



© О. Н. Ивашова, О. П. Лебедева,
С. П. Пахомов, Н. А. Рудых,
М. С. Селиверстова

АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

ФГАОУ ВПО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»,
г. Белгород

УДК: 618.2-06:616.9:612.017

■ **Антимикробные пептиды (АМП)** — это катионные белки системы врожденного иммунитета, обладающие прямым противовирусным, антибактериальным, антипротозойным, а также иммуномодулирующим действием. Они способствуют опсонизации бактерий, характеризуются антипротеазной и антиэндотоксиновой активностью, стимулируют ангиогенез. В обзоре литературы описаны основные виды АМП, особенности их экспрессии в органах репродуктивного тракта женщины вне и во время беременности. Представлены данные о роли АМП в защите организма от инфекций, передаваемых половым путем (ВИЧ, папилломавирусная инфекция, генитальный герпес, гонорея), в патогенезе внематочной беременности и преждевременных родов. Дана оценка возможностей практического использования АМП как альтернативы антибактериальной терапии, а также в качестве средств контрацепции.

■ **Ключевые слова:** антимикробные пептиды; преждевременные роды; врожденный иммунитет; инфекции, передаваемые половым путем; ВИЧ.

Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания занимают первое место в структуре гинекологической патологии и определяют развитие последующих осложнений (бесплодие, невынашивание, пельвиоперитонит, сепсис), угрожающих жизни и здоровью женщины [3; 8]. Нарушения местной иммунореактивности во время беременности играют роль в патогенезе плацентарной недостаточности, преждевременных родов, антенатальной гибели плода, заболеваний новорожденных [5; 31].

Типичный иммунный ответ инициируется клетками системы врожденного иммунитета, которая реагирует на экзогенные и эндогенные стимулы быстрее, чем система приобретенного (адаптивного) иммунитета [55]. Одним из основных барьеров на поверхности слизистых, в том числе и женских половых путей, определяющих их защиту от инвазии патогенов, являются антимикробные пептиды (АМП), которые присутствуют во всех органах репродуктивного тракта женщины [2]. АМП обладают прямым противовирусным, антибактериальным, антипротозойным и фунгицидным действием. Положительно заряженные АМП электростатически взаимодействуют с отрицательно заряженными мембранами прокариот, что приводит к их разрушению и лизису микроорганизмов. АМП также взаимодействуют с отрицательно заряженными молекулами внутри клетки, в том числе с РНК и ДНК, что также приводит к ее разрушению. Заряд мембраны эукариотических клеток отличается от клеток прокариот, поэтому клетки организма хозяина не повреждаются [17].

Кроме того, АМП усиливают хемотаксис нейтрофилов, макрофагов, моноцитов, нейтрофилов, тучных клеток, Т-клеток, индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов — интерлейкина-10 и TGF- β [33]. АМП способствуют опсонизации бактерий, обладают антипротеазной и антиэндотоксиновой активностью, стимулируют ангиогенез [18]. Недостаток синтеза АМП приводит к развитию инфекционно-воспалительных осложнений [11; 1].

Основные сведения об АМП

В настоящее время у человека выявлено три семейства эндогенных АМП — дефензины, кателицидины и гистатины (пептиды слюны). Также антимикробным действием обладают антипротеазы — секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз и элафин [36].

Дефензины представляют собой эндогенные катионные белки, содержащие 29–47 аминокислотных остатков [57]. Наличие дисульфидного связывания позволяет разделять дефензины на три семейства — α -, β - и θ -дефензины.

Идентифицировано шесть α -дефензинов. В организме человека депо для четырех α -дефензинов являются нейтрофилы. Поэтому их назвали пептидами нейтрофилов человека и присвоили им аббревиатуру HNP1–4 (human neutrophils peptides — HNP). Нейтрофильные α -дефензины принимают участие в кислороднезависимом уничтожении фагоцитированных микроорганизмов. Два других α -дефензина (HD) экспрессируются интестинальными клетками Пеннета в поджелудочной железе, эпителиальными клетками уrogenитального и респираторного тракта. Экспрессия α -дефензина HD5 усиливается при любом воспалительном процессе, а HD6 — только при инфекционных процессах [54].

β -дефензины синтезируются в эпителии слизистой влагалища, ЖКТ, поджелудочной и слюнных желез, коже. β -дефензин 1 (HBD1) в организме человека синтезируется постоянно, в отличие от β -дефензина 2 (HBD2) и 3 (HBD3), экспрессирующихся в ответ на действие провоспалительных цитокинов и микроорганизмов, таких как *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* или *Pseudomonas aeruginosa* [50]. В отличие от альфа-дефензинов, которые накапливаются в нейтрофильных гранулах и участвуют в системном иммунном ответе, бета-дефензины выделяются на поверхности слизистой и обеспечивают ее антиинфекционную защиту.

