Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2023

Бокарев И.Н.², Мельников А.П.^{1,2}, Бурых С.И.¹

ИНГИБИТОР ФИБРИНОЛИЗА, АКТИВИРУЕМЫЙ ТРОМБИНОМ, И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

¹ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», 101000, Москва, Россия

²Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

Ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor — TAFI), является одним из ключевых белков систем фибринолиза и воспаления. На основании данных литературы представлены сведения о биологических эффектах TAFI, механизмах его активации, полиморфизме генов, определяющем длительность его действия и активность. Перечислены нозологические формы, где TAFI имеет значение в патогенезе развития болезней, его роль при экспериментальных и лабораторных исследованиях, возможности фармакологического влияния на активность этого белка.

Ключевые слова: ингибитор фибринолиза, активированный тромбином; гемокоагуляция; фибринолиз; воспаление; осложнение беременности.

Для цитирования: Бокарев И.Н., Мельников А.П., Бурых С.И. Ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином, и его клиническое значение. *Клиническая медицина*. 2023;101(11):521–524. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-11-521-524>

Для корреспонденции: Бурых София Игоревна — e-mail: sburyh@gmail.com

Bokarev I.N.², Melnikov A.P.^{1,2}, Burykh S.I.¹

TAFI PHENOMENON AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russia

²Russian Association on Thrombosis, Hemostasis and Vascular Pathology A. Schmidt–B. Kudryashov, 129327, Moscow, Russia

Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is one of the key proteins of fibrinolysis and inflammation systems. Based on literature data, information is presented on the biological effects of TAFI, the mechanisms of its activation, gene polymorphism that determines the duration of its action and activity. Nosological forms are listed, where TAFI is important in the pathogenesis of the development of diseases, its role in experimental and laboratory studies, and the possibility of pharmacological influence on the activity of this protein.

Key words: thrombin-activated fibrinolysis inhibitor; hemocoagulation; fibrinolysis; inflammation; pregnancy complication.

For citation: Bokarev I.N., Melnikov A.P., Burykh S.I. TAFI phenomenon and its clinical significance. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(11):521–524. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-11-521-524>

For correspondence: Sofia I. Burykh — e-mail: sburyh@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.04.2023

Сегодня уже хорошо известно, что гемокоагуляция играет важную роль в организме человека, а ее нарушения вызывают множество опасных заболеваний. Избыточная активность и интенсивность свертывания крови является причиной атеротромбоза и его следствий — инфаркта миокарда, ишемических инсультов, гангрены ног. Венозные тромбозы и их следствие — тромбоз эмболия легочных артерий — ежегодно уносят из жизни миллионы людей.

Снижение свертывания крови приводит к развитию множества геморрагических синдромов, вызывающих страдания миллионов больных. Известно [1], что в крови людей имеет место постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови. Предполагается, что этот феномен

регулирует проницаемость сосудистой стенки и служит основой для обеспечения живых клеток необходимыми аминокислотными структурами.

Для того чтобы постоянное внутрисосудистое свертывание крови не доходило до формирования тромбозов и окклюзии сосудов, в организме людей функционирует специальная фибринолитическая система, которая и ограничивает объемы этого процесса. Система фибринолиза также задействована в таких биологических процессах, как тканевое ремоделирование, опухолевая инвазия, ангиогенез и репродукция.

Фибринолитическая система активно изучается. Сегодня о ней известно следующее.

Фибринолитическая система состоит из белка плазмина (П), его предшественника плазминогена (ПГ). Плазмин получается при активации плазминогена тканевым активатором (tissue plasminogen activator — tPA) (ТПА) и урокиназным активатором (urokinase plasminogen activator — uPA) (УПА) [2]. Активности П противодействуют ингибитор активатора плазминогена первого типа (plasminogen activator inhibitor type 1 — PAI-1), ингибитор активатора плазминогена второго типа (plasminogen activator inhibitor type 2 — PAI-2), альфа-2-антиплазмин, альфа-2-макроглобулин.

Всего в организме имеется 2 основных пути для предупреждения гиперфибринолиза:

- 1) PAI-1 — основной физиологический ингибитор ТПА и УПА;
- 2) альфа-2-антиплазмин — основной ингибитор плазмина.

В 1985 г. Nesheim и Vajzar начали изучать причину повышения фибринолиза, которую объясняли действием активного протеина Си. Их работа привела к обнаружению вещества, получившего название «ингибитор фибринолиза, активированный тромбином» (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor), сокращенно TAFI.

