

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-18 У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

И. О. Буштырева¹, Н. Б. Кузнецова^{1,2}, М. П. Дмитриева^{2,3,*}, Е. В. Машкина⁴,
О. С. Оксенюк², В. В. Барина¹

¹ *Общество с ограниченной ответственностью «Клиника профессора Буштыревой» пер. Соборный, д. 58, к. 7, г. Ростов-на-Дону, 344010, Россия*

² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344000, Россия*

³ *Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр» ул. Бодрая, д. 90, г. Ростов-на-Дону, 344068, Россия*

⁴ *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет» ул. Большая Садовая, д. 105, к. 42, г. Ростов-на-Дону, 344006, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. В организме беременной женщины нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными системами может приводить к формированию неблагоприятных для вынашивания беременности состояний и провоцировать осложнения беременности, одним из которых является преждевременный разрыв плодных оболочек.

Цель исследования — выявить влияние полиморфных вариантов -137G>C (rs187238), -607G>T (rs1946518), -656A>C (rs5744228) промотора гена *IL-18* на развитие преждевременного разрыва плодных оболочек в сверхранние сроки беременности.

Методы. В исследование «случай-контроль» были включены 120 беременных женщин. Исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Перинатальный центр». Исследуемые 120 беременных были разделены на две группы: основная группа состояла из 80 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 22–27 недель 6 дней, которые находились на стационарном лечении в отделении патологии беременности; контрольная группа состояла из 40 женщин с физиологически протекающей беременностью в сроке 22–27 недель 6 дней, которые находились на амбулаторном наблюдении в консультативной поликлинике. Беременные исследуемых групп были сопоставимы по акушерско-гинекологическому анамнезу. Критерии исключения из исследования: беременность двумя и более плодами, хромосомные аномалии плода, врожденные пороки развития у плода, беременность, наступившая вследствие вспомогательных репродуктивных технологий. Проведено генотипирование промоторного участка гена *IL-18* в позициях -137G>C, -607G>T, -656A>C, а также определение концентрации ИЛ-18 в периферической крови у беременных исследуемых групп.

Результаты. У беременных основной группы с преждевременным разрывом плодных оболочек в сыворотке крови концентрация интерлейкина-18 была статистически значимо выше, чем группе контроля ($p = 0,001$). По результатам генотипирования промотор-

ного участка гена *IL-18* в основной группе беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней статистически значимо чаще ($p < 0,001$) встречалась мутантная гомозигота (генотип CC) гена *IL-18* в позиции -137G>C: 67% в основной группе и 27% в группе контроля соответственно.

Заключение. Среди беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 22–27 недель 6 дней статистически значимо чаще регистрируется гомозиготное состояние полиморфного варианта гена *IL-18* в позиции -137G>C, ассоциированное с повышением уровня ИЛ-18 в их крови.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, полиморфизм гена, цитокины, интерлейкин-18

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Дмитриева М.П., Машкина Е.В., Оксенюк О.С., Баринава В.В. Полиморфизм гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек: исследование «случай-контроль». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 144–156. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-144-156>

Поступила 04.12.2020

Принята после доработки 16.02.2021

Опубликована 27.04.2021

INTERLEUKIN-18 GENE POLYMORPHISM IN PREGNANCY WITH PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES: A CASE-CONTROL STUDY

Irina O. Bushtyрева¹, Natal'ya B. Kuznetsova^{1,2}, Mariya P. Dmitrieva^{2,3,*},
Elena V. Mashkina⁴, Oksana S. Oksenyuk², Viktoriya V. Barinova¹

¹ "Klinika Professora Bushtyrevoy" LLC
Soborny per., 58, bld. 7, Rostov-on-Don, 344010, Russia

² Rostov State Medical University
Nakhichevskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344000, Russia

³ Perinatal Centre
Bodraya str., 90, Rostov-on-Don, 344068, Russia

⁴ Southern Federal University
Bolshaya Sadovaya str., 105, bld. 42, Rostov-on-Don, 344006, Russia

ABSTRACT

Background. Imbalanced pro- and anti-inflammatory systems can unfavourably condition carrying of pregnancy and provoke gestation complications, such as premature rupture of membranes.

Objectives. Assessing the contribution of SNP variants -137G>C (rs187238), -607G>T (rs1946518) and -656A>C (rs5744228) of the *IL-18* gene promoter to the incidence of extremely preterm premature rupture of membranes.

Methods. A case-control study enrolled 120 pregnant women managed at the Perinatal Centre. The women were divided in two cohorts. The study cohort comprised 80 women with premature rupture of membranes at 22–27 weeks 6 days' gestation hospitalised in a high-risk pregnancy unit, a control cohort consisted of 40 women with physiological pregnancy at

22–27 weeks 6 days' gestation following outpatient counselling. The cohorts had comparable obstetric and gynaecological histories. The study exclusion criteria were: multiple gestation, foetal chromosomal anomalies, congenital foetal malformations, pregnancy due to assisted reproduction. Genotyping was performed at positions -137G>C, -607G>T and -656A>C of the *IL-18* gene promoter with determining a peripheral blood *IL-18* level in cohorts.

