

© Коллектив авторов, 2018

О.П. ЛЕБЕДЕВА, И.О. ЖУКОВА, О.Н. ИВАШОВА, С.П. ПАХОМОВ, М.И. ЧУРНОСОВ

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ RIG-I, AIM2 И IFI16, РАСПОЗНАЮЩИХ ВИРУСНУЮ ДНК И РНК, В ПАТОГЕНЕЗЕ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ ВЫКИДЫШЕЙ И НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия

Цель исследования. Установить особенности экспрессии в децидуальной ткани мРНК внутриклеточных рецепторов RIG-I, IFI16 и AIM2, распознающих ДНК и РНК вирусов, а также белков их сигнальных путей у пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольными выкидышами ранних сроков.

Материал и методы. Были обследованы 68 пациенток со спорадическими выкидышами: 34 женщины с неразвивающейся беременностью и 34 – с самопроизвольными выкидышами на сроке 6–10 недель беременности. Контрольную группу составили 57 пациенток, которым был проведен медицинский аборт на том же сроке беременности. Из исследования были исключены пациентки, имеющие тяжелые экстрагенитальные заболевания, антифосфолипидный синдром, эндокринные причины невынашивания беременности, подтвержденные хромосомные аномалии плода. Материалом являлась децидуальная ткань, которую получали во время выскабливания полости матки. Исследование экспрессии мРНК RIG-I, IFI16 и AIM2, а также белков их сигнальных путей (ASC, TBK1, STING, каспазы-1, интерлейкина-1 β) проводили с помощью количественной полимеразной цепной реакции.

Результаты. У пациенток с неразвивающейся беременностью в децидуальной ткани выявлено семикратное увеличение экспрессии мРНК белка AIM2, распознающего внутриклеточную ДНК вирусов и листерий. Это сопровождалось увеличением экспрессии мРНК каспазы-1 и IL-1 β , способствующих индукции воспалительной реакции и клеточной гибели путем пироптоза. Достоверных изменений экспрессии мРНК RIG-I, IFI16 и белков их сигнальных путей у пациенток с неразвивающейся беременностью не наблюдалось. У пациенток с самопроизвольными выкидышами не было выявлено изменений экспрессии мРНК AIM2, RIG-I, IFI16 и белков их сигнальных путей.

Заключение. Таким образом, у пациенток с неразвивающейся беременностью в децидуальной ткани наблюдается увеличение экспрессии рецептора AIM2, распознающего ДНК вирусов и листерий. Это сопровождается увеличением экспрессии мРНК каспазы-1 и IL-1 β , приводящих к индукции провоспалительного ответа и клеточной гибели.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш, невынашивание беременности, AIM2, каспаза, интерлейкин-1 β .

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ МД-2326.2017.7.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лебедева О.П., Жукова И.О., Ивашова О.Н., Пахомов С.П., Чурносков М.И. Роль рецепторов RIG-I, AIM2 и IFI16, распознающих вирусную ДНК и РНК, в патогенезе самопроизвольных выкидышей и неразвивающейся беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2018; 7: 57-61. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.57-61>

O.P. LEBEDEVA, I.O. ZHUKOVA, O.N. IVASHOVA, S.P. PAKHOMOV, M.I. CHURNOSOV

THE ROLE OF RIG-I, AIM2 AND IFI16 RECEPTORS FOR VIRAL RNA AND DNA IN THE PATHOGENESIS OF SPONTANEOUS AND EARLY MISSED MISCARRIAGE

Belgorod National Research University

Aim. To identify the features of the expression of mRNA of intracellular RIG-I, IFI16 and AIM2 receptors for viral RNA and DNA, and their signaling pathway proteins in the decidual tissue of patients with spontaneous and early missed miscarriages.