θ -дефензины — это циклические пептиды с высокой анти-ВИЧ активностью, которые были обнаружены у узконосых обезьян [32]. До недавнего времени считалось, что люди утратили способность синтезировать θ -дефензины, так как их экспрессия была выявлена только у приматов [17]. У человека обнаружены гены, имеющие почти 90% идентичности с генами θ -дефензинов макака [49], однако в последовательности аминокислот был выявлен стоп-кодон, который останавливает трансляцию и тем самым блокирует синтез белка [29]. Тем не менее недавно N. Venkataraman et al. (2009) в культуре клеток показали, что человеческие промиелоциты способны вырабатывать θ -дефензины, если в них ввести плазмиды, содержащие гены θ -дефензинов без стоп-кодона [49].

Также было установлено, что активность стоп-кодона способны подавлять антибиотики аминогликозидового ряда. Вследствие этого трансляция продолжается, и в результате происходит синтез функционально полноценно-

го белка. Полученные данные подтверждают, что способность человеческих клеток к синтезу θ -дефензинов можно восстановить [49]. Этот факт очень важен для дальнейших исследований в репродуктивной биологии, так как θ -дефензины могут быть использованы для профилактики ВИЧ-инфицирования.

В здоровом организме в плазме крови уровень дефензинов остается довольно низким (от неопределяемых величин до 50–100 нг/мл). Напротив, при развитии сепсиса, например, уровень дефензинов повышается до 10 мг/мл и выше [32].

Важную роль в защите женских половых путей имеет также выработка антипротеаз. Известно, что выраженное воспаление приводит к разрушению тканей, в значительной степени из-за действия протеаз, выделяемых иммунокомпетентными клетками. Защита тканей хозяина от повреждений, вызванных чрезмерным иммунным ответом, осуществляется с помощью антипротеаз: элафина (elafin) и секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI). SLPI подавляет действие целого ряда протеаз, включая эластазу, трипсин и катепсин G. Элафин ограничивает действие эластазы и протеиназы 3 [9]. Оба белка также обладают микробицидной активностью, преимущественно против грамотрицательных и грамположительных бактерий.

SLPI и элафин экспрессируются на всем протяжении женского репродуктивного тракта. Они обнаружены во влагалище, шейке матки, эндометрии и маточных трубах [39]. Показано также, что секреция SLPI и элафина увеличивается при внесении в нижние отделы половых путей частиц бактерий, содержащих липополисахариды [19]. Нейтрофилы выделяют элафин преимущественно в фазу десквамации эндометрия (во время менструации), в то время как эпителиальные клетки половых путей экспрессируют SLPI в лютеиновую фазу менструального цикла [52].

Еще одной группой антимикробных пептидов, обнаруженных в женских половых путях, являются кателицидины. Так же как и дефензины, кателицидины — это небольшие основные белки. У человека был выявлен только один ген кателицидина, *SAMP*, который кодирует предшественник белка hCAP18. Он необходим для синтеза активной формы LL37, которая имеет форму альфа-спирали [32]. Кателицидин экспрессируется преимущественно эпителиоцитами влагалища и нейтрофилами и обладает широким спектром антибактериальной, противовирусной и противогрибковой активности

[17]. В отличие от дефензинов, его экспрессия напрямую не связана с воспалительными стимулами, однако выявлено, что она может зависеть от количества витамина Д. Активная форма витамина Д напрямую увеличивает транскрипцию hCAP18, а также синтез других сигнальных белков — Толл-подобных рецепторов и CD14 [13].

АМП и инфекции в гинекологии

Женский репродуктивный тракт делится на два отдела, отличающихся по морфологическим свойствам, особенностям микробиоценоза и функциям [26]. Нижний отдел половых путей постоянно подвергается воздействию внешней среды и должен быть в состоянии сохранять нормальную микрофлору и подавлять развитие патогенных микроорганизмов.

Вне беременности в женских половых путях синтез АМП меняется в зависимости от воздействия тех или иных факторов, которые могут способствовать устойчивости к определенным видам бактерий во влагалище [44]. Было установлено, что под влиянием стероидных гормонов их синтез изменяется в зависимости от фазы менструального цикла, что указывает на активацию защитных механизмов в такие ключевые моменты, как менструация и имплантация. У женщин с инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта продукция HBD2 увеличивается под действием эстрогенов и угнетается прогестероном [6; 22].

