

# ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

**Цель исследования:** провести анализ данных, представленных в современной литературе, о взаимосвязи хронического эндометрита (ХЭ) и невынашивания беременности. **Материал и методы:** в обзор внесены данные зарубежных и отечественных исследований, опубликованных в электронных базах Medline, Pubmed за последние 15 лет. **Результаты:** в представленном обзоре рассмотрены данные, касающиеся диагностики ХЭ, а также патофизиологические процессы, приводящие к невынашиванию беременности. Показана роль микробного фактора, уровня цитокинов, лептинов, экспрессии металлопротеиназ, иммунного фактора, дисбиотических нарушений во влагалище.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, невынашивание беременности, цитокины, дисбиоз влагалища.

I.B. MANUKHIN, MD, Prof., N.A. SEMENSOVA, PhD in medicine, Yu.Yu. MITROFANOVA, L.Yu. LIVSHITS  
 A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry A.I. of the Ministry of Health of Russia

## CHRONIC ENDOMETRITIS AND HABITUAL MISCARRIAGE

**Objective of the study:** analysis of the data presented in the modern literature on the relationships between chronic endometritis (CE) and miscarriage. **Material and methods:** the review includes data from foreign and domestic studies published in the electronic databases Medline, Pubmed over the past 15 years. **Results:** this review analysed the data on the diagnosis of CE, and pathophysiological processes leading to habitual miscarriage. It also showed the role of the microbial factor, the level of cytokines, leptins, expression of metalloproteinases, immune factor, dysbiotic disturbances of vaginal microflora.

**Keywords:** chronic endometritis, habitual miscarriage, cytokines, vaginal dysbiosis.

**Н**евынашивание беременности – одна из важнейших проблем репродуктивной медицины, доля данного осложнения беременности остается неизменной и составляет около 20% [1] всех желанных беременностей, что обуславливает необходимость более детального изучения его причин и их профилактики еще до этапа планирования беременности.

Исследования, посвященные изучению этиопатогенетических аспектов репродуктивных потерь, свидетельствуют о том, что в качестве одной из основных причин прерывания беременности необходимо рассматривать воспалительный процесс в эндометрии [2–5]. Хронический эндометрит (ХЭ) является фактором, определяющим целый комплекс разнообразных нейрогормональных расстройств, репродуктивных нарушений, которые в подавляющем числе наблюдений становятся причиной последующих невынашиваний, осложненного течения беременности и родов, бесплодия и неудовлетворительных результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий [5–7].

Частота ХЭ, по данным отечественных авторов, варьируется в значительном диапазоне – от 0,2 до 66,3%, причем до 88% больных составляют женщины репродуктивного возраста, обуславливая возможные причины невынашивания беременности среди данной группы. Стоит также учитывать тот факт, что на долю неразвивающейся беременности приходится 45–80% всех случаев ранних репродуктивных потерь [2–4].

Раннее начало половой жизни, различные инвазивные вмешательства, инфекции детского возраста, инфицирование генитального тракта (дисбиотические наруше-

ния, инфекции мочевыводящих путей), отягощенный акушерский и гинекологический анамнез являются основными факторами риска возникновения ХЭ и свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости ХЭ в последние годы [8]. Из приведенных данных следует, что основную долю пациенток с воспалительным процессом в эндометрии составляют пациентки с длительно персистирующей инфекцией и, соответственно, высоким инфекционным индексом.

Последнее десятилетие характеризуется не только сменой возбудителей генитальной инфекции (лидирующие позиции занимают представители условно-патогенной микрофлоры), но и изменением клиники воспалительных процессов (первично-латентное течение с формированием ХЭ, без клинических проявлений).

По данным Н.А. Семенцовой [5], исследования микрофлоры полости матки, цервикального канала и влагалища у 66 (60%) пациенток с ХЭ выявили смешанную бактериальную инфекцию, схожую по видовому составу. У остальных пациенток (44 (40%)) с данной патологией была определена вирусно-бактериальная инфекция эндометрия, отличная от микрофлоры нижних отделов половых путей. У пациенток с ХЭ в стадии обострения был отмечен положительный рост патогенной облигатной анаэробной флоры в 34,8% случаев, доля микоплазмы составляла 18%, уреаплазмы – 16,7%.

По данным другого проспективного исследования, включавшего 388 женщин с подтвержденным эндометритом, доля условно-патогенных бактерий составила 58%, уреаплазма обнаруживалась в 10% случаев, хламидии – в 2,7% [9].