Material and methods. The study comprised 68 patients with sporadic miscarriages, including 34 women with missed and 34 with spontaneous miscarriages at 6 to 10 weeks of gestation. The control group included 57 patients who underwent surgical termination of pregnancy at the same gestational age. Patients with severe non-obstetric comorbidities, antiphospholipid syndrome, endocrine causes of miscarriage, and confirmed fetal chromosomal abnormalities were excluded from the study. Decidual tissues were collected by uterine curettage. Expression of RIG-I, IFI16 and AIM2 mRNA and their signaling pathway proteins (ASC, TBK1, STING, caspase-1, interleukin-1 β) was analyzed using quantitative polymerase chain reaction.

Results. Patients with missed miscarriages had a seven-fold increase in the expression of decidual AIM2 mRNA protein detecting intracellular viral and *Listeria's* DNA. This elevation was accompanied by an increase in the caspase-1 and IL-1 β mRNA expression resulting in the initiation of an inflammatory response and pyroptotic cell death. Patients with missed miscarriages did not have significant changes in the expression of RIG-I and IFI16 mRNA, and their signaling pathway proteins. No changes in AIM2, RIG-I, and IFI16 mRNA expression and their signaling pathway proteins were observed in patients with spontaneous miscarriage.

Conclusion. Patients with missed miscarriages have an increased decidual expression of the AIM2 receptor for viral and *Listeria's* DNA. This increase is accompanied by an increase in the caspase-1 and IL-1 β mRNA expression, leading to the initiation of a pro-inflammatory response and cell death.

Keywords: undeveloped pregnancy, spontaneous miscarriage, missed miscarriage, AIM2, caspase, interleukin-1 β .
The study was supported by the grant of the President of the Russian Federation MD-2326.2017.7.

The authors have no conflicts of interest to report.

Suggested citation: Lebedeva O.P., Zhukova I.O., Ivashova O.N., Pakhomov S.P., Churnosov M.I. The role of RIG-I, AIM2 and IFI16 receptors for viral RNA and DNA in the pathogenesis of spontaneous and early missed miscarriage. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018; (7): 57-61. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.57-61>

Среди причин самопроизвольных выкидышей ранних сроков одно из лидирующих мест занимают воспалительные заболевания [1]. В большом систематическом обзоре была показана роль цитомегаловирусной инфекции и вируса гриппа в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков, в то время как данные о значении папилломавирусной инфекции, парвовируса В19 и вируса простого герпеса остаются противоречивыми [2]. В то же время не у всех пациенток с вышеуказанными вирусными инфекциями происходит прерывание беременности, что свидетельствует о роли иммунной системы в патогенезе невынашивания.

Известно, что рецепторы клеток системы врожденного иммунитета первыми распознают консервативные структуры вирусов, бактерий, грибов и простейших, индуцируя запуск иммунного ответа, в том числе активируя клетки приобретенного иммунитета (Т- и В-лимфоциты) [3–6]. К рецепторам, распознающим чужеродную ДНК, в том числе вирусного происхождения, относится Толл-подобный рецептор (TLR) 9, расположенный на эндосомах, а также цитозольные рецепторы IFI16 и AIM2. Рецепторами, распознающими вирусную РНК, являются TLR3 (лиганд-двухцепочечная вирусная РНК), TLR7 и TLR8 (лиганд-одноцепочечная вирусная РНК). Кроме того, двухцепочечную вирусную РНК распознает также рецептор RIG-I.

Существуют единичные работы, посвященные роли TLR, активируемых вирусными лигандами, в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков [7–10]. Однако в литературе практически отсутствуют исследования, посвященные особенностям экспрессии других внутриклеточных рецепторов, способных распознавать вирусную ДНК и РНК – AIM2, IFI16 и RIG-I.

AIM2, IFI16, RIG-I представляют собой внутриклеточные рецепторы, распознающие нуклеиновые кислоты вирусов, а также собственную ДНК в случае ее деградации [11] (рисунок).