TAFI — одноцепочечный белок плазмы из 401 аминокислоты с молекулярной массой 56 кДа, состоит из двух доменов: активирующего пептида и каталитического. Он вырабатывается печенью и мегокариоцитами. Под действием тромбина, тромбин-тромбомодулинового комплекса и плазмина формируется TAFIa, который препятствует связыванию фибрина с плазминогеном и тканевым плазминовым активатором (ТПА). Происходит уменьшение образования плазмина и торможение фибринолиза [3]. Сегодня предполагают, что это одна из ключевых систем гемостаза. Обнаружено, что TAFI препятствует кофакторной функции фибрина в активации плазминогена [4]. TAFI в комплексе с тромбином и тромбомодулином приводит к образованию активной субстанции TAFIa, которая и подавляет фибринолиз.

Три ингибитора — PAI-1, альфа-2-антиплазмин и TAFI — регулируют работу фибринолиза по-разному. PAI-1 — сериновая протеаза, образует комплексы с активатором плазминогена. ТПА из клеток сосудистого эндотелия находится на их поверхности, высокие уровни PAI-1 в плазме связаны со снижением фибринолиза и риском тромбоза. Альфа-2-антиплазмин снижает фибринолиз, связывая плазмин после взаимодействия с фибрином и фактором FXIIIa. TAFI катализирует удаление С-концевых остатков лизина с частично расщепленного фибрина, препятствуя активации плазминогена и эффективности фибринолиза. Это подавление обусловлено снижением активности фибринолиза, который запускается активацией плазминогена в присутствии фибрина, сформировавшегося под действием тромбина [4]. Активация плазминогена имеет место на поверхности клеток эндотелия сосудов и образовавшегося фибрина. TAFI, активированный тромбином, связывается с тромбомодулином на клетках сосудистого эндотелия. Он является ключевым белком, регулирующим активацию плазминогена и последующий фибринолиз [5].

Что сегодня известно о роли TAFI в заболеваниях человека? Какую же роль играет TAFI в современной клинической практике?

Прогноз при ишемическом инсульте зависит от скорости и полноценности восстановления церебрального кровотока при применении медикаментозного фибринолиза или хирургического удаления тромба. Группой J. Marta-Enguita и соавт. (2021) изучались структурные и клеточные компоненты тромбов, влияющие на прогноз ишемического инсульта, с детальным изучением роли TAFI. Было установлено, что повышенное количество TAFI в тромбах связано с меньшей смертностью. Присутствие TAFI на поверхности тромба может способствовать его инактивации и увеличивает лизис тромба. Это может быть связано с более эффективным фибринолизом, снижением плотности тромбов и их лучшей реканализацией [6].

Изучена роль TAFI в развитии экспериментального формирования аневризмы аорты. Образование пристеночного тромба приводит к расслоению стенки и раннему ее разрыву в изучаемой модели. Подавление TAFI приводило к снижению смертности, связанной с разрывом аневризмы. При этом предупреждение патологии возможно уже на ранних стадиях с помощью применения препаратов, замедляющих активность TAFI [7].

Мутация гена тромбомодулина влияет на TAFI и сопровождается как тромбозами, так и геморрагиями. Врожденный функциональный дефицит тромбомодулина характеризуется рецидивирующими подкожными кровоизлияниями и инфарктом мозговой ткани.

M. Okada и соавт. [8] приводят клиническое наблюдение пациента с тромбомодулином Нагасаки, где происходит гомозиготное замещение глицина аспаратом в аминокислотном остатке Gly 412 Asp в тромбинсвязывающем домене гена тромбомодулина, приводящее к невозможности связывания с тромбином и активации протеина С и TAFI. Использование рекомбинантного человеческого иммуноглобулина (рекомодулин) привело к нормализации лабораторных показателей и клиническому улучшению. Кровотечения возникали в связи гипопродукцией TAFI, гиперфибринолизом с образованием больших количеств D-димера и плазмин-антиплазминовых комплексов.

Описан сложный гемостатический дефект — тромбомодулинассоциированная коагулопатия. Он состоит в снижении образовании тромбина и изменениях фибринолиза, что обусловлено сниженной активацией TAFI за счет присутствия аллеля CPB2pArg114*. Этот дефицит TAFI клинически протекает бессимптомно, но снижение активности прокарбокисептидазы в плазме ускоряет процесс фибринолиза *in vitro*.

Дефицит образования тромбина у пациентов с гемофилией и антикоагулянтная терапия у пациентов, склонных к тромботическим осложнениям, могут приводить к неполноценной активации TAFI и усилению фибринолиза. Это способствует образованию слабой стабильности сгустка и преждевременному его лизису.