Results. The premature rupture of membranes cohort had a statistically higher serum interleukin-18 concentration compared to control ($p = 0.001$). Genotyping of the *IL-18* gene promoter revealed a statistically higher rate of homozygous -137G>C mutation (CC genotype) in the premature rupture of membranes cohort at 22–27 weeks 6 days' term ($p < 0.001$), 67 vs. 27% in control.

Conclusion. A homozygous *IL-18* -137G>C polymorphic variant associated with elevated blood *IL-18* levels is statistically more common in pregnant women having premature rupture of membranes at 22–27 weeks 6 days' gestation.

Keywords: premature rupture of membranes, preterm labour, gene polymorphism, cytokines, interleukin-18

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

For citation: Bushtyeva I.O., Kuznetsova N.B., Dmitrieva M.P., Mashkina E.V., Oksenyuk O.S., Barinova V.V. Interleukin-18 gene polymorphism in pregnancy With premature rupture of membranes: A case-control study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 144–156. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-144-156>

Submitted 04.12.2020

Revised 16.02.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительный фактор вносит большой вклад в осложненное течение беременности. К одному из наиболее неблагоприятных осложнений беременности, часто ассоциированному с воспалительным фактором, относится преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), особенно неблагоприятные исходы при ПРПО встречаются в сроке беременности от 22 до 27 недель 6 дней [1–7].

Система «мать—плацента—плод», иными словами, фетоплацентарная система, — регулирующее звено в управлении процессами как при физиологически протекающей беременности, так и при развитии гестационных осложнений. Полиморфизм генетических факторов, формирующих фетоплацентарную систему, в ряде случаев определяет особенности работы системы «мать—плацента—плод» [8–11]. В норме при беременности соблюдается оптимальный баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в фетоплацентарном комплексе [12–18]. Нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными системами может приводить к формированию неблагоприятных для развития беременности состояний и провоцировать гестационные осложнения, одним из которых является ПРПО [18–25].

Изучение особенностей многогранной структуры цитокиновой системы, расшифровка путей регуляции функциональной активности клеток иммунной системы и генетического контроля иммунного ответа могут приблизить нас к решению проблемы предотвращения осложнений беременности, ассоциированных с воспалительным фактором.

Для многих генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов известны замены одиночных нуклеотидов (Single Nucleotide Polymorphism — SNP), которые располагаются в регуляторных участках генов. Данная замена одиночных нуклеотидов в гене цитокина оказывает влияние на транскрипторную активность. При этом происходит изменение концентрации данного цитокина в плазме крови в сторону увеличения или уменьшения [1, 8, 12].

Иммунный ответ является индивидуальным в организме каждого человека, при встрече с патогенными факторами может активироваться как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Путь, по которому идет активация защитных механизмов организма, имеет большое значение.

Цитокины — это биологически активные эндогенные медиаторы. Цитокины обеспечивают обмен информацией между различными клетками внутри одного органа и формирование связи

между органами и системами как в физиологических условиях, так и при воздействии патогенных факторов [8, 24, 26, 27]. При патологических состояниях уровень цитокинов значительно возрастает, тогда как при физиологически протекающей беременности их выработка находится на минимальном уровне. По данным литературы, различия в генах, контролирующих защитные системы организма, могут оказывать влияние на уровень продукции цитокинов и, в свою очередь, на развитие и реализацию иммунного ответа [3, 17].

Отдельные варианты генотипов цитокинов могут быть связаны с изменением биосинтеза соответствующего белкового продукта, что также оказывает влияние на характер течения болезни, возникновение определенных осложнений заболевания [8, 15, 20, 21, 24].

Состояние здоровья и благополучия в организме в целом характеризуется постоянной сбалансированной продукцией цитокинов на низком уровне, что необходимо для поддержания гомеостаза. При повышении продукции некоторых цитокинов могут возникать различные патологические состояния и заболевания, тяжесть которых варьирует от легкой до выраженной [8, 12, 13, 15, 22].

В связи со всем вышеизложенным крайне важно определение наследственной генетической предрасположенности для понимания молекулярных механизмов развития воспалительных

реакций в организме, особенно в период беременности.

Очень важную роль среди иммунорегулирующих противовоспалительных цитокинов занимает интерлейкин-18 (ИЛ-18): активирует продукцию гамма интерферона (IFN γ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-2 (ИЛ-2), повышает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, увеличивает литическую активность НК-клеток. ИЛ-18 принимает участие в формировании клеточного и гуморального, врожденного и приобретенного иммунного ответов [13]. У человека ген *IL-18* расположен в хромосоме 11q22.2-q22.3.