Присутствие ДНК в цитоплазме клетки стимулирует рецептор AIM2. Это приводит к формированию

активной инфламмосомы при участии белка ASC и каспазы-1. Инфламмосома способствует переходу интерлейкина-1 β (IL-1 β) в активную форму и запуску воспалительного каскада. Отличительной особенностью всех инфламмосом является их способность существовать даже после того, как возбудитель причины, вызвавшей ее формирование, прекращается. Это способствует длительному существованию воспалительного процесса.

Белок IFI16 также способен распознавать ДНК в цитоплазме клетки с последующим формированием инфламмосомы. Кроме того, он индуцирует синтез интерферонов I типа (интерферон- α и интерферон- β) путем активации белков: стимулятора генов интерферонов (stimulator of interferon genes, STING) и ТВК-1. RIG-I распознает двухцепочечную вирусную РНК и запускает синтез интерферонов I типа через ТВК-1.

Целью работы было установить особенности экспрессии в децидуальной ткани мРНК внутриклеточных рецепторов RIG-I, IFI16 и AIM2, распознающих ДНК и РНК вирусов, а также белков их сигнальных путей у пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольными выкидышами ранних сроков.

Материал и методы исследования

Были обследованы 68 пациенток со спорадическими выкидышами: 34 женщины с неразвивающейся беременностью и 34 – с самопроизвольными выкидышами на сроке 6–10 недель беременности. Контрольную группу составили 57 пациенток, которым был проведен медицинский аборт на том же сроке беременности. Из исследования были исключены пациентки, имеющие тяжелые экстрагенитальные заболевания, антифосфолипидный синдром, эндокринные причины невынашивания беременности, подтвержденные хромосомные аномалии плода.

Материалом являлась децидуальная ткань, которую получали во время выскабливания полости матки. Характер ткани был подтвержден гистологически.

Полученную децидуальную ткань поместили в консервирующий раствор RNeasy lysis buffer (Qiagen, США). Экстракцию РНК и обратную транскрипцию проводили с помощью методов, описанных ранее [10].

Исследование экспрессии мРНК RIG-1, IFI16 и AIM2, а также белков их сигнальных путей (ASC, TBK1, STING, IL-1 β и каспазы-1) проводили с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) согласно рекомендациям MIQE [12]. Подбор праймеров генов осуществлялся с помощью базы данных BLAST (www.ncbi.nlm.nih.gov). Для ПЦР в режиме реального времени использовали смесь qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия). В качестве генов-нормировщиков были выбраны наиболее стабильно экспрессируемые – пептидилпролилизомераза А (PPIA) и β -актин.

Аmplification проводили на амплификаторе CFX96 (Biorad, США) по методике, описанной ранее [10]. Последовательность праймеров и температура отжига указаны в табл. 1.

Полученные результаты выражали в относительных единицах (отн. ед.), вычисляя их по формуле: $R = 2^{-\frac{(Cq_{target} - (Cq_{ref1} + Cq_{ref2})/2)}{}}$, где R – нормализованная экспрессия мРНК исследованных генов, Cq target – Cq исследованного гена, Cq ref – Cq генов-нормировщиков [13].