Этиологию процесса подтверждают и многочисленные исследования Cicinelli et al., проанализировавших истории болезни 360 женщин ретроспективно [10]. Процессы воспаления постоянно происходят в нормальном эндометрии. Специфические клеточные изменения, которые происходят во время так называемого периода окна имплантации (между 19 и 23 днями цикла), включают в себя и трансформацию фибробласт-зависимых стромальных клеток эндометрия в децидуальные клетки, и появление большого апикального выпячивания и микроворсинок на люминальном эпителии. Параллельно в модуляции принимают участие цитокины, ростковые факторы, факторы транскрипции, простагландины и молекулы адгезии. Малейший дисбаланс в работе этих систем может привести к нарушению образования необходимых белков и дальнейшему бесплодию [11, 12].

Как уже было сказано, имплантация характеризуется высвобождением большого количества эндометриальных цитокинов, простагландинов и лейкоцитов. Этот градиент хемокинов и цитокинов, по сути, выступает в роли ориентира для бластоцисты, чтобы успешно взаимодействовать со слизистой матки [13]. Высокие уровни цитокинов, в частности IL-6, LIF, IL-8, необходимы и для нормального развития трофобласта и затем плаценты. Макрофаги как клетки воспаления вместе с децидуальными клетками способны, в свою очередь, вырабатывать новые цитокины и хемокины для обеспечения нормальных процессов ремоделирования тканей и ангиогенеза. Макрофаги играют важнейшую роль в процессе инвазии трофобласта и, предположительно, могут играть ключевую роль в «процессах очищения» при апоптозе трофобласта на различных сроках беременности [14].

Стоит также отметить, что одним из факторов нарушения формирования плодного яйца является сниженная экспрессия металлопротеиназ 2,9, ОСФК-бета наряду с повышением воздействия ингибитора металлопротеиназ TIMP-1/2. Инвазия клеток трофобласта, являющаяся важнейшим этапом во время имплантации плодного яйца и плацентации, регулируется уровнем металлопротеиназ. В работе R. Nissi et al. [15] показано, что уменьшение сывороточных уровней MMP-9 и MMP-9/TIMP2 было сопряжено с увеличением числа спонтанных аборт, в то же время другие анализируемые показатели, в частности уровни обеих фракций ингибиторов металлопротеиназ, не имели диагностического значения. Также есть исследования, указывающие на повышение ингибиторов металлопротеиназ у женщин с ХЭ. Некоторые ученые считают, что сниженная экспрессия металлопротеиназ является процессом, приводящим либо уже являющимся следствием ремоделирования слизистой матки, что также объясняет возможность невынашивания беременности.

В то же время одну из ключевых ролей в процессе нормального развития плодного яйца играет наличие хронического воспаления.

ХЭ представляет собой патологический процесс воспалительной этиологии, приводящий к нарушению нормальной сосудистой архитектоники вследствие инфильтрации клетками воспаления. Воспалительный инфильтрат

может быть как поверхностным, так и проникать вглубь стромы, обычно он представляет собой конгломераты нейтрофилов и плазматических клеток, а также лимфоидные агрегаты или субэпителиальные кровоизлияния [16].

По данным Cicinelli et al. [10], при гистологическом исследовании следует обратить внимание на отек стромы, увеличение ее плотности, наличие плеоморфного стромального инфильтрата с преобладанием лимфоцитов и плазматических клеток. Столь бурная реакция иммунной системы возникает в ответ на действие чужеродного микробного агента. Ошибочно предполагать, что к нарушению микробиотопа эндометрия причастны гонококки и хламидийная инфекция; несмотря на возможность такого заражения, ее частота низка – всего около 30%, даже среди пациентов из группы риска. Наиболее типичными возбудителями эндометрита являются условно-патогенные бактерии и *Ureaplasma urealyticum*. Причем невынашивание обычно возникает у пациенток с полимикробной инфекцией, т. е. с высоким микробным индексом, а смешанная бактериально-вирусная инфекция наблюдается почти у 66% [8].

Нарушения кровообращения и процессов ангиогенеза являются также следствием постоянного воспалительного процесса. Наблюдаются ишемия и гипоксия тканей, процессы склероза сосудов в пролиферативную фазу воспаления.

