

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-26-31>

ВЛИЯНИЕ ГЕСТАГЕНОВ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

ЕЛИЗАРОВА Н.Н.^{*1}, АРТЫМУК Н.В.², ПОЛЕНКО Е.Г.³

¹ГАОУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

³ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Определить уровень антител Ig классов А и G к эстрадиолу, прогестерону, бензо[а]пирену у женщин с преждевременными родами и оценить влияние на него назначения гестагенов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное сравнительное исследование. В исследование включено 199 беременных женщин, у которых определялись уровни АТ Ig классов А и G к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену и влияние на них гестагенов. I группу составили 68 женщин с преждевременными родами, II группу – 131 женщина со срочными родами.

Результаты. Уровень антител IgA к эстрадиолу у пациенток с преждевременными родами статистически значимо выше, чем у женщин со

срочными родами, а назначение гестагенов не снижало их уровень у женщин высокой группы риска преждевременных родов.

Заключение. Определение уровня антител к эстрадиолу, вероятно, может помочь в прогнозировании такого осложнения беременности, как преждевременные роды.

Ключевые слова: преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, недоношенность, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г. Влияние гестагенов на иммунологические факторы риска преждевременных родов // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 26-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-26-31>

*Корреспонденцию адресовать:

Елизарова Наталья Николаевна, 650061, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22; E-mail: gkokb@mail.ru
©Елизарова Н.Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

THE EFFECT OF PROGESTAGENS ON IMMUNOLOGICAL RISK FACTORS OF PRETERM BIRTH

NATALIA N. ELIZAROVA^{**1}, NATALIA V. ARTYMU², ELENA G. POLENOK³

¹Belyaev Kemerovo Regional Hospital, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

³Institute of Human Ecology Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To determine the level of IgA and IgG to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene in

women with or without preterm labor and to assess whether the administration of progestagens affect these parameters.

Materials and Methods. We measured the levels of IgA and IgG to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene in serum of 199 pregnant women (68 with PL and 81 with normal delivery) with the following analysis of associations between progestagen administration and these parameters.

Results. The level of IgA to estradiol in patients with preterm labor was significantly higher than in women with normal delivery, and the administration of progestagens did not reduce their

level in women with preterm birth.

Conclusions. Measurement of the antibodies to estradiol may help in predicting pregnancy complications such as preterm birth.

Keywords: premature rupture of membranes, preterm birth, prematurity, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Natalia N. Elizarova, Natalia V. Artyuk, Elena G. Polenok. The effect of progestagens on immunological risk factors of preterm birth. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 26-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-26-31>

****Corresponding author:**

Dr. Natalia N. Elizarova, 22 Oktyabrskiy avenue, Kemerovo, 650051, Russian Federation, E-mail: gkokb@mail.ru
©Elizarova N.N. et al.

Введение

Преждевременные роды (ПР) являются одним из основных осложнений беременности и наиболее значимой причиной неонатальной заболеваемости и смертности [1,2]. Несмотря на усилия, направленные на понимание данного акушерского осложнения и улучшение медицинского обслуживания, в последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению частоты ПР во всем мире. Расходы на лечение последствий ПР представляют собой серьезное бремя для экономики системы здравоохранения и для страны в целом [2, 3].

Одним из наиболее актуальных направлений в клиническом акушерстве является изучение управляемых факторов риска досрочного завершения беременности [4, 5]. Также продолжает обсуждаться вопрос о влиянии токсичных веществ на вероятность прерывания беременности в недоношенном сроке, которые способны вызывать дисбаланс в секреции половых стероидов, приводить к эпигенетическим изменениям клеток. Одним из наиболее изученных из них является бензо[а]пирен (БП) [1,6,7]. Изучение антител в патогенезе ПР и преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) в сроках 22–36⁺6 недель является одним из актуальных направлений репродуктивной иммунологии [6, 8]. Вопросы профилактики ПР в настоящее время широко обсуждаются, и опциями с доказанной эффективностью являются применение гестагенов, серкляж и пессарий [9,10].