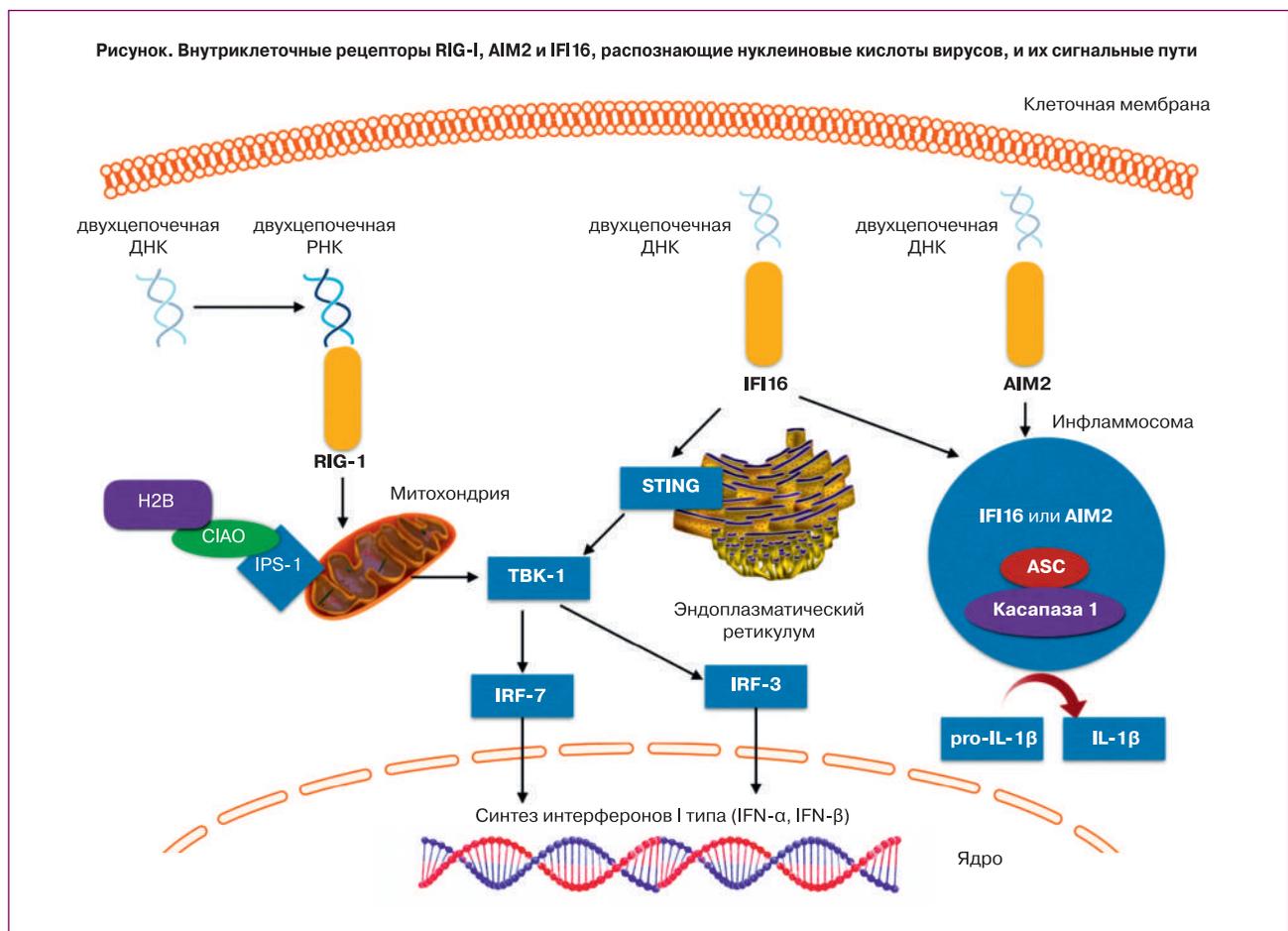
Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 13.1 (Statsoft, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова–

Смирнова. Для определения достоверности различий признаков, имеющих нормальное распределение, использовали критерий Стьюдента для двух независимых выборок, результаты представляли как $M \pm m$. При отсутствии нормального распределения достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, результаты представляли как медиану (нижний квартиль; верхний квартиль). Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Были проанализированы клинические и анамнестические данные беременных: возраст, социально-экономическое положение, профессиональные вредности, характер менструальной функции, репродуктивный анамнез, морфометрические показатели.