Особенно важными кажутся процессы активации тромбоцитов и протромбиназы, что ведет к инфарктам трофобласта и может вызвать его отслойку. Даже в случае сохранения беременности эти процессы приводят к возникновению плацентарной недостаточности [8].

Сам воспалительный процесс приводит к развитию ремоделирования тканей матки, в т. ч. и за счет количественного дисбаланса необходимых для нормального функционирования матки медиаторов и факторов роста. Это приводит к развитию коллагеноза и нарушению функционирования железистого аппарата матки за счет его постепенной атрофии [17].

Лептин, фактор некроза опухоли, миелопероксидаза и IL-2 приводят к снижению рецептивности эндометрия [18]. Слабая рецептивность эндометрия, в свою очередь, является одним из факторов, приводящих к неадекватной реакции на эндогенный прогестерон и к дальнейшему развитию патологического процесса, нарушению секреторной активности эндометрия. В норме под влиянием половых гормонов эпителий и строма эндометрия подвергаются ремоделированию, что является необходимым условием для имплантации бластоцисты. Морфологические изменения, происходящие в клетках эндометрия при снижении его рецепции, также могут быть причиной неадекватного функционирования слизистой. К ним относятся: нарушения белковообразовательной функции ядра и цитоплазмы за счет недоразвития синтезирующих комплексов, снижение содержания гликогена и мегамитохондрий, что приводит к энергодифициту. Недостаток пластического и энергетического материала и приводит к дальнейшему дефекту секреторной

трансформации. Основной лечебной тактикой при раз-  
вятии снижения рецептивности является назначение  
препаратов, направленных на восстановление баланса  
половых стероидов, и препаратов, влияющих на гормо-  
нальный метаболизм [19–21].

У женщин, страдающих невынашиванием и ХЭ, в сли-  
зистой оболочке матки были найдены сниженная экспрес-  
сия TGF-бета и желатиназ. TGF-бета (трансформирующий  
ростковый фактор бета) – необходимый для нормальной  
жизнедеятельности белок, контролирующий пролифера-  
цию и дифференцировку клеток. Роль данного фактора  
в развитии спонтанных абортс обсуждается. По некото-  
рым данным, сниженная экспрессия TGF может приводить  
к развитию хореокарциномы [22] за счет своей способ-  
ности блокировать G1-фазу клеточного цикла и, таким  
образом, тормозить развитие клеток с атипией. С другой  
стороны, в исследовании Hadinedoushan [23] не было  
показано достоверных различий между уровнем TGF  
в сыворотке и развитием спонтанных абортс.

Важной проблемой в лечении ХЭ является состояние  
вторичного иммунодефицита, которое характерно для  
женщин с ХЭ, ассоциированным с репродуктивными  
нарушениями. По данным И.Н. Данусевич [24] и соавт.,  
у пациенток с ХЭ было найдено статистически значимое  
снижение фагоцитарной активности нейтрофилов по  
сравнению с таковой в группе практически здоровых  
женщин. Еще более значимым неблагоприятным прогно-  
стическим признаком стало обнаружение снижения всех  
классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Таким образом,  
у пациенток с ХЭ, ассоциированным с репродуктивными  
нарушениями, наблюдаются высокая вероятность реин-  
фекции, что может осложнить течение основного заболе-  
вания, а также возможность заболевания другими вто-  
ричными инфекциями, что тоже может быть причиной  
трудностей в терапии.

Изменения иммуноморфологического профиля эндо-  
метрия, возникающие при хроническом воспалительном  
процессе, также могут приводить к невынашиванию  
беременности и бесплодию. В работах Г.Т. Сухих,  
В.М. Сидельниковой [2] показана роль возникающей  
недостаточности лютеиновой фазы, что ведет к неадек-  
ватной реакции органа на прогестерон ввиду тех измене-  
ний, что уже обсуждались выше, либо к его неадекватной  
продукции. Недоразвитие желез и стромы наравне  
с энергодефицитом приводит к нарушению развития  
плодного яйца. Большие гранулярные лимфоциты или  
децидуальные NK-клетки являются самой многочислен-  
ной клеточной популяцией в эндометрии, но при эндо-  
метрите происходит их значительное увеличение. NK-клетки  
эндометрия являются одним из важнейших факторов  
иммунной защиты вследствие продуцирования медиато-  
ров воспаления, усиления воспалительного ответа макро-  
фагов, участия в защите эмбриона от антител матери за  
счет изоляции его антигенов. По данным Gao и Wang, у  
пациенток со спонтанным абортс происходит увеличе-  
ние уровня NK-клеток и CD4(+)T-лимфоцитов, соотноше-  
ния T1/T2, в то время как уровень CD8(+) популяции  
T-клеток – низкий. Предполагается, что данные показате-

ли могут быть использованы в качестве маркера у жен-  
щин с наличием факторов риска прерывания беремен-  
ности [25].