Цель исследования

Определить уровень антител (АТ) Ig классов А и G к эстрадиолу (ЭС), прогестерону (ПГ),

бензо[а]пирену (БП) у женщин с преждевременными родами (ПР) и оценить влияние на него назначения гестагенов.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Кемеровского областного клинического перинатального центра имени Л.А. Решетовой и одобрено этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета. Обследовано 199 беременных женщин в сроке 22 – 26⁺6 недель. Женщины были разделены на две группы: основную группу (I) составляли 68 женщин с ПР в сроке 22 – 36⁺6 недель, контрольную (II) – 131 женщина со срочными родами (СР). Дизайн исследования: ретроспективное, сравнительное. Критериями включения в I группу являлись: ПР, добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: СР, отказ от участия в исследовании. Критерии включения во II группу: СР, добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения во II группе: ПР, отказ от участия в исследовании.

Средний возраст беременных составлял 30,2±0,33 и 31,32±0,48 лет в группах соответственно и статистически значимо не различался (p=0,089). Средняя масса тела у женщин I группы составила 74,88±2,14 кг и была меньше, чем во II группе – 80,13±1,54 кг (p=0,02). Индекс массы тела в среднем составлял 27,41±0,68 и 29,75±0,54 в группах соответственно (p=0,008). Срок беременности на момент забора крови статистически значимо не отличался между группами и составил в среднем в I группе

Таблица 1.

Медианы значений
АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и
БП в I и II группах

Table 1.

Median values of IgA
and IgG to estradiol,
progesterone, and
benzo[a]pyrene
in women with or
without preterm labor

АТ Antibodies	I группа (n = 68) Women with preterm labor	II группа (n = 131) Women without preterm labor	p
IgA БП IgA to benzo[a]pyrene	4,42	4,21	0,735
IgA ЭС IgA to estradiol	5,55	4,32	0,006
IgA ПГ IgA to progesterone	2,98	3,21	0,387
IgG БП IgG to benzo[a]pyrene	7,95	8,60	0,954
IgG ЭС IgG to estradiol	8,6	10	0,995
IgG ПГ IgG to progesterone	5,58	6,14	0,331

– $31,54 \pm 0,44$ неделю, во II группе – $31,66 \pm 0,31$ неделю ($p=0,27$), а на момент родов был статистически значимо меньше у женщин I группы – $31,07 \pm 0,43$ недель по сравнению со II группой – $37,44 \pm 0,21$ недель ($p<0,001$).

С целью лечения угрожающего выкидыша и профилактики ПР в I группе 24 женщины (35,3%) принимали гестагены с 6 по 30 неделю беременности, во II группе – 50 женщин (38,2%) ($p=0,719$) с 6 по 34 неделю беременности. Из 24 пациенток I группы препарат дидрогестерона по 20 мг в сутки получали 23 (95,8%) пациентки, 1 женщина (4,2%) получала препарат прогестерона интравагинально 400 мг в сутки; во II группе – 44 (88%) пациентки получали дидрогестерон по 20 мг в сутки, 6 (12%) – прогестерон интравагинально 400 мг в сутки.

Клинические данные получали методом выкопировки из амбулаторных и стационарных карт беременных.

Определение уровней АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП проводилось с помощью иммуноферментного анализа собственной модификации по методу ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово. Для выявления антител на иммунологические планшеты иммобилизовали антигены – БП, ЭС, ПГ. Для получения более устойчивой формы антигенов БП, ЭС, ПГ их связывали с конъюгированным бычьим сывороточным альбумином (БСА) на планшетах, которые сенсibilizировали в течение 6 часов при комнатной температуре в темном помещении. Далее в каждую лунку планшета вносили образцы сыворотки крови исследуемых в необходимом разведении 1:100 и инкубировали в течение 60 минут при 37°C . Адсорбированные в лунках планшета АТ

выявляли на фотометре («Picon», Россия) при добавлении буфера, содержащего тетраметилбензидин («Bio Test System», Россия). Уровни АТ выражали в относительных единицах и вычисляли по отношению связывания АТ - БСА.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Для описательной статистики были использованы медиана (Me) и интерквартильный размах. Для оценки различий относительных величин использовали четырехпольные таблицы и критерий хи-квадрат (χ^2). Проверка статистической гипотезы о равенстве средних в двух независимых группах проводилась при критическом уровне значимости $p<0,05$. Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% доверительного интервала (ДИ) относительных частот. Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск возникновения ПРПО применяли величину отношения шансов (ОШ).

