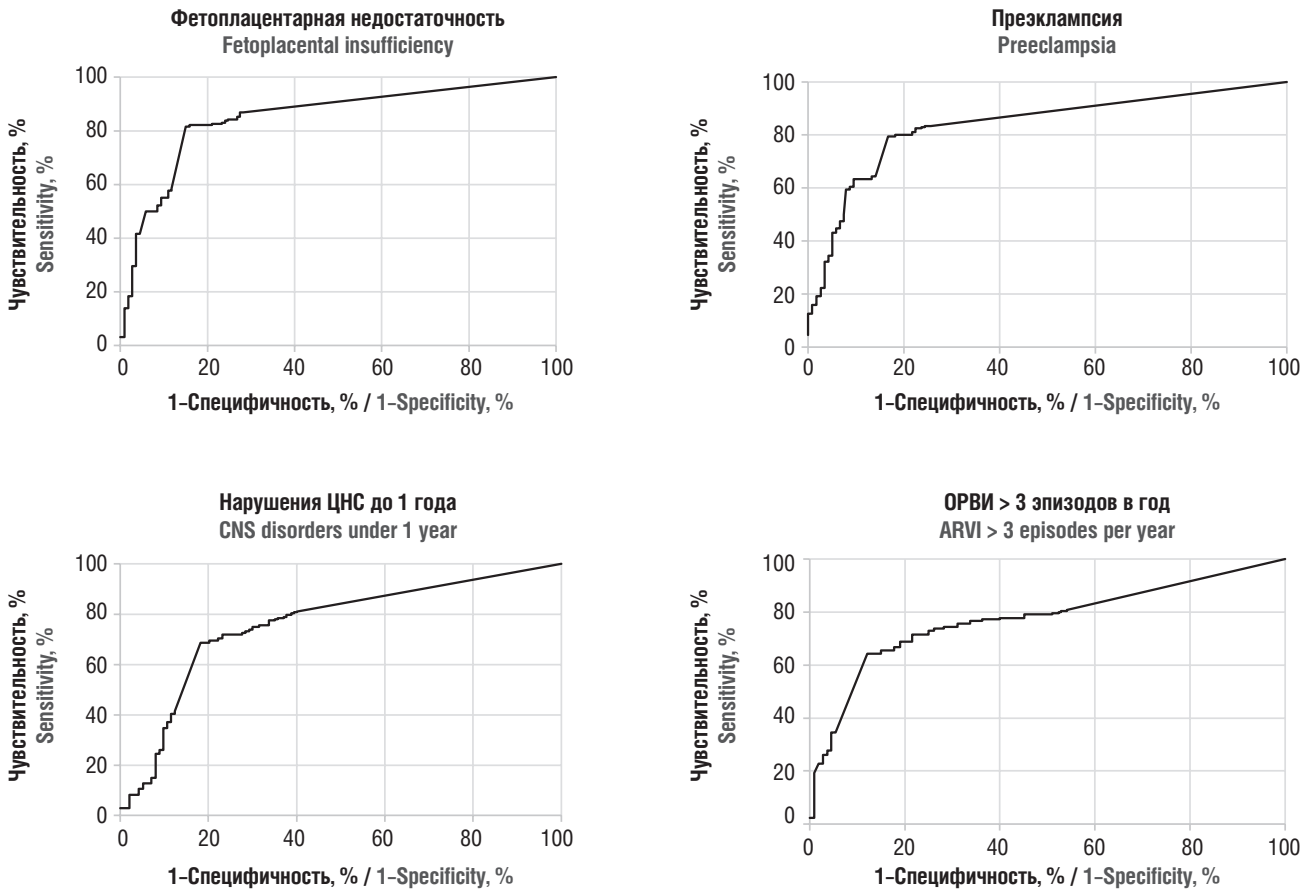

Рисунок 6. ROC-кривые вероятности развития фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии, нарушений центральной нервной системы (ЦНС) у детей до 1 года, острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у детей более 3 эпизодов в год

Figure 6. ROC-curve for probable development of fetoplacental insufficiency, preeclampsia, central nervous system (CNS) disorders in child under 1 year, acute respiratory viral infection (ARVI) in children with > 3 episodes per year.