Не было выявлено достоверных различий в возрасте и сроке беременности у пациенток всех исследуемых групп. Средний возраст пациенток с неразвивающейся беременностью составил $27,88 \pm 2,31$ года, женщин с самопроизвольными выкидышами – $27,05 \pm 2,01$ года, пациенток контрольной группы – $26,46 \pm 1,98$ года. Все женщины являлись жительницами города Белгорода, имели среднее и высшее образование. Профессиональные вредности при сборе анамнеза выявлены не были. Не было установлено достоверных различий в возрасте менархе и про-



должительности менструального цикла. Количество беременностей и родов у пациенток всех исследуемых групп достоверно не отличалось. Однако количество выкидышей в анамнезе было достоверно выше как у пациенток с неразвивающейся беременностью ($0,72 \pm 0,48$), так и у пациенток с самопроизвольными выкидышами ($0,81 \pm 0,59$) по сравнению с контрольной группой ($0,20 \pm 0,16$) ($p < 0,05$).

При анализе морфометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела) достоверных различий между исследуемыми группами выявлено не было.

У пациенток с неразвивающейся беременностью наблюдалось семикратное увеличение экспрессии мРНК рецептора AIM2 по сравнению с группой контроля, что сопровождалось увеличением экспрессии каспазы-1 и IL-1 β (табл. 2). Экспрессия мРНК RIG-I и IFI16, а также белков их сигнальных путей в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью не имела достоверных различий с группой контроля.

AIM2 является цитоплазматическим рецептором, который распознает ДНК вирусов, а также ДНК листерий – бактерий, персистирующих внутри клетки [14, 15]. Связывание AIM2 с соответствующими лигандами приводит к формированию

инфламмосомы и активации каспазы-1 [16]. В свою очередь, активация каспазы-1 приводит к увеличению IL-1 β и запуску воспалительного ответа. IL-1 β активирует клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги, натуральные киллеры), а также Th17-лимфоциты, обладающие цитотоксическим действием [17]. Еще одним свойством каспазы-1 является способность индуцировать клеточную гибель путем пироптоза [18]. По-видимому, данный механизм реализуется при неразвивающейся беременности.

У пациенток с самопроизвольными выкидышами ранних сроков не было выявлено достоверных различий в экспрессии мРНК AIM-2, IFI16, RIG-I и белков их сигнальных путей. Это свидетельствует о том, что эти рецепторы не играют роли в патогенезе данного осложнения.

Заключение

Таким образом, у пациенток с неразвивающейся беременностью в децидуальной ткани происходит увеличение экспрессии мРНК белка AIM2, распознающего внутриклеточную ДНК вирусов и листерий. Это сопровождается увеличением экспрессии мРНК кас-

Таблица 1. Праймеры для определения экспрессии мРНК внутриклеточных рецепторов, распознающих ДНК, и белков их сигнальных путей

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	Т отжига, °C
RIG-I	CCGGCCTCATTTCTCAAAAA	CCCCTTTTGTCTTGTGGGA	55
IFI16	AACTAAGTGACTCAACCAAGGC	CACTGTTTTTCGGGTCTGAGC	57
AIM2	TGGGGGTGAAGGAAGTGT	AACTTTGGGATCAGCCTCCTG	56
TBK1	AGCCGGAAGTGCCTGAGTC	CCCACCACATCTCGAAAAC	57
STING	CCTGCATCCATCCATCCCGT	GCGGCAGTTGTTCTGAGACT	59
ASC	ATCCAGGCCCTCCTCAG	AGAGCTTCCGCATCTTGCTT	56
IL-1 β	TGAGCTCGCCAGTGAATGA	AACACGCAGGACAGGTACAG	57
Каспаза-1	GGGAGTGTGGGAAGTTGAG	GTGCCAATAGCCAGTTTGGG	55
β -актин	CAGGCACCAGGGCGTGATGG	GATGGAGGGGCCGACTCGT	64
PPIA	CCGCCGAGGAAAACCGTGTACT	TGGACAAGATGCCAGGACCCGT	64

Таблица 2. Экспрессия мРНК RIG-I, IFI16, AIM2 и белков их сигнальных путей у женщин с неразвивающейся беременностью и самопроизвольными выкидышами ранних сроков, отн. ед., Me (25%;75%)