Воздействие активных форм кислорода за счет актив-  
ной деятельности макрофагов может способствовать  
перекислительному окислению липидов клеточных мембран  
и дальнейшему окислительному стрессу, приводящему  
к гибели клеток. Было установлено, что у женщин с ХЭ  
наблюдается снижение общей антиоксидантной актив-  
ности почти в 1,5 раза по сравнению с практически здо-  
ровыми, одновременно с этим происходит накопление  
продуктов перекисного окисления: кетодиенов и сопря-  
женных диенов (их количество выше в 1,4 раза по срав-  
нению с таковым у практически здоровых женщин), мало-  
нового диальдегида – в 1,3 раза [26].

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ является про-  
ведение гистероскопии с дальнейшим гистологическим  
исследованием полученного материала.

MPT также является надежным методом, позволяю-  
щим в том числе дифференцировать гипертрофические и  
атрофические формы ХЭ, получить данные об изменении  
миометрия.

Из лабораторных методов исследования весомое зна-  
чение имеют снижение уровня сосудистого эндотелиаль-  
ного фактора роста, Ki-67, выраженное снижение соот-  
ношения Vcl-2/Vax на фоне усиленной экспрессии TФР-  
β1 [5].

Следует отметить появление нового маркера – альфа-  
2-микроглобулина или гликоделина. Интересно, что  
у пациенток с невынашиванием уровни гликоделина  
ниже. При невынашивании на фоне недостаточности  
лютеиновой фазы цикла показатели гликоделина еще  
большекратно уменьшаются [8].

Стоит принять во внимание, что нарушение влажлищ-  
ной микрофлоры не обязательно сопровождает ХЭ, но его  
доля все-таки высока, составляя приблизительно 40%. По  
данным Е.А. Кунгурцевой [27], у 53% женщин с беспло-  
дием и невынашиванием беременности было определе-  
но отсутствие роста лактобактерий на специальных пита-  
тельных средах. Нарушение нормального биотопа влажли-  
ща, возникшее как предиктор или, наоборот, как след-  
ствие воспалительного процесса, может усугублять  
и основное заболевание, и его возможные осложнения,  
что говорит о необходимости восстановления нормаль-  
ной микрофлоры [27].

Проанализировав современную литературу по дан-  
ной проблеме, стоит отметить большое разнообразие  
методов диагностики, что свидетельствует об отсутствии  
единого подхода к столь актуальной и распространенной  
проблеме, как ХЭ.

Появляются новые диагностические исследования,  
позволяющие верифицировать диагноз, исключить  
повторные внутриматочные вмешательства, а также пред-  
упредить возникновение ХЭ после данных операций.  
Таким образом, в настоящее время остаются актуальными  
и необходимыми вопросы совершенствования диагно-  
стики, в т. ч. с использованием иммуногистохимических  
исследований.

Спорным остается подход к терапии ХЭ, которая должна быть патогенетически обоснованной, адекватной и достаточно длительной. Поиск новых методов лечения, использование новых технологий предгравидарной подготовки у пациенток с верифицированным