Результаты

Результаты определения уровня АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП у обследованных групп представлены в **таблице 1**.

В результате проведенного исследования выявлено, что у женщин с ПР статистически значимо выше уровень АТ IgA ЭС, в отличие от женщин со срочными родами – 5,55 и 4,32 УЕ соответственно ($p=0,006$). Не установлено статистически значимых различий между группами в содержании IgA к БП и ПГ, IgG к ЭС, ПГ и БП ($p>0,05$).

В **таблице 2** представлены уровни АТ к стероидным гормонам (ЭС, ПГ) и БП у женщин

АТ <i>Antibodies</i>	I группа - принимали гестагены (n = 24) <i>Preterm labor</i>	II группа – принимали гестагены (n = 50) <i>Normal delivery</i>	p
IgA БП <i>IgA to benzo[a]pyrene</i>	4,75	4,89	0,867
IgA ЭС <i>IgA to estradiol</i>	6,02	4,84	0,024
IgA ПГ <i>IgA to progesterone</i>	3,48	3,46	0,787
IgG БП <i>IgG to benzo[a]pyrene</i>	8,16	9,90	0,913
IgG ЭС <i>IgG to estradiol</i>	8,86	9,23	0,609
IgG ПГ <i>IgG to progesterone</i>	5,55	6,82	0,913

Таблица 2.

Медианы значений АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП у женщин, принимавших гестагены в I и II группах

Table 2.

Median values of IgA and IgG to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene in women with progestagen administration in women with or without preterm labor

обеих групп, которые принимали гестагены.

Установлено, что пациентки, получавшие гестагены, в I группе также имели статистически значимо более высокий уровень АТ IgA к ЭС, чем пациентки II группы – 6,02 и 4,84 УЕ (p=0,024). Не установлено статистически значимых различий между группами в содержании АТ IgA к БП

и ПГ, IgG к ЭС, ПГ и БП у женщин, получавших гестагены, в обеих группах (p>0,05).

В таблице 3 представлены медианы значений АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП у женщин, не принимавших гестагены в I и II группах.

Статистически достоверных отличий между основной и контрольной группами у женщин,

АТ <i>Antibodies</i>	I группа – не принимали гестагены (n = 44) <i>Preterm labor</i>	II группа – не принимали гестагены (n = 81) <i>Normal delivery</i>	p
IgA БП <i>IgA to benzo[a]pyrene</i>	5,84	5,39	0,611
IgA ЭС <i>IgA to estradiol</i>	6,21	5,68	0,081
IgA ПГ <i>IgA to progesterone</i>	3,87	4,59	0,212
IgG БП <i>IgG to benzo[a]pyrene</i>	11,71	10,76	0,850
IgG ЭС <i>IgG to estradiol</i>	11,34	11,68	0,739
IgG ПГ <i>IgG to progesterone</i>	7,513	8,96	0,224

Таблица 2.

Медианы значений АТ IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП у женщин, не принимавших гестагены в I и II группах

Table 2.

Median values of IgA and IgG to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene in women with progestagen administration in women with or without preterm labor

не получающих гестагены, в отношении АТ IgA и IgG к стероидным гормонам (ЭС и ПГ) и БП не выявлено (p>0,05).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что пациентки с преждевременными родами имели статистически значимо меньшую массу тела и более высокий уровень АТ IgA к ЭС по сравнению с женщинами, беременность которых завершалась срочными родами.

Проведенные ранее исследования показали роль АТ к стероидным гормонам в патогенезе различных заболеваний. Так, согласно данным Itsekson A. M. и соавт. (2013), АТ к стероидным

гормонам играют основную патогенетическую роль при таких заболеваниях, как антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный васкулит, астма, мигрень, дерматит и дисменорея [11].

