

Роль стероидных гормонов и химического канцерогена бензо(а)пирена в преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности

Н.В.Артимук^{✉1}, Н.Н.Елизарова¹, Е.Г.Поленок²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а;

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии» СО РАН. 650065, Россия, Кемерово, Ленинградский просп., д. 10

Целью настоящего исследования стало определение уровней эстрадиола, прогестерона; антител (АТ) иммуноглобулина (Ig) классов А и G к ним и бензо(а)пирену у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) при недоношенной беременности. В исследование включены 149 пациенток, 1-ю группу составляли женщины с ПРПО в сроке 22–36,6 нед (n=68), 2-ю группу – женщины с физиологически протекающей беременностью, без ПРПО в сроки 22–36,6 нед (n=81). Выявлены изотипические различия в образовании АТ к эстрадиолу у женщин 1-й группы по сравнению с женщинами 2-й группы. У женщин с ПРПО в сроках 22–36,6 нед чаще наблюдается высокий уровень IgA АТ к эстрадиолу.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, антитела, бензо(а)пирен, эстрадиол, прогестерон.

✉ roddom_kokb@mail.ru

Для цитирования: Артимук Н.В., Елизарова Н.Н., Поленок Е.Г. Роль стероидных гормонов и химического канцерогена бензо(а)пирена в преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности. Гинекология. 2017; 19 (2): 55–58.

The role of steroid hormones and chemical carcinogen benzo(a)pyrene in premature rupture of membranes in preterm pregnancy

N.V.Artimuk^{✉1}, N.N.Elizarova¹, E.G.Polenok²

¹Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a;

²The Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. 650065, Russian Federation, Kemerovo, Leningradskii prosp., d. 10

The aim of this study was to investigate the levels of estradiol, progesterone; antibodies Ig classes A and G to them and to benzo(a)pyrene in women with premature rupture of membranes (PROM) at 22–36.6 weeks of gestation and in women without PROM in the same period. A retrospective, comparative, analytical study was taken. The study included 149 patients, group 1 consisted of women with PROM at 22–36.6 weeks of gestation (n=68), group 2 – women with a normal pregnancy without PROM at 22–36.6 weeks of gestation (n=81). Isotype differences in the formation of antibodies (Ig) to estradiol were revealed in women from group I compared with group II. High level of IgA antibodies to estradiol is more common in women with PROM at 22–36.6 weeks of gestation.

Key words: premature rupture of membranes, preterm labour, antibodies, benzo(a)pyrene, estradiol, progesterone.

✉ roddom_kokb@mail.ru

For citation: Artimuk N.V., Elizarova N.N., Polenok E.G. The role of steroid hormones and chemical carcinogen benzo(a)pyrene in premature rupture of membranes in preterm pregnancy. Gynecology. 2017; 19 (2): 55–58.

Тема преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при недоношенной беременности не перестает оставаться актуальной. Удельный вес преждевременных родов (ПР) не имеет тенденции к снижению и остается на уровне 5–10%, меняется от региона к региону, различен в разных странах и в последние годы повышается в результате применения новых репродуктивных технологий [1].

Вопрос о патогенезе ПРПО при недоношенной беременности рассматривается с разных позиций, однако недостаточно изученным остается вклад как эндогенных, так и экзогенных аутоиммунных механизмов. Согласно представленным данным К.А.Гладковой (2008 г.) до 80% репродуктивных потерь обусловлены иммунологическими нарушениями [2]. Одним из основных молекулярных инструментов, посредством которого иммунная система участвует в контроле за антигенным гомеостазом организма и регуляции его функций, являются естественные аутоантитела (ААТ), взаимодействующие с молекулами собственного организма [3]. Наличие ААТ является нормальным физиологическим и жизненно необходимым компонентом, обеспечивающим существование организма. Решающим фактором в развитии патологического процесса является не сам факт наличия ААТ, а их количество, специфичность и аффинность, которые превышают допустимые границы. Обычно у здоровых людей продукция и концентрация ААТ поддерживается в относительно узких диапазонах. Если их

количество слишком велико или мало – это может стать причиной патологии [2].