Клинические проявления кровоточивости при гемофилии А могут быть объяснены особенностью нахождения TAFI в тканях, что зависит от типа сосудистой сети.

Неполноценная активация TAFI при тяжелой врожденной гемофилии А связана с недостаточным образованием тромбина в бедной сосудами зоне с низкой экспрессией тканевого фактора. Это способствует повышенному фибринолизу, обусловленному действием uPA на суставных поверхностях и формированию гемартроза. Добавление рекомбинантной TAFI значительно снижает риск и степень гемартроза [9].

Плазма пациентов с дефицитом фактора XI обладает повышенной фибринолитической активностью. TAFI у таких людей менее активен, а биологический эффект TAFIa снижен. При этом образуется меньше тромбина, меньше TAFIa и время лизиса сгустка укорочено. Кровотечения у таких пациентов возникают в тех местах, где высокая фибринолитическая активность. Такими местами являются полость рта, нос, мочеполовой тракт [10].

В клинической и лабораторной практике описан феномен TAFI-резистентности, названный по аналогии с феноменом APC-резистентности. Добавление TAFIa вызывало значительно меньшее пролонгирование времени лизиса сгустка у пациентов с FXI дефицитом по сравнению с таковым в контроле. Резистентность к фибринолизу этих пациентов может быть как TAFI-зависимой, так и TAFI-независимой [10].

Для лечения ДВС, вызванного сепсисом, в Японии часто используется рекомбинантный растворимый человеческий тромбомодулин. После назначения данного препарата уровни TAFIa были значительно выше у пациентов с плохим прогнозом. Это может служить предиктором смертельного исхода при септическом ДВС-синдроме [11]. Показатели TAFI и комплемента C5a могут быть использованы для прогнозирования развития септического состояния при политравме. J.T. Vollrath и соавт. [12] выявили снижение уровня TAFI и повышение уровня C5a у пациентов с множественной травмой, у которых затем развился сепсис. Такими показателями являлись снижение уровня TAFI и повышение C5a.

Z.A. Vazzi и соавт. [13] оценивали роль TAFI в развитии метастазов рака молочной железы. Установлено, что ингибирование TAFIa увеличивало инвазию клеток, их миграцию и протеолиз. Стабильный вариант TAFIa оказывал подавляющее действие на инвазию, миграцию и протеолиз клеток. Это дает основание считать, что увеличение TAFI может быть методом предупреждения развития метастазов рака молочной железы.

У пациентов с осложненной формой острого панкреатита уровень TAFI был достоверно повышен. Предполагают, что это связано со способностью TAFI инактивировать компоненты системы комплемента, а также брадикинин и остеопонтин [14].

По мере прогрессирования беременности уровни TAFI увеличиваются, достигая пика в III триместре. Это особенно выражено при осложненном течении беременности. TAFI возвращается к исходному уровню через сутки после родов. TAFI регулирует раннюю инвазию клеток трофобласта [15, 16].

Отмечено достоверное увеличение TAFI у женщин с преэклампсией (ПЭ). И это не зависит от частоты сле-

дующих полиморфизмов генов TAFI — G505A, C1040T, G438A, как гетерозиготных, так и гомозиготных. У пациенток с ПЭ TAFI достоверно повышается в большей степени, чем при нормально протекающей беременности. Этот показатель можно считать коагулологическим маркером ПЭ наряду с APC-резистентностью, наличием F5 Лейден, MTHFR, протромбина G20210A. Полиморфизмы TAFI не связаны с повышенным риском ПЭ, но повышенные уровни TAFI имеют место при наличии типа полиморфизма C1040C, G438A, а также при гетерозиготном полиморфизме G505A [17].

Полиморфизм 1040 C/T изменяет циркулирующий уровень TAFI-антигена, что снижает возможность удалять фибриновые сгустки из циркуляции и может являться фактором риска привычного выкидыша.

По данным N. Danasori и соавт. [18], полиморфизм TAFI 1040 C/T у египтянок не был показателем к привычному выкидышу. Уровень TAFI не имел различия у пациенток с привычным выкидышем и у лиц контрольной группы в отличие от фактора, активирующего тромбоциты (platelet-activating factor, PAF), содержание которого было достоверно выше у женщин с привычным выкидышем. По данным P. Fang и соавт. [16], частота встречаемости C-аллеля в полиморфизме TAFI 1040 C/E была ниже у женщин с привычным выкидышем, чем в контрольной группе. Доказана генетическая предрасположенность к привычным выкидышам генотипов TAFI 1040 T/C и 1040 T/T. Риск привычного выкидыша возрастает при TT-генотипе в 1,23 раза и в 1,34 раза при носительстве СТ-генотипа. Отмечается различие частоты встречаемости C-аллеля у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от национальной принадлежности. Из 86 итальянских женщин он был у 59,3%, из 59 сербских женщин также у 59,3%, у обследованных 50 египетских женщин — в 73%, а у 426 китайских — только в 15,6% случаев [10].