По данным Покуль Л.В. и соавт. (2015), под действием БП в шейке матки уменьшается число внутриэпителиальных макрофагов, являющихся важнейшей частью Т-лимфоцитарного иммунитета в фетопротективных реакциях [12].

В исследовании Артымук Н.В. и соавт. (2019) у женщин с наружным генитальным эндометриозом выявлены статистически значимо более высокие уровни АТ класса IgA и IgG к

ЭС, ПГ и БП и определены пороговые уровни АТ, являющиеся иммунологическими маркерами эндометриоза: АТ IgA-БП, IgA-ЭС и IgA-ПГ > 5 УЕ; IgG-БП, IgG-ЭС > 9 УЕ и IgG-ПГ > 8 УЕ [13].

Красильникова К. С. и соавт. (2012) доказали, что у матерей с определенным генотипом и повышенными пороговыми значениями соотношений уровней АТ IgA-БП/ПГ увеличиваются риски врожденных пороков развития у плода [14].

Результаты проведенного исследования показали, что пациентки, получавшие гестагены, беременность которых завершилась ПР, имели более высокий уровень IgA к ЭС относительно женщин, получавших гестагены, но имевших исход беременности в виде срочных родов. Уровень этого показателя у женщин с ПР и СР, не получавших гестагены, статистически значимо не различался. Следует предположить,

что превентивный эффект гестагенов в отношении ПР осуществляется через иные патогенетические механизмы, такие как модуляция иммунного и противовоспалительного ответа, улучшение маточного плацентарного кровообращения, снижение сократительной активности матки [15].

Заключение

Пациентки, беременность которых завершилась преждевременными родами, во II триместре беременности имели статистически значимо более высокие показатели IgA к ЭС, что, вероятно, можно считать фактором риска преждевременных родов и использовать для их прогнозирования. Превентивный эффект гестагенов в отношении преждевременных родов осуществляется через иные патогенетические механизмы, поскольку показано, что прием гестагенов не влияет на уровень IgA к ЭС.

Литература / References:

1. Yu Y, Gao M, Wang X, Guo Y, Pang Y, Yan H, Hao Y, Zhang Y, Zhang L, Ye R, Wang B, Li Z. Recommended acceptable levels of maternal serum typical toxic metals from the perspective of spontaneous preterm birth in Shanxi Province, China. *Sci Total Environ*. 2019;686:599-605. DOI 10.1016/j.scitotenv.2019.05.413
2. Stefanovic V, Andersson S, Vento M. Oxidative stress - Related spontaneous preterm delivery challenges in causality determination, prevention and novel strategies in reduction of the sequelae. *Free Radic Biol Med*. 2019;pii: S0891-5849(18)32495-X. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.008
3. Yu F., Ye K, Hu Y, Li J, An Y, Qu D. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons derived from vehicle exhaust gas induces premature senescence in mouse lung fibroblast cells. *Mol Med Rep*. 2019;19(5):4326-4334. DOI: 10.3892/mmr.2019.10086
4. Wang SW, Ma LL, Huang S, Liang L, Zhang JR. Role of Cervical Cerclage and Vaginal Progesterone in the Treatment of Cervical Incompetence with/without Preterm Birth History. *Chin Med J*. 2016;29(22):2670-2675. DOI: 0.4103/0366-6999.193451.
5. Newnham JP, Kemp MW, White SW, Arrese CA, Hart RJ, Keelan JA. Applying Precision Public Health to Prevent Preterm Birth. *Front Public Health*. 2017;5:66. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00066
6. Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г., Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Гришкевич Е.В. Пороговые значения антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2016;4(67):23-27. [Elizarova NN, Artymuk NV, Polenok EG, Kolesnikova NB, Pavlovskaya DV, Grishkevich EV. Limited meanings of antibodies to estradiol, progesterone and benzo[a]pyrene as a risk factor for premature rupture of membranes in women with preterm pregnancy. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2016;4(67):23-27. (In Russ.).]
7. Uno S, Sakai M, Fujinari Y, Hosono T, Makishima M. Diallyl Trisulfide Enhances Benzo[a]pyrene-induced CYP1A1 Expression and Metabolic Activation in Hepatic HepG2 Cells. *Anticancer Res*. 2019;39(5):2369-2375. DOI: 10.21873/anticancer.13354
8. Bohîlțea RE, Munteanu O, Turcan N, Baros A, Bodean O, Voicu D, Cîrstoiu MM. A debate about ultrasound and anatomic aspects of the cervix in spontaneous preterm birth. *J Med Life*. 2016;9(4):342-347.
9. Kyvernitis I, Kyvernitis I, Maul H, Bahlmann F. Controversies about the Secondary Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(6):585-595. DOI: 10.1055/a-0611-5337
10. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Захарова У.А., Ксенофонтова О.Л., Куликов А.В., Лещенко О.Я., Мартиросян С.В., Обоскалова Т.А., Оленев А.С., Перевозкина О.В., Радзинский В.Е., Салимова И.В., Севостьянова О.Ю., Симоновская Х.Ю., Тетрашвили Н.К., Шифман Е.М., Филиппов О.С. Истмико-цервикальная недостаточность. *Проблемы репродукции*. 2018;24(S6):578-602. [Adamyany, LV, Artymuk NV, Belokrinitskoy TE, Zakharova WA, Ksenofontova OL, Kulikov AV, Leshchenko OY, Martirosyan SV, Oboskalova TA, Olenov AS, Perevozki-na OV, Radzinsky VE, Salimova IV, Sevostyanova OY, Simonov HY, Tetruashvili NK, Shifman EM, Filippov OS. Ist-miko-tservikal'naya nedostatochnost'. *Problemy reproduksii*. 2018;24(S6):578-602. (In Russ.).]
11. Itsekson AM. Intradermal sex hormone desensitization for relief of premenstrual symptoms may improve the obstetric outcome of women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol*. 2013;2:169-172. DOI: 10.3109/09513590.2012.730582.
12. Покуль Л.В., Матвеева Э.В. Предикторы цервикальных неоплазий (обзор литературы). *Доктор. Ру*. 2015; Спец-вып.2(12):18-24. [Pokul LV, Matveeva EV. Prediktory tservikal'nykh neoplazii (obzor literatury). *Doktor. Ru*. 2015;(suppl 2(12)):18-24. (In Russ.).]