Цель исследования — выявить влияние полиморфных вариантов -137G>C (rs187238), -607G>T (rs1946518), -656A>C (rs5744228) промотора гена *IL-18* на развитие преждевременного разрыва плодных оболочек в сверхранние сроки беременности.

МЕТОДЫ

В исследование «случай-контроль» были включены 120 беременных женщин в сроке гестации 22–27 недель 6 дней. Исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Перинатальный центр» (ГБУ РО «ПЦ»). Исследуемые 120 беременных были разделены на две группы: основная группа состояла из 80 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке



Рис. 1. Дизайн исследования.
Fig. 1. Experimental design.

22–27 недель 6 дней, которые находились на стационарном лечении в отделении патологии беременности; контрольная группа состояла из 40 женщин в сроке 22–27 недель 6 дней с физиологически протекающей беременностью, которые находились на амбулаторном наблюдении в консультативной поликлинике (схема дизайна исследования представлена на рисунке 1).

Средний возраст беременных основной группы составил $29,7 \pm 4,3$ года, группы контроля — $29,4 \pm 5,4$ года (*U*-критерий Манна — Уитни $p = 0,87$), группы сопоставимы. Беременные обеих клинических групп были сопоставимы по акушерско-гинекологическому анамнезу (рис. 3).

Критерии включения и исключения из исследования приведены на рисунке 2.

Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток исследуемых групп анализировали по данным, указанным в обменной карте. Один самопроизвольный аборт (до 12 недель) в основной группе встречался у 20 пациенток (25%), в группе контроля — у 9 (24%) (p -value $> 0,05$); один поздний самопроизвольный аборт (от 12 до 22 недель) в основной группе — у 24 человек (30%), в контрольной группе — у 6 (24%) (p -value $> 0,05$); одна неразвивающаяся беременность встречалась в основной группе у 14 женщин (17%), в группе контроля — 8 (20%) (p -value $> 0,05$); привычное невынашивание беременности в основной группе было у 14 беременных (17%), в контрольной группе — у 6 (15%) (p -value $> 0,05$); один медицинский аборт встречался у 28 женщин (35%) основной группы и у 18 пациенток (44%) контрольной группы (p -value $> 0,05$); два и более медицинских аборта встречались в основной группе у 16 пациен-

ток (20%), в группе контроля — у 10 (24%) (p -value $> 0,05$); кесарево сечение в основной группе было у 15 женщин (19%), в группе контроля — у 6 (15%) (p -value $> 0,05$); оперированная ранее шейка матки встречалась в основной группе у 18 женщин (22%), в группе контроля — у 8 (20%) (p -value $> 0,05$). Сравнение данных акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток исследуемых групп установило отсутствие статистически значимых различий, что говорит о том, что анамнестические факторы обладают малой прогностической значимостью в прогнозировании наступления ПРПО в сверхранние сроки гестации (рис. 3).

В исследование включены беременные с консультативно-диагностического поликлинического приема и госпитализированные в отделение патологии беременности ГБУ РО «ПЦ» в период с октября 2017 по январь 2020 года.

Всем беременным было проведено генотипирование полиморфных локусов промоторных регионов гена *IL-18* в позициях -137G>C, -607G>T, -656A>C, а также определение концентрации ИЛ18 в периферической крови.

Забор биологического материала (крови) у пациенток основной группы осуществлялся при поступлении в отделение патологии беременных до начала лечения антибактериальными препаратами в первые 12 часов после постановки диагноза ПРПО, у пациенток контрольной группы — на амбулаторном этапе в поликлиническом отделении в сопоставимые сроки беременности.

Методика исследования заявленных в исследовании позиций отображена на рисунке 4.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- срок беременности 22–28 недель;
- одноплодная беременность

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- хромосомные аномалии;
- врожденные пороки плода, установленные в течение беременности;
- многоплодная беременность;
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- ИППП (острая фаза воспаления);
- беременность вследствие ВРТ

Рис. 2. Критерии включения и исключения беременных в группу исследования.

Примечание: ИППП — инфекции, передаваемые половым путем; ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии.

Fig. 2. Study inclusion and exclusion criteria.

Note: ИППП — sexually transmitted infection, ВРТ — assisted reproductive technology.