Ген	1. Пациентки с неразвивающейся беременностью (n=34)	2. Пациентки с самопроизвольными выкидышами (n=34)	3. Контрольная группа (медицинский аборт) (n=57)	P_{1-3}	P_{2-3}
RIG-I	0,20 (0,09; 0,66)	0,34 (0,03; 0,68)	0,40 (0,21; 1,07)	>0,05	>0,05
IFI16	0,17 (0,06; 1,16)	0,28 (0,038; 0,60)	0,17 (0,05; 0,57)	>0,05	>0,05
TBK1	0,002 (0,0002; 0,006)	0,0008 (0,000006; 0,027)	0,0002 (0,000004; 0,0009)	>0,05	>0,05
STING	0,08 (0,02; 0,21)	0,16 (0,011; 0,36)	0,05 (0,006; 0,36)	>0,05	>0,05
AIM2	0,14 (0,02; 0,67)	0,11 (0,011; 0,75)	0,02 (0,006; 0,12)	<0,05	>0,05
ASC	0,02 (0,001; 0,10)	0,03 (0,006; 0,13)	0,01 (0,001; 0,06)	>0,05	>0,05
IL-1 β	0,008 (0,0001; 0,033)	0,0003 (0,000001; 0,03)	0,00005 (0,000001; 0,003)	<0,01	>0,05
Каспаза-1	0,04 (0,006; 0,12)	0,01 (0,005; 0,105)	0,013 (0,004; 0,027)	<0,05	>0,05

пазы-1 и IL-1 β , способствующих индукции воспалительной реакции и клеточной гибели путем пироптоза.

У пациенток с самопроизвольными выкидышами не наблюдается увеличения экспрессии мРНК AIM2, RIG-I, IFI16 и белков их сигнальных путей, что свидетельствует о том, что данные рецепторы не играют существенной роли в их патогенезе.