13. Артымук Н.В., Червов В.О., Данилова Л.Н., Поленок Е.Г. Пороговые значения антител к эстрогену, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска развития наружного генитального эндометриоза. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2019;20(1):26-30. [Artyumuk NV, Chervov OV, Danilova LN, Polenok EG. The threshold value of antibodies to estrogen and progesterone benzo[a]pyrene as the risk factors for the development of external genital endometriosis. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2019;20 (1):26-30. (In Russ.).]
14. Аносова Т.П., Поленок Е.Г., Аносов М.П., Красильникова К.С., Костянко М.В., Вержбицкая Н.Е., Гуров Е.А., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Антитела к ксено- и эндо- биотикам у больных раком молочной железы. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2012;14(5-2):440-443. [Anosova TP, Polenok EG, Anosov MP, Krasil'nikova KS, Kostenko MV, Verzhbitskaya NE, Gurov EA, Vafin IA, Ragozhina SE. Antibodies to xeno- and endobiotics in patients with breast cancer. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. 2012;14(5-2):440-443.
15. Di Renzo, G., Giardina, I., Clerici, G., Brillo E, Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;27(1):35-48. DOI:10.1515/hmbci-2016-0038

Сведения об авторах

Елизарова Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог консультативной поликлиники ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» (пр. Октябрьский, 22, г. Кемерово, 650051, Россия).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, обработка результатов исследования, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3349-3716

Артымук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи, научное консультирование.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Поленок Елена Геннадьевна – кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Институт экологии человека СО РАН, (Ленинградский пр.10, г. Кемерово, 650065, Россия).

Вклад в статью: проведение лабораторных исследований.
ORCID: 0000-0002-9368-2340

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 29.11.2019 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Natalia N. Elizarova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; analyzed the results; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3349-3716

Prof. Natalia V. Artyumuk, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Elena G. Polenok, PhD, Head of the Laboratory for Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

Contribution: performed the laboratory examination.

ORCID: 0000-0002-9368-2340

Received: 05.07.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.