Нарушение аутоиммунной толерантности к собственным тканям способно привести к целому ряду проблем репродукции, в том числе к осложнениям во время беременности, ПР, привычному невынашиванию, бесплодию и порокам развития у плода [4]. Согласно некоторым исследованиям обнаружена связь между наличием антител (АТ) к гормонам и нарушением репродуктивной функции. По данным литературы, стойкое увеличение АТ к стероидным гормонам приводит в 60% случаев к неблагоприятным исходам беременности [5, 6].

Предполагается, что образование АТ к эндогенным стероидам взаимосвязано со специфическими иммунными реакциями на ксенобиотики окружающей среды [7]. Бензо(а)пирен (БП) – самый распространенный изучаемый экзогенный ксенобиотик, относящийся к классу полициклических ароматических углеводородов, основной мутаген табачного дыма и очень мощный транслацентарный канцероген [8]. Благодаря наличию гормоноподобных свойств БП относится к группе «гормоноподобных ксенобиотиков» (ГПК). ГПК уступают в активности эндогенным половым стероидам, однако при длительном воздействии или действуя совместно с другими ксенобиотиками, ГПК способны вызвать нарушения эндокринной функции организма путем связывания с рецепторами к половым стероидам, чаще всего – с эстрогенными рецепторами, проявляя как стимулирующее, так и блокирующее действие [9].

Патогенез ПР многогранен. Основной причиной ПРПО в настоящее время принято считать инфекционный фактор [10], а роль ГПК и ААТ в патогенезе ПР и ПРПО изучена недостаточно.

Цель исследования – определить уровень и установить корреляционные взаимосвязи между стероидными гормонами (эстрадиолом – ЭС, прогестероном – ПГ) и АТ иммуноглобулина (Ig) классов А и G к данным гормонам и БП у женщин с ПРПО при недоношенной беременности.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное сравнительное аналитическое исследование у 149 женщин, госпитализированных в отделение патологии беременности и в родовое отделение Кемеровского областного клинического перинатального центра им. проф. Л.А.Решетовой в 2015–2016 г.; 1-ю группу составили женщины с ПРПО в сроке 22–36,6 нед (n=68), 2-ю группу – женщины с физиологически протекающей беременностью, без ПРПО в сроки 22–36,6 нед (n=81). Критерии включения в 1-ю группу: ПРПО в сроки 22–36,6 нед беременности; спонтанная беременность; добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из 1-й группы: доношенная беременность (37 нед и более), отсутствие разрыва плодных оболочек в 22–36,6 нед/ранняя амниотомия в родах в сроке 22–36,6 нед; беременность, наступившая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий: экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), ИКСИ (Intra Cytoplasmic Sperm Injection)/в результате стимуляции овуляции; отказ от участия в исследовании. Критерии включения во 2-ю группу: срок беременности на момент забора крови 22–36,6 нед; отсутствие разрыва плодных оболочек в 22–36,6 нед; своевременное излитие околоплодных вод в настоящих родах/своевременная амниотомия. Критерии исключения из 2-й группы: срок беременности на момент забора крови 37 нед и более; беременность, наступившая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ)/стимуляция овуляции; ПРПО/ранняя амниотомия в родах в сроке 22–36,6 нед; привычное невынашивание беременности в анамнезе; наличие системных аутоиммунных заболеваний.

Забор крови в обеих группах проводился в сроки 22–36,6 нед беременности, в среднем в 1-й группе – 30,91±3,08; во 2-й – 30,57±3,56 нед (p=0,852). Средний возраст женщин в 1-й группе составил 28,97±5,6 года; во 2-й – 31,49±5,4 года (p=0,048). Масса тела – 74,88±17,67 и 78,18±18,05 кг в группах соответственно (p=0,202).

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России №266 от 19.06.2003. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие. Концентрацию ЭС и ПГ определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон» («Иммунотех», Москва) согласно инструкции по применению. Иммуноанализ IgA и IgG АТ к ЭС, ПГ и БП проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа [11]. Исследование проводилось на базе лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, Кемерово (заведующая лабораторией иммунохимии канд. фарм. наук Е.Г.Поленок). Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Характер распределения данных оценивали с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, использовался критерий Манна–Уитни. Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2 , df=1). В том случае, если число ожидаемого явления меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц должен рассчитываться критерий χ^2 -квadrat (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера p (Fisher exact p). Взаимосвязи между