Рис. 3. Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток исследуемых групп (по данным обменной карты).
Fig. 3. Obstetric and gynaecological histories in study cohorts

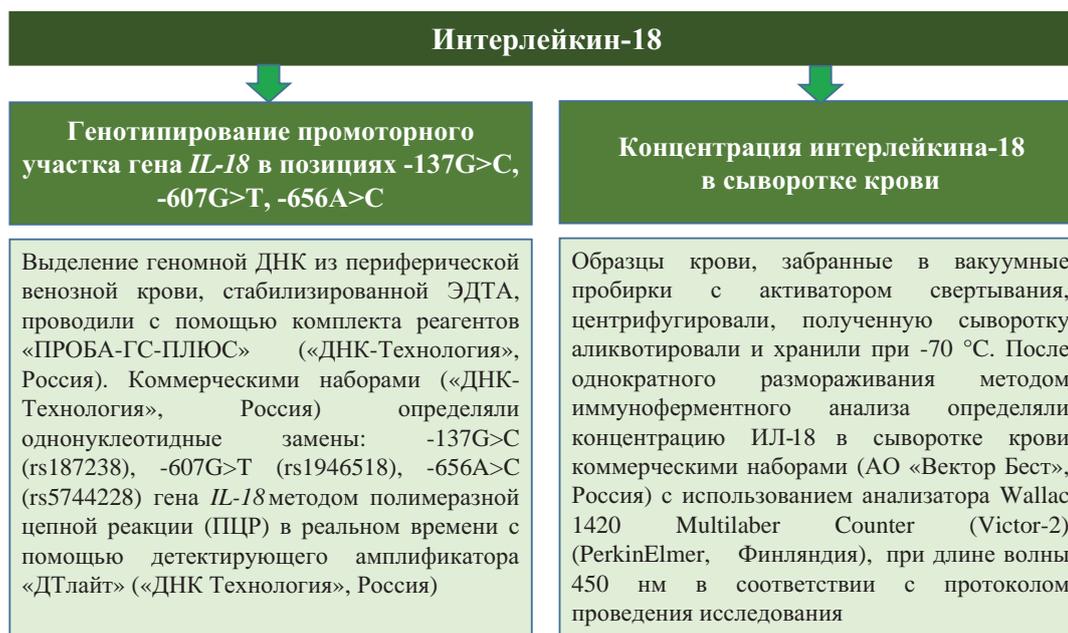


Рис. 4. Методика исследования исследуемого биологического материала.
Fig. 4. Biosample processing protocols.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. С использованием следующих критериев: непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни, критерий χ^2 Пирсона, точный двусторонний критерий Фишера, логистическая регрессия с расчетом относительного риска и отношения шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования установлено, что у беременных с ПРПО в 22–27 недель 6 дней (основная группа) уровень ИЛ-18 в сыворотке крови составил 334 [267; 384] пг/мл, в группе контроля — 209 [143; 304] пг/мл ($p = 0,001$, непараметрический критерий Манна — Уитни) (табл. 1).

Таблица 1. Уровень ИЛ-18 в периферической крови беременных исследуемых групп
Table 1. Peripheral blood IL-18 level in study cohorts

Уровень цитокина в крови, пг/мл	Основная группа, n = 80	Контрольная группа, n = 40	p-value (критерий Манна — Уитни)
ИЛ-18	334 [267; 384]	209 [143; 304]	0001

Таблица 2. Частоты генотипов по полиморфным вариантам гена IL-18 у пациенток исследуемых групп
Table 2. IL-18 SNP haplotype frequencies in study groups

№ группы	Вариант генотипа	Полиморфизм гена IL18		
		-137 G>C	-607 G>T	-656 A>C
1-я группа	Гомозигота по аллели дикого типа (нормальная гомозигота)	5 (6%)	59 (74%)	54 (67%)
	Гетерозигота	22 (27%)	12 (15%)	26 (33%)
	Гомозигота по полиморфному варианту гена (мутантная гомозигота)	53 (67%)	9 (11%)	0 (0%)
2-я группа	Гомозигота по аллели дикого типа (нормальная гомозигота)	22 (54%)	28 (70%)	18 (46%)
	Гетерозигота	8 (19%)	6 (15%)	18 (46%)
	Гомозигота по полиморфному варианту гена (мутантная гомозигота)	10 (27%)	6 (15%)	4 (8%)

Таблица 3. Ассоциация полиморфизма -137G>C гена IL-18 с преждевременным разрывом плодных оболочек
Table 3. Association of IL-18 -137G>C variant with premature rupture of membranes

IL-18 -137G>C	Основная группа	Контрольная группа	ОШ	95% доверительный интервал	p-value (логистическая регрессия)
Генотип GG	6%	54%	5,6	1,9 –16,2	<0,001
Генотип GC	27%	19%			
Генотип CC	67%	27%			