Антимикробные пептиды играют важную роль в защите организма от заболеваний, передаваемых половым путем. Катионные белки цервикального секрета являются основным фактором, способным подавлять активность вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [32]. *In vivo* были получены доказательства влияния альфа-дефензинов на предотвращение развития ВИЧ1 [15]. Цервикальный секрет как у ВИЧ-положительных, так и ВИЧ-отрицательных женщин содержал HBD2, элафин и SLPI. Однако только у HBD2 была выявлена противовирусная активность, которая наблюдалась у ВИЧ-положительных пациенток [20].

В исследованиях Y. Lai и R. L. Gallo (2009) было показано, что HBD3, обладающий прямой противовирусной активностью, способен связывать и снижать экспрессию корцептора ВИЧ1 CXCR4 [32]. Увеличение числа копий генов, кодирующих HBD, снижает риск передачи ВИЧ [38].

Способность ингибировать ВИЧ1 *in vitro* была выявлена у элафина, но проявлялась она только в случае, когда его добавляли в культуру эпителиальных клеток человека одновременно

с вирусом, а не до или после. Это говорит о том, что элафин обладает прямым антивирусным действием [21].

По данным M. E. Klotman et al. (2008), синтез HD5 и 6 повышается также в ответ на гонорейную инфекцию [30]. У здоровых женщин антимикробные пептиды уменьшают риск инфицирования ВИЧ, но в присутствии *Neisseria gonorrhoeae* увеличивается проникновение вируса иммунодефицита человека в клетки Т-хелперы CD4. Такой эффект является дозозависимым и наблюдается только при высоких концентрациях дефензинов, более 10 мкг/мл [35].

Цервикальная слизь половых путей у здоровых женщин способна инактивировать вирус простого герпеса, что коррелирует с уровнем дефензинов в ней [43].

Было также установлено, что большинство α -дефензинов (HNP 1–4 и HD5) обладают выраженной антивирусной активностью против папилломавирусной инфекции, в то время как β -дефензины практически не влияют на передачу папилломавирусов [12]. HNP2 и HBD2 также способны перенаправлять дендритные клетки в участки с эпителиальной дисплазией, вызванной папилломавирусами [14].

В ряде исследований было показано, что риск заражения ВИЧ и генитальным герпесом возрастает у пациенток с бактериальным вагинозом, у которых наблюдаются изменения влагалищной флоры, проявляющиеся в снижении числа лактобацилл и увеличении количества анаэробной флоры [40]. Исследования E. Valore et al. (2006) показывают, что антимикробная активность влагалищного секрета у пациенток с бактериальным вагинозом снижается, наблюдается уменьшение концентраций HBD1 и HBD2, а также HNP 1–4 по сравнению со здоровыми женщинами и пациентками с вульвовагинальным кандидозом [48]. Это коррелирует с низким числом нейтрофилов и уровнем интерлейкина-8. Однако уровень дефензинов быстро приходит в норму после лечения бактериального вагиноза. Снижение уровня антимикробных пептидов при данном виде дисбиоза объясняется слабой способностью *Gardnerella vaginalis* индуцировать иммунный ответ. Это связано с тем, что гарднереллы, в отличие от лактобацилл, не активируют синтез HBD2, интерлейкина-1 и интерлейкина-8 клетками эпителия влагалища из-за отсутствия на их поверхности липополисахаридов и низкой концентрации пептидогликана. Поэтому не происходит активации Толл-подобных рецепторов 1, 2 и 4, и, как следствие, снижается выработка дефензинов. При бактериальном вагинозе также снижается уровень SLPI и элафина [46].

Показана роль АМП в патогенезе внематочной беременности. Известно, *Chlamydia trachomatis* способствует возникновению спаечного процесса в маточных трубах [33]. *In vitro* было показано, что *Chlamydia* способна стимулировать синтез SLPI в клетках трофобласта [23]. А.Е. King et al. (2008) показали, что экспрессия мРНК SLPI и элафина в биоптате маточных труб при внематочной беременности значительно повышается по сравнению с ее экспрессией вне беременности [24, 28]. Кроме того, наблюдалось увеличение экспрессии SLPI в децидуальной оболочке при трубной беременности по сравнению с прервавшейся и прогрессирующей маточной беременностью того же срока, что косвенно свидетельствует о том, что сходные процессы происходят в маточных трубах [16]. По-видимому, аномально высокая секреция SLPI в маточных трубах способствует их повреждению или стимулирует зиготу к более ранней имплантации [23].