Медианы уровней ЭС и ПГ, АТ к ЭС, ПГ и БП у женщин 1 и 2-й групп			
Исследуемый фактор	1-я группа (n=68)	2-я группа (n=81)	p
	Me±SD	Me±SD	
ЭС, нмоль/л	49,1±25,5	42,9±24,8	0,088
ПГ, нмоль/л	441±127,4	431±100,8	0,416
IgA ЭС, ЕД	5,6±2,9	4±2,8	0,002
IgA ПГ, ЕД	2,9±2,5	3,1±2,7	0,766
IgA БП, ЕД	4,4±3,8	3,8±2,4	0,188
IgG ЭС, ЕД	8,6±6,7	9,8±5,7	0,511
IgG ПГ, ЕД	5,6±5,4	5,3±4,8	0,986
IgG БП, ЕД	7,9±8,8	7,3±5,7	0,219

уровнями специфических АТ и концентрацией ЭС оценивали с помощью коэффициента корреляции рангов Спирмена (в случае если одно из распределений анализируемых количественных признаков не является нормальным) [12].

Результаты и обсуждение

Количественные данные уровней ЭС и ПГ, АТ IgA и G к ЭС и ПГ, БП отражены в таблице.

У женщин с ПРПО при недоношенной беременности (1-я группа) статистически значимо был выше уровень АТ к IgA к ЭС по сравнению со 2-й группой (p=0,002).

При анализе гормонального статуса у женщин с ПРПО в недоношенном сроке выявлена тенденция к увеличению уровня ЭС (49,1 нмоль/л) в сравнении с аналогичным показателем во 2-й группе (42,9 нмоль/л), однако статистической значимых отличий между группами не было (p=0,088), уровень ПГ в группах был практически одинаков и статистических различий также не имел (p=0,416).

Достоверных отличий между IgA ПГ в группах (p=0,766) не было. При анализе IgA БП выявлено, что количество АТ БП в 1-й группе выше, чем во 2-й, но значимо между группами не различалось (p=0,188).

Во же время количество АТ IgG ЭС у женщин 1-й группы (8,6 UE) было ниже, чем у женщин во 2-й группе (9,8 UE), но статистически значимых различий не выявлено (p=0,511). При анализе количества АТ IgG ПГ в 1-й (5,6 UE) и во 2-й группе (5,3 UE) статистических различий не выявлено (p=0,986). Относительно уровня IgG БП у женщин с ПРПО (7,9 UE) и у женщин без ПРПО (7,3 UE) статистически значимых отличий между группами также не выявлено (p=0,219).

Исходя из предположения о том, что в норме иммунные реакции на низкомолекулярные ксено- и эндобиотики определенным образом сбалансированы, а при ПРПО в недоношенном сроке этот баланс может быть нарушен, мы провели корреляционный анализ между уровнями исследуемых АТ разных классов и гормонов у женщин с ПРПО в 22–36,6 нед и без ПРПО.

В отношении IgA в 1-й группе выявлена статистически значимая умеренная положительная связь: IgA БП/IgA ЭС (коэффициент корреляции Спирмена r=0,51, p<0,001, доля объясняемой дисперсии равна 26,0%; рис. 1); IgA БП/IgA ПГ (коэффициент корреляции Спирмена r=0,71, p<0,001, доля объясняемой дисперсии равна 50,4%; рис. 2) и IgA ЭС/IgA ПГ (коэффициент корреляции Спирмена r=0,65, p<0,001, доля объясняемой дисперсии равна 42,3%).

У женщин с ПРПО при недоношенной беременности (1-я группа) выявлена статистически значимая сильная положительная связь между соотношением АТ IgG: IgG БП и IgG ЭС (коэффициент корреляции Спирмена r=0,82, p<0,001, при этом доля объясняемой дисперсии равна 67,2%; рис. 3). Также выявлена статистически достоверная сильная положительная связь между IgG БП/IgG ПГ (коэффициент корреляции Спирмена r=0,83, p<0,001, доля объясняемой дисперсии равна 68,9%; рис. 4) и положительная сильная связь в соотношении IgG ЭС/IgG ПГ (коэффициент корреляции Спирмена r=0,91, p<0,001, при этом доля объясняемой дисперсии равна 82,8%).

Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь между IgA БП и IgA ЭС.