Проведено исследование полиморфизма гена *IL-18* в позициях: -137G>C, -607G>T, -656A>C. Были получены следующие результаты (табл. 2): по полиморфизму гена *IL-18*: -137G>C было следующее распределение генотипов: в 1-й группе — гомозигота по аллели G (нормальная гомозигота, генотип GG) в 6% (n = 5), гетерозигота (генотип GC) в 27% (n = 22), мутантная гомозигота (генотип CC) в 67% (n = 53), во 2-й группе — нормальная гомозигота GG в 54% (n = 22), гетерозигота (генотип GC) в 19% (n = 8), мутантная гомозигота по аллели C (генотип CC) в 27% (n = 10); по полиморфизму гена *IL-18*: -607G>T было следующее распределение генотипов: в 1 группе — генотип GG в 74% (n = 59), генотип GT в 15% (n = 12), генотип TT в 11% (n = 9), во 2-й — генотип GG в 70% (n = 28), генотип GT в 15% (n = 6), генотип TT в 15% (n = 6); по полиморфизму гена *IL-18*: -656A>C было следующее распределение генотипов: в 1-й группе — нормальная гомозигота (генотип AA) в 67% (n = 54), гетерозигота (генотип AC) в 33% (n = 26), мутантная гомозигота (генотип CC) в 0%, во 2-й группе — нормальная гомозигота (генотип AA) в 46% (n = 18), гетерозигота (генотип AC) в 46% (n = 18), мутантная гомозигота (генотип CC) в 8% (n = 4).

По результатам исследования в группе беременных с ПРПО в 22–27 недель 6 дней статисти-

чески значимо чаще встречалась (p < 0,001, точный двусторонний критерий Фишера) мутантная гомозигота (генотип CC) по полиморфному варианту *IL-18*: -137G>C: 67% в основной группе и 27% в группе контроля (табл. 2).

Оценка значимости наследственных факторов с применением метода логистической регрессии показала, что генотип матери CC (мутантная гомозигота) гена *IL-18* в позиции -137 G>C повышает риск ПРПО в 22–27 недели 6 дней в 5,6 раза (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

Результаты нашего исследования показали, что в сыворотке крови беременных основной группы (с ПРПО в 22–27 недель 6 дней) концентрация интерлейкина 18 статистически значимо выше, чем у беременных группы контроля.

Изучив полиморфизм гена *IL-18*, мы выявили значимые отличия в частотах генотипов по локусу -137G>C гена *IL-18*. Среди женщин основной группы (ПРПО) частота встречаемости гомозигот по полиморфному варианту гена (генотип CC) в позиции -137G>C статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. На основании

этого нами сделан вывод, что генотип -137СС гена *IL-18* является генотипом высокого риска развития преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке 22–27 недель 6 дней.

Кроме того, в основной группе беременных статистически значимо большее количество женщин имели носительство гомозиготы (генотип СС) по полиморфному варианту гена ИЛ-18: -137G>C, что сочеталось со статистически значимым увеличением концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови в данной группе исследуемых по сравнению с контрольной. На основании этого нами сделан вывод, что носительство гомозиготы ИЛ-18: -137G>C в нашем исследовании было ассоциировано с повышенной концентрацией ИЛ-18 в сыворотке крови в группе беременных с ПРПО.

Обсуждение результатов исследования

В данном исследовании нами были выявлены различия в частоте встречаемости генотипов гена интерлейкина-18 в группах беременных с ПРПО и с физиологическим течением гестации. Данные различия сопровождались изменениями системного цитокинового статуса. На основании этого можно высказать гипотезу о том, что первичным в нарушении гомеостаза цитокинов может выступать нарушение уровня экспрессии белка (а именно ИЛ-18) ввиду носительства мутантного варианта гена.

Иммунный ответ является индивидуальным в организме каждого человека, при встрече с патогенными факторами может активироваться как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Путь, по которому идет активация защитных механизмов организма, имеет большое значение.

По данным литературы, физиологически протекающая беременность сопровождается активацией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в фетоплацентарной области [21, 24, 25].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Богомазова И.М. Полиморфизм генов цитокинов IL-1B, TNF, IL-1RA И IL-4 повышает риск развития преждевременных родов. *Биохимия*. 2019; 84(9): 1281–1288. DOI: 10.1134/S0320972519090069
2. Дударева Ю.А., Гурьева В.А., Фильчакова О.Н. Течение, исход беременности и акушерская тактика при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24–32 недели. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(5): 237–241. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-237-241
3. Любомирська К.С. Імуногенетичні чинники розвитку передчасного розриву плодкових оболонок при недоношеній вагітності в Запорізькій області. *Патологія*. 2018; 15(44): 309–318. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.3.151725
4. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020; 3(1): 16–19. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19
5. Lucaroni F., Morciano L., Rizzo G., D'Antonio F., Buonuomo E., Palombi L., Arduini D. Biomarkers for predict-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что беременные с ПРПО в сверхранние сроки (22–27 недель 6 дней) характеризуются статистически значимо частым носительством гомозиготного состояния полиморфизма -137G>C гена *IL-18*, что ассоциируется с повышением уровня ИЛ-18 в их крови. Выявление носительства указанного полиморфного варианта гена у беременных женщин может служить в качестве предиктивного маркера развития преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке 22–27 недель 6 дней.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие. Проведенное исследование одобрено локальным независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344000, Россия), протокол № 18/17 от 26.10.2017 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