Уровень циркулирующего TAFI-антигена у пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД) оказался достоверно выше, чем в контрольной группе. Повышение TAFI может приводить к замедлению фибринолитической активности, вызывая тромбофилическое состояние [9]. По данным S. Gaḡar и соавт. [19], к параметрам тяжести ГСД у пациенток относится увеличение TAFI.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) относится к заболеваниям, связанным с нарушением системы гемокоагуляции и фибринолиза, наряду с инсулинорезистентностью и признаками метаболического синдрома. Отмечается повышенный уровень TAFI у пациенток с синдромом СПЯ и избыточной массой тела [20]. У пациенток с СПЯ имеется снижение показателей системы фибринолиза — замедление времени лизиса эуглобулинового сгустка и общей фибринолитической активности, что характеризует гипофункцию фибринолитического звена системы гемокоагуляции [21]. Плазменные уровни TAFI у пациенток с СПЯ коррелировали положительно с содержанием PAI-1, нарушенными метаболическими параметрами и резистентностью к инсулину [20]. При метаболическом синдроме уровень наиболее важно-

го ингибитора активатора плазминогена PAI-1 коррелирует с клинической симптоматикой и зависит от генетических аллелей 4G и 5G в сайте 675 PAI-1 [22].

Ф. Karakurt и соавт. [21] полагают, что одним из основных компонентов формирующегося протромботического состояния у пациенток с СПЯ является высокий уровень TAFI-антигена и снижение активности фибринолитической системы. СПЯ характеризуется и пониженной способностью к растворению фибриновых сгустков, что является фактором риска возникновения сердечных и сосудистых осложнений. Содержание TAFI положительно коррелирует с общим тестостероном плазмы.

Не обнаружено связи между вероятностью возникновения рака яичников и генным полиморфизмом белков системы фибринолиза, включая TAFI [23].

Изучалась роль TAFI у пациенток с эндометриозом. Выяснилось, что имеет место гиперпродукция белка в очагах эндометриоза. Это объясняет увеличенную инвазию и пролиферацию клеток путем эпителиально-мезенхимального превращения [24].