Литература/References

1. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil. Steril.* 2011; 95(3): 1156-8.
2. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E.M., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum. Reprod. Update.* 2016; 22(1): 116-33.
3. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat. Immunol.* 2015; 16(4): 343-53.
4. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. *Акушерство и гинекология.* 2012; 1: 128-36. [Sukhikh G.T., Vanko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2012; 1: 128-136. (in Russian)]
5. Фрейдлин И.С. Взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунитета при инфекциях (ревизия классических догм). *Инфекция и иммунитет.* 2011; 1(3): 199-206. [Freidlin I.S. Relationship between the innate and adaptive immunity in infections (revision of classic dogma). *Infektsiya i immunitet.* 2011; 1(3): 199-206. (in Russian)]
6. Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К., Вторушина В.В., Николаева М.А., Хачатрян Н.А., Агаджанова А.А., Ванько Л.В., Иванец Т.Ю., Сухих Г.Т. Особенности фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с идиопатическим привычным выкидышем в зависимости от исхода беременности на фоне иммуноцитотерапии. *Акушерство и гинекология.* 2017; 7: 52-60. [Krechetova L.V., Tetrushvili N.K., Vtorushina V.V., Nikolaeva M.A., Khachatryan N.A., Agadzhanova A.A., Vanko L.V., Ivanets T.Y., Sukhikh G.T. Characteristics of the phenotype of peripheral blood lymphocytes in women with idiopathic recurrent miscarriage in relation to the outcome of pregnancy during immunocytotherapy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2017; 7: 52-60. (in Russian)]
7. He M., Zhou Y., Jiang M., Li F., Yang M., Fan Y., Deng D. Increased Toll-like receptor-myeloid differentiation factor 88 expression at the maternal-fetal interface is associated with spontaneous abortion. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2017; 82(6): 553-62.
8. Bao S.H., Shuai W., Tong J., Wang L., Chen P., Sun J. Increased expression of Toll-like receptor 3 in decidual natural killer cells of patients with unexplained recurrent spontaneous miscarriage. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 165(2): 326-30.
9. Potter J.A., Garg M., Girard S., Abrahams V.M. Viral single stranded RNA induces a trophoblast pro-inflammatory and antiviral response in a TLR8-dependent and-independent manner. *Biol. Reprod.* 2015; 92(1): 17.
10. Лебедева О.П., Пахомов С.П., Ивашова О.Н., Старцева Н.Ю., Чурносков М.И. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология.* 2015; 2: 39-43. [Lebedeva O.P., Pakhomov S.P., Ivashova O.N., Starceva N.Y., Churnosov M.I. Innate immunity signaling receptors in the induction of apoptosis in early miscarriages. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2015; 2: 39-43 (in Russian)]
11. Pandey S., Kawai T., Akira S. Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015; 7(1): a016246.
12. Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M. et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin. Chem.* 2009; 55(4): 611-22.
13. Pfaffl M.W. Quantification strategies in real-time PCR. In: Bustin S.A., ed. *A-Z of quantitative PCR.* La Jolla: Int. University Line; 2004: 87-112.
14. Kim S., Bauernfeind F., Ablasser A., Hartmann G., Fitzgerald K.A., Latz E. et al. *Listeria monocytogenes* is sensed by the NLRP3 and AIM2 inflammasome. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40(6): 1545-51.
15. Jin T., Perry A., Jiang J., Smith P., Curry J.A., Unterholzner L. et al. Structures of the HIN domain: DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor. *Immunity.* 2012; 36(4): 561-71.
16. Hornung V., Ablasser A., Charrel-Dennis M., Bauernfeind F., Horvath G., Caffrey D.R. et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature.* 2009; 458(7237): 514-8.
17. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. *Иммунология: атлас.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 624с. [Khaitov R.M., Yarilin A.A., Pinegin B.V. *Immunology: an atlas.* Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 624 p. (in Russian)].
18. Fernandes-Alnemri T., Yu J.W., Datta P., Wu J., Alnemri E.S. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature.* 2009; 458(7237): 509-13.

Поступила 22.11.2017

Принята в печать 22.12.2017

Received 22.11.2017

Accepted 22.12.2017

Сведения об авторах:

Лебедева Ольга Петровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: safonova2@yandex.ru. ORCID 0000-0002-7188-6780

Жукова Ирина Олеговна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: ronny413@mail.ru. ORCID 0000-0002-8393-2852

Ивашова Олеся Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: ivashovao2@yandex.ru. ORCID 0000-0003-1480-2234

Пахомов Сергей Петрович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: pachomw@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8113-4788

Чурносков Михаил Иванович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: 8 (4722) 26-85-91. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

About the authors:

Lebedeva Olga Petrovna, MD, associate professor, professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedi str., 85. Tel.: +74722268591. E-mail: safonova2@yandex.ru. ORCID 0000-0002-7188-6780

Zhukova Irina Olegovna, resident of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedi str., 85. Tel.: +74722268591. E-mail: ronny413@mail.ru. ORCID 0000-0002-8393-2852

Ivashova Olesya Nikolaevna, assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedi str., 85. Tel.: +74722268591. E-mail: ivashovao2@yandex.ru. ORCID 0000-0003-1480-2234

Pakhomov Sergey Petrovich, MD, professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedi str., 85. Tel.: +74722268591. E-mail: pachomw@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8113-4788

Churnosov Mikhail Ivanovich, MD, professor, Head of the Department of Medical and Biological Sciences of Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedi str., 85. Tel.: +74722268591. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

308015, Russia, Belgorod, Pobedi str., 85. Tel.: +74722268591. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

308015, Russia, Belgorod, Pobedi str., 85. Tel.: +74722268591. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

308015, Russia, Belgorod, Pobedi str., 85. Tel.: +74722268591. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134

308015, Russia, Belgorod, Pobedi str., 85. Tel.: +74722268591. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID 0000-0003-1254-6134