и детской заболеваемости. Эндотелиальная дисфункция, участвуя в патогенезе множества заболеваний, сопряженных с сосудистой патологией, играет значительную роль и в нарушении микроциркуляции фетоплацентарной системы, определяя течение беременности, перинатальный исход, здоровье новорожденных детей.

Заключение / Conclusion

Поражение эндотелия в I триместре беременности, сопровождаемое снижением среднего эквивалентного диаметра циркулирующих ДЭК, является маркером нарушений развития фетоплацентарного комплекса, моделируя дальнейшее течение беременности, роды, а также состояние новорожденных. Патология маточно-плацентарного кровотока имеет в своей основе сосудистые нарушения в хорионе, и участие в этих процессах эндотелия неоспоримо. Дисфункция эндотелия во время беременности инициирует патологические процессы в микрососудистом русле, нарушая механизмы имплантации. Ишемия хориона потенцирует развитие ФПН, сопровождающей практически все акушерские и перинатальные осложнения. Компьютерная морфометрия ДЭК периферической крови может представлять перспективное направление перинатальной диагностики, обеспечивая сверхраннее обнаружение сосудистых нарушений в фетоплацентарном комплексе для своевременной профилактики акушерской, перинатальной и детской патологии.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 08.04.2020. **В доработанном виде:** 24.06.2020.	**Received:** 08.04.2020. **Revision received:** 24.06.2020.
Принята к печати: 26.08.2020. **Опубликована:** 30.10.2020.	**Accepted:** 26.08.2020. **Published:** 30.10.2020.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interest.
Финансирование	**Funding**
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	**Patient consent**
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	**Ethics approval**
Клиническое исследование одобрено межвузовским Комитетом по этике, протокол № 06-19 от 13.06.2019.	The clinical trial was approved by the Interuniversity Ethics Committee, protocol № 06-19 dated June 13, 2019.
Политика раскрытия данных клинических исследований	**Clinical trials data disclosure policy**
Все данные об отдельных участниках, собранные в ходе испытания, после деидентификации, а также протокол исследования, план статистического анализа, форма информированного согласия, отчет клинического исследования, принципы анализа будут доступны сразу после публикации и без даты окончания исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение для достижения целей в утвержденном предложении, направленном на почтовый ящик E-mail: Mironov75av@gmail.com.	All data on individual participants collected during the trial, after deidentification, as well as the study protocol, statistical analysis plan, informed consent form, clinical study report, and analytic code will be available following publication and without a completion date to researchers who will provide a methodologically based proposal to achieve the goals in an approved proposal sent to the e-mail address: Mironov75av@gmail.com.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Гри Ж.К., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидный синдром и беременность. *Акушерство и гинекология.* 2018;(10):5–11. https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.5-11.
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2015;(1):72–8.
3. Jim B., Sharma S., Kebede T., Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiol Rev*. 2010;18(4):178–89. https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e3181c60ca6.
4. Сидорова И.С., Курцер М.А., Никитина Н.А., Рзаева А.А. Роль плода в развитии преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2012;(5):23–8.
5. Стародубцева Н.Л., Кононихин А.С., Бугрова А.Е. и др. Применение протеомного анализа мочи в диагностике состояния новорожденных детей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015;160(12):849–52.
6. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р. и др. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2016;(3):24–31.
7. Моисеева И.В., Мансур Хассан С.Х. Функциональные показатели эндотелия в динамике физиологической беременности у женщин (по данным реактивной пробы плечевой артерии). *Аспирантский вестник Поволжья.* 2015;(5–6):33–7.
8. Суханова Г.А., Мондоева С.С., Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Применение гликозаминогликанов в акушерской практике для коррекции эндотелиальной дисфункции. *Медицинский алфавит.* 2018;2(13):20–5.
9. Карапетян А.О., Баева М.О., Баев О.Р. Роль внеклеточной ДНК плода в прогнозировании больших акушерских синдромов. *Акушерство и гинекология.* 2018;(4):10–5. https://doi.org/10.18565/aig.2018.4.10-15.
10. Li C., Xu Y.-M., Chen R., Deng CL. An effective treatment for penile strangulation. *Mol Med Rep.* 2013;8(1):201–4. https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1456.
11. Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В. и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015;60(4):23–39.
12. Fadini G.P., Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc Res.* 2010;87(1):12–21. https://doi.org/10.1093/cvr/cvq119.
13. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. *Сибирское медицинское образование.* 2010;4(64):7–11.
14. Герилович Л.А., Базина М.И., Егорова А.Т. и др. Эндотелин-1 у пациенток с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицина и образование в Сибири.* 2013;(6):19.
15. Мнихович М.В. Оценка апоптоза при раке молочной железы по данным изучения полутонких срезов и электронной микроскопии. *Морфология.* 2011;V(2):45–8.
16. Hladovec J., Přerovský I., Staněk V., Fabián J.Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr.* 1978;56(20):1033–6.
17. Олусола А.Д., Пенго Эльвира Т.Д.Ф. Особенность эндотелиальной дисфункции сосудов матки у женщин с ранними репродуктивными потерями. IV международная научная конференция «Science 4 Health»: тезисы докладов. *М.: РУДН,* 2012. 19–20.
18. Karthikeyan V.J., Lip G.Y. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011;3:1100–8. https://doi.org/10.2741/314.
19. Saleem Alkasiy K., Al-Habib M.F., Abdulshaheed N.A. Electron microscopic study of the effect of preeclampsia on the placental endothelial cells ultra structures during pregnancy. *Al-Kindy Col Med J.* 2010;6(1):39–44.
20. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Устьянцева Л.С. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы детей, родившихся от женщин с хронической артериальной гипертензией. Педиатрия. *Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2015;94(2):8–12.
21. Михаленко И.В., Михалев Е.В. Гуморальные показатели состояния системы сосудистого эндотелия и гемостаза у недоношенных новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(2):61–5.