В 2004 г. Е.К. Neil и соавт. опубликовали метод определения активированного TAFI в плазме [25]. Можно полагать, что дальнейшее изучение данного вопроса поможет медицине в лечении болезней, где сегодня еще успехи не достигнуты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Савин А.А. ДВС-синдром и постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови. Москва. 2016. [Bokarev I.N., Popova L.V., Savin A.A. DIC-syndrom and Constant Intravascular Microcoagulation of blood. Moscow. 2016. (In Russian)].
2. Федоренко В.А., Мельников А.П. Нарушения фибринолиза в акушерско-гинекологической практике. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):18–26. [Fedorenko V.A., Melnikov A.P. Fibrinolysis disorders in obstetric and gynecological practice. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 2022;22(6):18–26. (In Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20222206118
3. Nesheim M., Bajzar L. The discovery of TAFI. *J. Thromb. Haemostasis*. 2005;3(10):2139–2146. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01280.x
4. Kwaan H.C. The role of fibrinolytic system in health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):5262. DOI: 10.3390/ijms23095262
5. Urano T., Castellino F.J., Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *J. Thromb. Haemost.* 2018;16(8):1487–1497. DOI:10.1111/jth.14157
6. Marta-Enguita J., Navarro-Oviedo M., Muñoz R. et al. Inside the thrombus: association of hemostatic parameters with outcomes in large vessel stroke patients. *Front. Neurol.* 2021;12:599498. DOI:10.3389/fneur.2021.599498
7. Bridge K., Revill C., Macrae F. et al. Inhibition of plasmin-mediated TAFI activation may affect development but not progression of abdominal aortic aneurysms. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177117. DOI: 10.1371/journal.pone.0177117
8. Okada M., Tominaga N., Honda G., Nishioka J., Akita N., Hayashi T., Suzuki K., Moriuchi H. A case of thrombomodulin mutation causing defective thrombin binding with absence of protein C and TAFI activation. *Blood Adv.* 2020;4(12):2631–2639. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001155
9. Wyseure T., Cooke E.J., Declercq P.J. et al. Defective TAFI activation in hemophilia A mice is a major contributor to joint bleeding. *Blood*. 2018;132(15):1593–1603. DOI: 10.1182/blood-2018-01-828434 9001155
10. Colucci M., Incampo F., Cannavò A. et al. Reduced fibrinolytic resistance in patients with factor XI deficiency. Evidence of a thrombin-independent impairment of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor pathway. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14(8):1603–1614. DOI: 10.1111/jth.13342
11. Totoki T., Ito T., Kakuuchi M., Yashima N., Maruyama I., Kakihana Y. An evaluation of circulating activated TAFI in septic DIC: a case series and review of the literature. *Thromb. J.* 2022;20(1):6.
12. Vollrath J.T., Marzi I., Herminghaus A., Lustenberger T., Relja B. Post-traumatic sepsis is associated with increased c5a and decreased TAFI levels. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):1230. DOI: 10.3390/jcm9041230
13. Bazzi Z.A., Lanoue D., El-Youssef M. et al. Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) attenuates breast cancer cell metastatic behaviors through inhibition of plasminogen activation and extracellular proteolysis. *BMC Cancer*. 2016;16:328. DOI: 10.1186/s12885-016-2359-1
14. Radovanović-Dinić B., Tešić-Rajković S., Ignjatovic A., Grgov S. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor as an indicator of the severity of acute pancreatitis. *Turkish J. Gastroenterol.* 2018;29(4):488–493. DOI: 10.5152/tjg.2018.17666
15. Gumus I.I., Kargili A., Karakurt F. et al. Levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 2013;29(4):327–330. DOI: 10.3109/09513590.2010.501884
16. Fang P., Cai D., Du L., Shen F., Zhang C., Li M. Relationship Between Polymorphism of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Gene +1040C/T and a Cohort of Chinese Women With Recurrent Spontaneous Abortion. *Clin. Appl. Thromb.* 2021;27. DOI: 10.1177/10760296211029720
17. Acosta-Tejeda M., Baptista-González H., Rosenfeld-Mann F., Trueba-Gómez R., García-Latorre E. Association between genotype and plasma levels of thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) in the development of preeclampsia. *Thromb. Res.* 2011;128(4):e39–42. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.05.019
18. ElDanasori N., Abulata N., Shaheen I.A., ElGendy A.M., El-Khayat W. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor gene polymorphism (TAFI1040C/T) in women with recurrent spontaneous abortion. *Clin. Appl. Thromb.* 2018;24(3):532–535. DOI: 10.1177/1076029617695485
19. Gorar S., Alioglu B., Ademoglu E. et al. Is there a tendency for thrombosis in gestational diabetes mellitus? *J. Lab. Physicians*. 2016;8(2):101–105. DOI: 10.4103/0974-2727.180790
20. Godtfredsen A.C.M., Sidelmann J.J., Gram J.B., Andersen M., Glinborg D. Fibrin lysis is associated with central obesity and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020;99(8):1078–1084. DOI: 10.1111/aogs.13825
21. Karakurt F., Gumus I.I., Bavbek N. et al. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels as a clue for prothrombotic state in polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2008;24(9):491–497. DOI: 10.1080/09513590802291824
22. Zorio E., Gilabert-Estelles J., Espana F., Ramon L., Cosin R., Estelles A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr. Med. Chem.* 2008;15(9):923–929. DOI: 10.2174/092986708783955455
23. Bentov Y., Brown T.J., Akbari M.R. et al. Polymorphic variation of genes in the fibrinolytic system and the risk of ovarian cancer. *PLoS One*. 2009;4(6):e5918. DOI: 10.1371/journal.pone.0005918
24. Cai Y., Jin H., Cao L.Q., Gao Q., Tao J. Overexpression of TAFI promotes epithelial mesenchymal transition in endometriosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017;21(24):5527–5533. DOI: 10.26355/EURREV_201712_13988
25. Neil E.K., Stewart R.J., Schneider M.M., Nesheim M.E. A functional assay for measuring activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in plasma. *Anal. Biochem.* 2004;330:332–341. DOI: 10.1016/j.ab.2004.04.007

Поступила 15.04.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Бокарев Игорь Николаевич (Bokarev Igor N.) — д-р мед. наук, профессор, президент Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, <http://orcid.org/0000-0001-5331-2655>

Мельников Андрей Павлович (Melnikov Andrey P.) — канд. мед. наук, старший научный сотрудник МОНИИАГ, <http://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Бурых София Игоревна (Burykh Sofia I.) — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии МОНИИАГ, <http://orcid.org/0000-0002-1582-8455>