All persons in the survey provided a free written informed consent. The study was approved by the Local Independent Committee for Ethics of Rostov State Medical University (Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344000, Russia), Minutes No. 18/17 of 26 October, 2017.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

- ing spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 31(6): 726–734. DOI: 10.1080/14767058.2017.1297404
6. Phillips C., Velji Z., Hanly C., Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(6): e015402. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015402
 7. Menon R., Richardson L.S. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin. Perinatol.* 2017; 41(7): 409–419. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.012
 8. Барковский Д. Є. Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності. *Запорізький медичний журнал.* 2019; 21(3(114)): 373–376. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191
 9. Liubomyrska K.S., Kamyshnyi O.M., Krut Yu.Ya. Association between single nucleotide polymorphism of immunoregulatory genes and preterm premature rupture of membranes in preterm labour. *Pathologia.* 2018; 15(2(43)): 187–193. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.2.141400
 10. Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Милева О.И., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Новая концепция иммунологической регуляции системы «Мать-Плод»: плод как ключевой игрок в поддержании иммунного гомеостаза. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(1): 45–51. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-45-51
 11. Pereyra S., Sosa C., Bertoni B., Sapiro R. Transcriptional analysis of fetal membranes reveals pathways involved in preterm birth. *BMC Med. Genomics.* 2019; 12(1): 53. DOI: 10.1186/s12920-019-0498-3
 12. Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Андриевская И.А., Петрова К.К. Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2020; 5(4): 8–13. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.1
 13. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Григорьянц А.А., Левкович М.А., Никашина А.А., Ерджанян Л.Л. Цитокины сыворотки крови и околоплодных вод при некоторых осложнениях беременности. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019; 14(2): 380–382. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14095
 14. Крукиер И.И., Левкович М.А., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Ерджанян Л.Л., Михельсон А.А., Смолянинов Г.В., Попова Н.Н. Влияние дисбаланса цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови женщины на развитие преждевременных родов. *Доктор.Ру.* 2019; 4(159): 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-19-22
 15. Лебедева О.П., Ивашкевич А.Н. Экспрессия мРНК IL-2, IL10, IL-12 и IL-23 в децидуальной ткани у пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольными выкидышами ранних сроков. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019; 5(3): 71–81. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-8
 16. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Таланова И.Е., Куст А.В., Козелкова Е.В. Особенности содержания цитокинов периферической крови у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020; 65(5): 299–303. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-299-303
 17. Pandey M., Chauhan M., Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J. Med. Res.* 2017; 146(3): 316–327. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1624_14
 18. Баев О.Р., Тысячный О.В., Климов В.А., Балашов И.С. Клинико-экономическая эффективность теста определения плацентарного а-микроглобулина-1 и клинической диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек. *Акушерство и гинекология.* 2019; 8: 71–77. DOI: 10.18565/aig.2019.8.71-76
 19. Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Садекова А.А., Сарибекова А.Г., Кокоева Д.Н., Салпагарова З.Х., Меджидова М.К., Вторушина В.В., Кречетова Л.В. Прогнозирование преждевременных родов путем комбинированного определения цитокинов и внеклеточной ДНК. *Акушерство и гинекология.* 2019; 1: 86–91. DOI: 10.18565/aig.2019.1.86-91
 20. Нариманова Г.В., Гулиев М.Р., Шахвердиева И.Д., Керимова И.А. Сравнительная оценка цитокиновой продукции при физиологической и осложненной TORCH-инфекциями беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 18(5): 61–65. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-61-65
 21. Щербakov В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(2): 15–21. DOI: 10.17116/rosakush20202002115
 22. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity.* 2018; 49(3): 397–412. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.017
 23. Huang L., Hou Q., Huang Y., Ye J., Huang S., Tian J., Tang R., Liu C., Long Y., Qin X., Weng X., Huang Y., Li M., Yang X., Mo Z. Serum multiple cytokines for the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women: A nested case-control study. *Cytokine.* 2019; 117: 91–97. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.007
 24. Новикова С.В., Дальниковская Л.А., Будыкина Т.С., Бирюкова Н.В., Климова И.В. Диагностическое и прогностическое значение исследования биохимических маркеров угрозы прерывания беременности у женщин с укороченной шейкой матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(4): 18–26. DOI: 10.17116/rosakush20202004118
 25. Шадеева Ю.А., Гурьева В.А., Николаева М.Г., Евтушенко Н.В. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции плода при сверхранных и ранних преждевременных родах, индуцированных

разрывом околоплодных оболочек. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020; 14(4): 490–501. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.110

26. Raba G., Tabarkiewicz J. Cytokines in Preterm Delivery: Proposal of a New Diagnostic Algo-

rithm. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 8073476. DOI: 10.1155/2018/8073476

27. Tengvall S., Che K.F., Lindén A. Interleukin-26: An Emerging Player in Host Defense and Inflammation. *J. Innate. Immun.* 2016; 8(1): 15–22. DOI: 10.1159/000434646