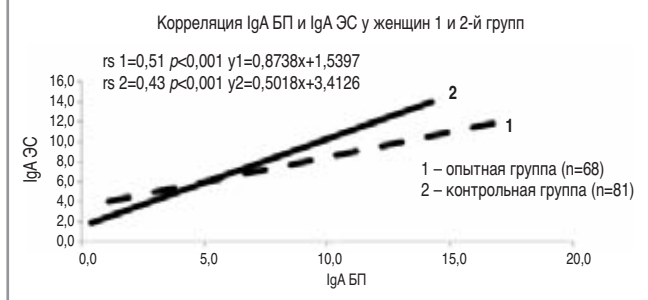
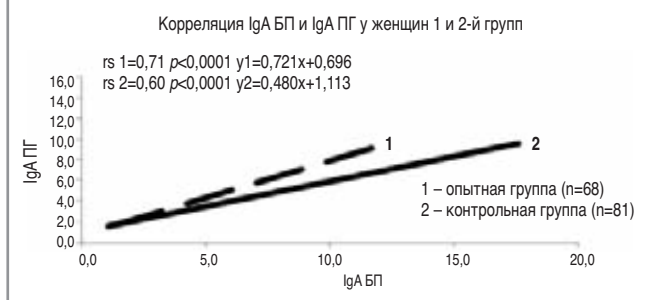


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь между IgA БП и IgA ПГ.



В отношении IgA в 2-й группе аналогично 1-й группе выявлена статистически значимая положительная связь умеренной силы: IgA БП/IgA ЭС (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,43$, $p<0,001$, доля объясняемой дисперсии равна 18,5%). На рис. 1 представлены графики соотношения IgA БП/IgA ЭС с уравнениями корреляции в исследуемых группах.

При анализе соотношения IgA БП/IgA ПГ в 2-й группе выявлена статистически значимая положительная связь умеренной силы (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,60$, $p<0,001$, доля объясняемой дисперсии равна 36,0%), аналогично данным 1-й группы. На рис. 2 представлены графики соотношения IgA БП/IgA ПГ с уравнениями корреляции в группах.

В отношении корреляции АТ IgA ЭС/IgA ПГ в 2-й группе выявлена положительная статистически значимая связь (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,72$, $p<0,001$, доля объясняемой дисперсии равна 51,8%).

У женщин 2-й группы (без ПРПО) также выявлена статистически значимая сильная положительная связь в соотношении АТ IgG: IgG БП/IgG ЭС (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,78$, $p<0,001$, доля объясняемой дисперсии равна 60,8%). Данные, отражающие графики корреляций 1 и 2-й групп, наглядно отображены на рис. 3.

Кроме того, выявлена сильная положительная связь между IgG БП/IgG ПГ (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,84$, $p<0,001$, доля объясняемой дисперсии равна 70,6%). На рис. 4 показаны графики корреляции IgG БП/IgG ПГ в 1 и 2-й группах.

При анализе соотношения IgG ЭС/IgG ПГ в 2-й группе обнаружена положительная сильная связь (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,88$, $p<0,001$, при этом доля объясняемой дисперсии равна 77,4%).

В настоящем исследовании выявлено, что наличие АТ IgA к ЭС статистически значимо выше у женщин с ПРПО при недоношенной беременности. По данным И.В.Менжинской (2015 г.), у пациенток с ААТ к половым гормонам беременность часто осложнялась ранним угрожающим выкидышем (у 50%) и ПР (у 30,8%), активацией внутрисосудистого свертывания крови во время беременности (57,7%) и в послеродовом периоде (73,1%) [13]. По данным В.М.Сидельниковой (2010 г.) и А.Б.Полетаева (2009 г.), стойкое увеличение ААТ к стероидным гормонам приводит в 60% случаев к неблагоприятным исходам беременности [5, 14].

Уровень АТ к ПГ в настоящем исследовании не зависел от ПРПО и статистически не отличался в группах. Согласно

Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь между IgG БП и IgG ЭС.