ХЭ позволяют улучшить прогноз при последующих беременностях.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. *Акушерство и гинекология*, 2002, 2: 4-7./ Kulakov VI. Reproductive health of the population of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2002, 2: 4-7.
- Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М., 2010. 534 с. /Sidelnikova VM, Sukhikh GT. Habitual miscarriage. M., 2010. 534 p.
- Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.). Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М.: Status praesens, 2009. 480 с. /Early pregnancy (2<sup>nd</sup> ed., Edited by Radzinsky VE, Orazmuradova AA. M: Status praesens, 2009. 480 p.
- Carp HJ. Intravenous immunoglobulin: effect on infertility and recurrent pregnancy loss. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2007, 9(12): 877-880.
- Семеновна Н.А. Клинико-морфологические аспекты ранних репродуктивных потерь. Дисс. кандидата медицинских наук. М., 2013. /Sementsova NA. Clinical and morphological aspects of early reproductive losses. Diss. of PhD in medicine. M., 2013
- Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2010, 93: 437-441.
- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril*, 2009, Apr: 9-11.
- Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии. *Вятский медицинский вестник*, 2013, 1./ Plyasunova MP, Khllybova SV. Chronic endometritis as one of the actual problems in modern gynecology. *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik*, 2013, 1.
- Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio G, Saliani N, Resta L, Rizzi D, De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*, 2008 Mar, 89(3).
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, De Ziegler D, Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*, 2014 May, 21(5).
- Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF III, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reproductive Sciences*, 2009, 16: 206-215.
- Wang H & Dey SK. Road map to embryo implantation: clues from mouse models. *Nature Reviews. Genetics*, 2006, 7: 185-199.
- Kelly RW, King AE & Critchley HO. Cytokine control in human endometrium. *Reproduction*, 2001, 121: 3-19.
- Renaud SJ & Graham CH. The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. *Immunological Investigations*, 2008, 37: 535-564.
- Nissi R, Talvensaar-Mattila A, Kotila V, Niinimäki M, Järvelä I, Turpeenniemi-Hujanen T. Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013 Jan 15.
- Ross JDC. What is endometritis and does it require treatment? *Sex Transm Infect*, 2004 Aug.
- Kovalenko VL, Kazachkov EL, Voropaeva EE, Kazachkova EA. The characteristics of the epithelium and endometrial extracellular matrix in miscarriage during early pregnancy associated with chronic endometritis. *Arkh Patol*, 2009 Sep-Oct.
- Galgani M, Insabato L, Cali G, Della Gatta AN, Mirra P, Papaccio F, Santopaolo M, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Matarese G, Beguinot F, De Placido G, Ulianich L. Regulatory T cells, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in women with defective endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 2015 Jun.
- Lea RG, Oliver SS. Immunoendocrine aspects of endometrial function and implantation. *Reproduction*, 2007, 134(3): 389-404.
- Szekeress-Bartho J, Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum. Reprod. Update*, 2008, 14(1): 27-35.
- Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Семченко Т.О., Айдагулова С.В. Ультроструктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности. *Бюллетень СО РАМН*, 2014, 34(2): 29-33. /Marinkin IO, Nepomyashchikh DL, Kuleshov VM, Ilizarova NA, Semchenko TO, Aidagulova SV. Ultrastructural research of the endometrium receptivity in conditions of pre-conceptual preparation in habitual miscarriage. *Byulleten SO RAMN*, 2014, 34 (2): 29-33.
- Tan Y, Xu Q, Li Y, Mao X, Zhang K. Crosstalk between the p38 and TGF- $\beta$  signaling pathways through T $\beta$ RI, T $\beta$ RII and Smad3 expression in placental choriocarcinoma JEG-3 cells. *Oncol Lett*, 2014 Sep, 8(3): 1307-1311.
- Hadinedoushan H, Abbasirad N, Afatoonian A, Eslami G. The serum level of transforming growth factor beta1 and its association with Foxp3 gene polymorphism in Iranian women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Fertil (Camb)*, 2015 Mar, 18(1): 54-59.
- Данусевич И.Н., Козлова Л.С., Сутурина Л.В., Ильин В.П., Бекетова И.С. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2012, 3: 72-74. /Danusevich IN, Kozlova LS, Suturina LV, Ilyin VP, Beketova IS. The state of the main components of the immune system in women with reproductive disorders against the background of chronic endometritis and in its absence. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2012, 3: 72-74.
- Gao Y, Wang PL. Increased CD56(+) NK cells and enhanced Th1 responses in human unexplained recurrent spontaneous abortion. *Genet Mol Res*, 2015 Dec 22, 14(4).
- Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А., Сутурина Л.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. *Фундаментальные исследования*, 2013, 9-5. /Kolesnikova LI, Danusevich IN, Kurashova NA, Suturina LV, Grebenkina LA, Dolgikh MI. Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in women with chronic endometritis and reproductive disorders. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2013, 9-5.
- Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И.Н., Попкова С.М., Шабанова Н.М., Немченко У.М., Джиев Ю.П. Микробиология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2013, 3: 43-48. /Kungurtseva EA, Leshchenko OYa, Danusevich IN, Popkova SM, Shabanova NM, Nemchenko UM, Dzhiyev YuP. Vaginal microecology in women with nonspecific genital inflammatory diseases and reproductive disorders. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2013, 3: 43-48.