References:

1. Gris J.-Ch., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. et al. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. [Antifosfolipidnyj sindrom i beremennost']. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(10):5–11. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.5-11.
2. Sidorova I.S., Nikitina N.A. Pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia. [Osobennosti patogeneza endotelioza pri preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;(1):72–8. (In Russ.).
3. Jim B., Sharma S., Kebede T., Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiol Rev*. 2010;18(4):178–89. https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e3181c60ca6.
4. Sidorova I.S., Kurtser M.A., Nikitina N.A., Rzayeva A.A. Role of the fetus in the development of preeclampsia. [Rol' ploda v razvitii preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;(5):23–8. (In Russ.).
5. Starodubtseva N.L., Kononikhin A.S., Bugrova A.E. et al. Proteomic analysis of the urine for diagnostics in newborns. [Primenenie proteomnogo analiza mochi v diagnostike sostoyaniya novorozhdennyh detej]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2015;160(12):849–52. (In Russ.).
6. Ziganshina M.M., Shilova N.V., Khasbiullina N.R. et al. Autoantibodies against endothelial antigens in preeclampsia. [Autoantitela k antigenam endoteliya pri preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(3):24–31. (In Russ.).
7. Moiseeva I.V., Mansur Hassan S.H. Functional indicators of endothelium in dynamics of physiological pregnancy in women (according to ischemic test of the humeral artery). [Funkcional'nye pokazateli endoteliya v dinamike fiziologicheskoj beremennosti u zhenshchin (po dannym reaktivnoj proby plechevoj arterii)]. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*. 2015;(5–6):33–7. (In Russ.).
8. Sukhanova G.A., Mondoeva S.S., Podzolkova N.M., Kuznetsova I.V. Application of glycosaminoglycans in obstetric practice for correction of endothelial dysfunction. [Primenenie glikozaminoglikanov v akusherskoj praktike dlya korrekcii endotelial'noj disfunkcii]. *Medicinskij alfavit*. 2018;2(13):20–5. (In Russ.).
9. Karapetyan A.O., Baeva M.O., Baev O.R. The role of fetal extracellular DNA in predicting the great obstetric syndromes. [Rol' vnekletochnoj DNK ploda v prognozirovanii bol'shih akusherskih sindromov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(4):10–5. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2018.4.10-15.
10. Li C., Xu Y.-M., Chen R., Deng CL. An effective treatment for penile strangulation. *Mol Med Rep*. 2013;8(1):201–4. https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1456.
11. Feoktistova V.S., Vavilova T.V., Sirotkina O.V. et al. The new approach to evaluation of dysfunction of endothelium: detection of number of circulating endothelium cells using flow cytometry technique. [Novyj podhod k ocenke disfunkcii endoteliya: opredelenie kolichestva cirkuliruyushchih endotelial'nyh kletok metodom protochnoj citometrii]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015;60(4):23–39. (In Russ.).
12. Fadini G.P., Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc Res*. 2010;87(1):12–21. https://doi.org/10.1093/cvr/cvq119.