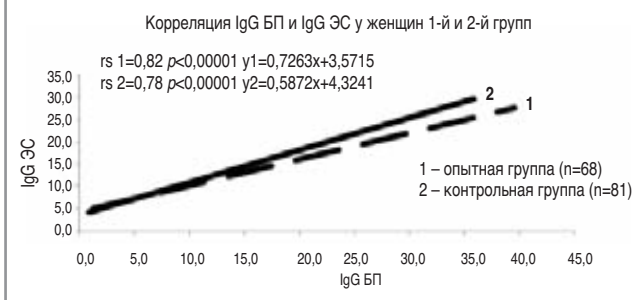
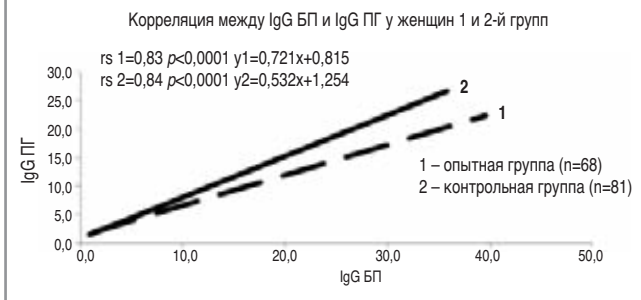


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь между IgG БП и IgG ПГ.



исследованию К.А.Гладковой (2008 г.), АТ к ПГ выявлены практически у 1/2 женщин с привычными репродуктивными потерями и, по мнению автора, возможно, это является одним из факторов, приводящих к привычному невынашиванию беременности [2]. Зарубежные авторы считают, что повышенная сенсибилизация к ПГ увеличивает риск ПР в 2,5 раза [15–17]. При осложненном течении беременности, согласно исследованиям Ж.А.Мандрыкиной (2010 г.), средний уровень ААТ к ПГ в 1,5–2 раза выше по сравнению с физиологическим течением беременности [5, 18].

В исследованиях К.С.Красильниковой и соавт. (2011 г.) выявлено, что в группе женщин с врожденными пороками развития (ВПР) плода наблюдается высокий уровень АТ к ЭС и более низкий уровень АТ к ПГ по сравнению с группой без ВПР. Таким образом, согласно выводам авторов, АТ к стероидным гормонам могут являться одним из маркеров иммунных нарушений, ведущих к появлению ВПР плода [19].

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что иммунологическими особенностями пациенток с ПРПО при недоношенной беременности является наличие повышенного уровня АТ IgA к ЭС. Выявлены статистически значимые линейные корреляционные зависимости в исследуемых группах между АТ к БП и АТ к эстрогенам и ПГ с коэффициентами корреляции от +0,43 до +0,84. Сильная статистически значимая взаимосвязь установлена между уровнями АТ к двум стероидным гормонам – эстрогенам и ПГ. При ПРПО корреляционная связь между IgA БП/IgA ЭС и IgA БП/IgA ПГ более выраженная, чем у женщин без этого осложнения. При анализе особенностей выявленных корреляционных взаимоотношений можно подтвердить предположение о единстве механизмов образования АТ к ГПК окружающей среды и эндогенным стероидным гормонам.

Литература/References

1. Баранов И.И., Скрипниченко Ю.Л., Токова З.З. и др. Медицинские и социальные аспекты преждевременных родов. Гинекология. 2014; 5: 90–3./ Baranov I.I., Skripnichenko Yu.P., Tokova Z.Z. i dr. Meditsinskie i sotsial'nye aspekty prezhdevremennykh rodov. Gynecology. 2014; 5: 90–3. [in Russian]
2. Гладкова К.А. Роль сенсибилизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности. Автореф. дис. ...