REFERENCES

1. Belousova V.S., Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Bogomazova I.M., Svitich O.A. Polymorphism of the IL-1 β , TNF, IL-1RA and IL-4 cytokine genes significantly increases the risk of preterm birth. *Biochemistry (Moscow)*. 2019; 84(9): 1040–1046. DOI: 10.1134/S0006297919090062
2. Dudareva Yu.A., Guryeva V.A., Filchakova O.N. Course and outcome of pregnancy, obstetric tactics by preterm rupture of membranes at the term of 24–32 weeks. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2018; 24(5): 237–241 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-237-241
3. Liubomyrska K.S. Immunogenetic factors for the development of premature rupture of membranes in preterm labour in Zaporizhzhia region. 2018; 15(44): 309–318 (In Ukr., English abstract). DOI: 10.14739/2310-1237.2018.3.151725
4. Tosheva I.I., Ikhtiyarova G.A. Pregnancy outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020; 3(1): 16–19 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19
5. Lucaroni F., Morciano L., Rizzo G., D'Antonio F., Buonuomo E., Palombi L., Arduini D. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 31(6): 726–734. DOI: 10.1080/14767058.2017.1297404
6. Phillips C., Velji Z., Hanly C., Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(6): e015402. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015402
7. Menon R., Richardson L.S. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin. Perinatol.* 2017; 41(7): 409–419. DOI: 10.1053/j.semper.2017.07.012
8. Barkovskiy D.Ye. Changes in T-helper associated cytokines and the risk of miscarriage. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019; 21(3(114)): 373–376 (In Ukr., English abstract). DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191
9. Liubomyrska K.S., Kamyshnyi O.M., Krut Yu.Ya. Association between single nucleotide polymorphism of immunoregulatory genes and preterm premature rupture of membranes in preterm labour. *Pathologia*. 2018; 15(2(43)): 187–193. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.2.141400
10. Pankratyeva L.L., Muhin V.E., Mileva O.I., Volodin N.N., Rummyantsev A.G. A new concept of immunological regulation of the Mother-Fetus system: the fetus as a key player in maintaining immune homeostasis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2020; 99(1): 45–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-45-51
11. Pereyra S., Sosa C., Bertoni B., Sapiro R. Transcriptional analysis of fetal membranes reveals pathways involved in preterm birth. *BMC Med. Genomics*. 2019; 12(1): 53. DOI: 10.1186/s12920-019-0498-3
12. Zhukovets I.V., Leshchenko O.Y., Andrievskaya I.A., Petrova K.K. The Role of Cytokines in the Development of Early Pregnancy Loss in Women with a History of Metabolic Disorders. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020; 5(4): 8–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.1
13. Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Grigoriantz A.A., Levkovich M.A., Nikashina A.A., Yerdzhanyan L.L. Cytokines of blood serum and amniotic fluid in some complications of pregnancy. *Medical News of North Caucasus*. 2019; 14(2): 380–382 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14095
14. Krukier I.I., Levkovich M.A., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu., Erdzhanyan L.L., Mikhelson A.A., Smolyaninov G.V., Popova N.N. The Impact of impaired serum and amniotic fluid cytokine profiles on the risk of preterm delivery. *Doctor.Ru*. 2019; 4(159): 19–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-19-22
15. Lebedeva O.P., Ivaschewici A.N. IL-2, IL-10, IL-12 and IL-23 mRNA expression in the decidual tissue in patients with missed and spontaneous abortions in early pregnancy. *Research Results in Biomedicine*. 2019; 5(3): 71–81 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-8
16. Malysheva A.I., Sotnikova N.Y., Kroshkina N.V., Talanova I.E., Kust A.V., Kozelkova E.V. Peculiarities of the content of peripheral blood cytokines in pregnant women with a habitual miscarriage. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65(5): 299–303 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-299-303
17. Pandey M., Chauhan M., Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J. Med. Res.* 2017; 146(3): 316–327. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1624_14
18. Baev O.R., Tsyachnyi O.V., Klimov V.A., Balashov I.S. Clinical and economic effectiveness of a placental A-microglobulin-1 test and that of the clinical diagnosis of premature rupture of membranes. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2019; 8: 71–77 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2019.8.71-76