13. Popova A.A., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D. Mechanism of endothelial dysfunction development. [Endotelial'naya disfunkciya i mekhanizmy ee formirovaniya]. *Sibirskoe medicinskoe obrazovanie*. 2010;4(64):7–11. (In Russ.).
14. Gerilovich L.A., Bazina M.I., Egorova A.T. et al. Endothelin-1 at patients with various sterility forms in programs of auxiliary genesial technologies. [Endotelin-1 u pacientok s razlichnymi formami besplodiya v programmah vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*. 2013;(6):19. (In Russ.).
15. Mnikhovich M.V. Assessment of apoptosis in breast cancer results of study semi-thin sections and electron microscopy. [Ocenka apoptoza pri rake molochnoj zhelezy po dannym izucheniya polutonkih srezov i elektronnoj mikroskopii]. *Morfologiya*. 2011;V(2):45–8. (In Russ.).
16. Hladovec J., Přerovský I., Staněk V., Fabián J.Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr*. 1978;56(20):1033–6.
17. Olusola A.D., Pengo Elvira T.D.F. The peculiarity of the endothelial function of the uterine vessels in women with early reproductive losses. [Osobennost' ednotelial'noj funkcii sosudov matki u zhenshchin s rannimi reproduktivnymi poteryami. IV mezhdunarodnaya nauchnaya konferenciya «Science 4 Health»: tezisy dokladov]. *Moskva: RUDN*, 2012. 19–20. (In Russ.).
18. Karthikeyan V.J., Lip G.Y. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011;3:1100–8. https://doi.org/10.2741/314.
19. Saleem Alkasiy K., Al-Habib M.F., Abdulshaheed N.A. Electron microscopic study of the effect of preeclampsia on the placental endothelial cells ultra structures during pregnancy. *Al-Kindy Col Med J*. 2010;6(1):39–44.
20. Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Ustyantseva L.S. Evaluation of cardiovascular system in children who were born from women with chronic hypertension. [Ocenka sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy detej, rodivshihsya ot zhenshchin s hronicheskoj arterial'noj gipertenziej]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2015;94(2):8–12. (In Russ.).
21. Mikhalenko I.V., Mikhalev E.V. Humoral parameters of the vascular endothelium and hemostatic systems in preterm newborn with hypoxic CNS injury. [Gumoral'nye pokazateli sostoyaniya sistemy sosudistogo endoteliya i gemostaza u nedonoshennyh novorozhdennyh detej s gipoksicheskim porazheniem CNS]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014;59(2):61–5. (In Russ.).

Сведения об авторах:
Миронов Алексей Валентинович – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 ДЗМ»; Москва, Россия. E-mail: Mironov75av@gmail.com. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1490-7004.
Торчинов Амирхан Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3876-6194.
Умаханова Мадина Мусаевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5204-4780.

About the authors:
Alexey V. Mironov – MD, PhD, Assistant, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; City Clinical Hospital № 13, Moscow, Russia. E-mail: Mironov75av@gmail.com. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1490-7004.
Amirkhan M. Torchinov – MD, Dr Sci Med, Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3876-6194.
Madina M. Umakhanova – MD, Dr Sci Med, Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5204-4780.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.