- канд. мед. наук. М., 2008. / Gladkova KA. Rol' sensibilizatsii k progesteronu v klinike priuchnogo nevnashivaniia beremennosti. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2008. [in Russian]
3. Поletaев А.Б., Чурилов Л.П. Физиологическая иммунология, аутоиммунитет и здоровье. *Вестн. МЕДСИ.* 2009; 5: 6–12. / Poletaev AB, Churilov LP. *Physiological immunology, autoimmunity and health. Vestn. MEDSI.* 2009; 5: 6–12. [in Russian]
 4. Поletaев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош, 2010. / Poletaev AB. *Fiziologicheskaia immunologiya (estestvennye autoantitela i problemy nanomeditsiny)*. М.: Miklosb, 2010. [in Russian]
 5. Мандрыкина Ж.А. Ранние эмбриональные потери. Возможные этиологические факторы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. / Mandrykina, ZhA. *Rannie embrionalnye poteri. Vozmozhnye etiologicheskie faktory. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2010.* [in Russian]
 6. Itsekson AM. Steroid hormone hypersensitivity: clinical presentation and management. *Fertil Steril* 2011; 95: 2571–3.
 7. Glushkov AN. Immunological mechanisms of adaptation to the low-weight chemical compounds in onto-genesis. *Medical Hypotheses* 2003; 61 (3): 405–11.
 8. Crowell SR, Hanson-Drury S, Williams DE et al. In vitro metabolism of benzo[a]pyrene and dibenzo[def]chrysene in rodent and human hepatic microsomes. *Toxicol Lett* 2014; 228 (1): 48–55. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.04.004.
 9. Никитин А.И. Гормоноподобные ксенобиотики и их роль в патологии репродуктивной функции человека. Экология человека. 2006; 1: 9–16. / Nikitin AI. *Gormonopodobnye ksenobiotiki i ikh rol' v patologii reproduktivnoi funktsii cheloveka. Ekologiya cheloveka.* 2006; 1: 9–16. [in Russian]
 10. Артымук Н.В., Черняева В.И., Рыбников С.В. и др. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек. Мать и дитя в Кузбассе. 2015; 2: 98–102. / Artymuk N.V., Cherniaeva VI, Rybnikov S.V. i dr. *Iskhody nedonosbennoi beremennosti i rodov pri prezhdevremennom razryve plodnykh obolochek. Mat' i ditiya v Kuzbasse.* 2015; 2: 98–102. [in Russian]
 11. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П. и др. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия. *Рос. иммунол. журн.* 2011; 5 (14): 39–44. / Glushkov AN, Polenok E.G., Anosova TP. i dr. *Syvorotochnye antitela k benzo[a]pirenu i khromosomnye aberratsii v limfotsitakh perifericheskoi krovi u rabochikh uglepererabatyvayushchego predpriatiya. Ros. immunol. zhurn.* 2011; 5 (14): 39–44. [in Russian]
 12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. / Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA.* М.: Media Sfera, 2002. [in Russian]
 13. Менжинская И.В., Федорова Е.В., Ванько Л.В. и др. Аутоантитела к гормонам и фосфолипидам у беременных женщин с системной волчанкой. *Иммунология.* 2015; 36 (4): 237–41. / Menzhinskaya IV, Fedorova EV, Van'ko LV. i dr. *Autoantitela k gormonam i fosfolipidam u beremennykh zhenitsin s sistemnoy volchankoi. Immunologiya.* 2015; 36 (4): 237–41. [in Russian]
 14. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. / Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Nevynashivanie beremennosti. Rukovodstvo dlia praktikuushchikh vrachei.* М.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2010. [in Russian]
 15. 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; 29: 169–72.
 16. Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol* 2011; 163: 131–46.
 17. Cernadas JR, Brockow K, Romano A et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity—a consensus statement. *Allergy* 2010; 65: 1357–66.
 18. Мандрыкина Ж.А., Менжинская И.В., Пора Л.С. и др. Аутоантитела к гормонам при невынашивании беременности. *Акушерство и гинекология.* 2009; 6: 14–6. / Mandrykina ZhA, Menzhinskaya IV, Pora L.S. i dr. *Autosensibilizatsiya k gormonam pri nevnashivanii beremennosti. Akusherstvo i ginekologiya.* 2009; 6: 14–6. [in Russian]
 19. Красильникова К.С., Поленок Е.Г. и др. Антитела к стероидным гормонам в ранней диагностике врожденных пороков развития плода. *Вестн. уральской медицины академической науки.* 2011; 2(1): 156–7. / Krasil'nikova KS, Polenok E.G. i dr. *Antitela k steroidnym gormonam v rannei diagnostike vrozhdennykh porokov razvitiya ploda. Vestn. ural'skoi meditsiny akademicheskoi nauki.* 2011; 2(1): 156–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Артымук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВПО КемГМУ. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

Елизарова Наталья Николаевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВПО КемГМУ. E-mail: gkokb@mail.ru

Поленок Елена Геннадьевна – канд. фарм. наук, зав. лаб. иммунохимии, Институт экологии человека ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН. E-mail: egpolenok@mail.ru