19. Krasnyi A.M., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Sadekova A.A., Saribekova A.G., Kokoeva D.N., Salpagarova Z.Kh., Medzhidova M.K., Vtorushina V.V., Krechetova L.V. Predicting preterm labor by combined testing of cytokines and cell-free DNA. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2019; 1: 86–91 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2019.1.86-91
20. Narimanova G.V., Guliev M.R., Shakhverdieva I.J., Kerimova I.A. A comparative assessment of cytokine production in uncomplicated pregnancy and pregnancy complicated by TORCH infections. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(5): 61–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-61-65
21. Shcherbakov V.I., Pozdnyakov I.M., Shirinskaya A.V., Volkov M.V. Role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of preterm birth and preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 20(2): 15–21 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/rosakush20202002115
22. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity*. 2018; 49(3): 397–412. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.017
23. Huang L., Hou Q., Huang Y., Ye J., Huang S., Tian J., Tang R., Liu C., Long Y., Qin X., Weng X., Huang Y., Li M., Yang X., Mo Z. Serum multiple cytokines for the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women: A nested case-control study. *Cytokine*. 2019; 117: 91–97. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.007
24. Novikova S.V., Dal'nikovskaya L.A., Budykina T.S., Biryukova N.V., Klimova I.V. Diagnostic and prognostic value of the study of biochemical markers of the threat of abortion in women with a short cervix. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 20(4): 18–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/rosakush20202004118
25. Shadeeva Yu.A., Guryeva V.A., Nikolaeva M.G., Evtushenko N.V. Predicting intrauterine fetal infection risk in extremely preterm and early preterm births induced by rupture of the amniotic membranes. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020; 14(4): 490–501 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.110
26. Raba G., Tabarkiewicz J. Cytokines in Preterm Delivery: Proposal of a New Diagnostic Algorithm. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 8073476. DOI: 10.1155/2018/8073476
27. Tengvall S., Che K.F., Lindén A. Interleukin-26: An Emerging Player in Host Defense and Inflammation. *J. Innate. Immun.* 2016; 8(1): 15–22. DOI: 10.1159/000434646

ВКЛАД АВТОРОВ

Буштырева И.О.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — формирование исследуемых групп пациентов.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Кузнецова Н.Б.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — формирование исследуемых групп пациентов, проведение исследования.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Дмитриева М.П.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор первичной документации,

сбор биологического материала пациентов, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; подготовка работы к публикации.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Машкина Е.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — формирование исследуемых групп пациентов, проведение исследования.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Оксенюк О.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — формирование исследуемых групп пациентов, проведение исследования.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Баринава В.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — формирование исследуемых групп пациентов, проведение исследования.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Bushtyreva I.O.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — forming of study cohorts.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kuznetsova N.B.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — forming of study cohorts, conducting research.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Dmitrieva M.P.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, inter alia, collection of primary documentation, patient biological material, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, preparing work for publication.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Mashkina E.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — forming of study cohorts, conducting research.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Oksenyuk O.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — forming of study cohorts, conducting research.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Barinova V.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — forming of study cohorts, conducting research.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Буштырева Ирина Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, директор общества с ограниченной ответственностью «Клиника профессора Буштыревой».

<https://orcid.org/0000-0001-9296-2271>

Кузнецова Наталья Борисовна — доктор медицинских наук, доцент, профессор Центра симуляционного обучения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач клиники общества с ограниченной ответственностью «Клиника профессора Буштыревой».

<https://orcid.org/0000-0002-0342-8745>

Дмитриева Мария Петровна* — младший научный сотрудник Центра симуляционного обучения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — акушер-гинеколог государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Перинатальный центр».

<https://orcid.org/0000-0003-2155-6668>

Контактная информация: e-mail: dr.dmitrieva@inbox.ru; тел.: +7 (951) 830-65-06;

ул. Бодрая, д. 90, г. Ростов-на-Дону, 344068, Россия.

Машкина Елена Владимировна — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет».

<https://orcid.org/0000-0002-4424-9508>

Оксенюк Оксана Станиславна — кандидат медицинских наук, руководитель Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2592-1167>

Баринова Виктория Владиславовна — кандидат медицинских наук, врач — акушер-гинеколог общества с ограниченной ответственностью «Клиника профессора Буштыревой».

<https://orcid.org/0000-0002-8584-7096>

Irina O. Bushtyрева — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, “Klinika Professora Bushtyrevoy” LLC.

<https://orcid.org/0000-0001-9296-2271>

Natal'ya B. Kuznetsova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Simulation-Based Learning Centre, Rostov State Medical University; Chief Physician, “Klinika Professora Bushtyrevoy” LLC.

<https://orcid.org/0000-0002-0342-8745>

Mariya P. Dmitrieva* — Junior Researcher, Simulation-Based Learning Centre, Rostov State Medical University; Physician (obstetrics and gynaecology), Perinatal Centre.

<https://orcid.org/0000-0003-2155-6668>

Contact information: e-mail: dr.dmitrieva@inbox.ru; tel.: +7 (951) 830-65-06;

Bodraya str., 90, Rostov-on-Don, 344068, Russia.

Elena V. Mashkina — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Prof., Chair of Genetics, Southern Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-4424-9508>

Oksana S. Oksenyuk — Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Research Laboratory, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2592-1167>

Viktoriya V. Barinova — Cand. Sci. (Med.), Physician (obstetrics and gynaecology), “Klinika Professora Bushtyrevoy” LLC.

<https://orcid.org/0000-0002-8584-7096>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author