АМП и инфекционные осложнения беременности и послеродового периода

Во время беременности антимикробные пептиды экспрессируются в хорионе, плаценте, амнионе, децидуальной оболочке, коже плода, а также в слизистой влагалища и цервикального канала и могут играть роль в патогенезе акушерских осложнений [26].

Одной из ведущих причин заболеваемости и смертности новорожденных являются преждевременные роды, которые приводят к развитию ряда осложнений для здоровья женщины [10]. Причиной преждевременных родов чаще всего является условно-патогенная микрофлора женских половых путей [25]. Изменение синтеза АМП при развитии инфекционного процесса может привести к преждевременному излитию околоплодных вод и началу преждевременных родов. Было показано, что увеличение концентрации α -дефензинов ассоциировано с риском преждевременных родов до 32 недель гестации [41]. Поэтому изучение экспрессии АМП дает возможность прогнозировать и предупреждать развитие данных осложнений беременности [23].

Изменение концентрации дефензинов в амниотической жидкости и периферической крови беременной является маркером хориоамнионита, ассоциированного с преждевременными родами и преждевременным разрывом амниотических оболочек [53]. У пациенток с урогенитальной инфекцией при недостаточной экспрессии HBD1 и избыточной экспрессии TLR2 в 70 % случаев наступали преждевременные роды, при

этом экспрессия генов *TLR2* клетками цервикального канала была повышена в 100 раз [4].

По данным А.Е. King et al. (2008), экспрессия SLPI наблюдается в первом триместре беременности в децидуальной ткани. Высокие концентрации SLPI во второй половине беременности были определены в сыровидной смазке плода и в слизистой пробке шейки матки [28]. Концентрация элафина в децидуальной ткани в первом триместре находится на низком уровне. Так же белок был определен в плодных оболочках и плаценте [27]. Синтез элафина во время беременности происходит также во влагалище и шейке матки [46].

Сниженная экспрессия элафина в цервиковагинальных выделениях во время беременности ассоциирована с бактериальным вагинозом, а он, в свою очередь — с развитием преждевременных родов [46].

В сыровидной смазке плода и на коже новорожденного была обнаружена высокая концентрация кателицидина LL37, которая гораздо выше, чем на коже здорового взрослого человека [47]. Белок кателицидина LL37 также был обнаружен в амниотической жидкости [56]. Существует ряд доказательств, что кателицидин передается трансплацентарно от матери к плоду [37].

Исследования, направленные на изучение роли антимикробных пептидов в патогенезе послеродового эндометрита человека, в литературе практически не описываются. Было показано, что у пациенток с хроническим эндометритом вне беременности, вызванным возбудителями половых инфекций, наблюдается увеличение экспрессии HNP 1–2 [51]. Авторы предполагают, что HNP у таких пациенток выполняют протективную функцию, препятствуя восходящему инфицированию. Описана также протективная роль дефензинов в развитии послеродового эндометрита у коров [42].

Таким образом, АМП играют важную роль в развитии инфекционно-воспалительных осложнений вне и во время беременности.

Перспективы использования АМП в клинической практике

АМП могут стать альтернативой антибиотикам в лечении воспалительных заболеваний женского репродуктивного тракта, так как у большинства нозокомиальных штаммов микроорганизмов наблюдается поливалентная антибиотикорезистентность [44]. Однако в практическом здравоохранении возможно применение только тех пептидов, которые не разрушают клетки млекопитающих. Большинство природных пептидов

обладают некоторым гемолитическим действием, разрушая человеческие эритроциты, что является препятствием для их широкого применения в клинической практике [58].

Кроме того, было выявлено, что некоторые антимикробные пептиды обладают спермицидным действием. Так, кателицидин LL37 снижает подвижность сперматозоидов, а также способен разрушать их мембрану. В настоящее время проводятся клинические испытания интравагинального контрацептива на основе кателицидина LL37, который также уменьшает риск заражения ВИЧ [45].

Заключение

Таким образом, основные пути антимикробного действия эндогенных пептидов открывают широкие терапевтические и диагностические перспективы как в лечении воспалительных заболеваний женского репродуктивного тракта, так и в создании новых контрацептивных средств.

Статья выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-04-01941.

Литература

- Алешина Г. М., Кокряков В. Н., Шамова О. В., Орлов Д. С., Андреева Ю. В. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета. Медицинский академический журнал. 2010; № 4: 149–60.
- Будихина А. С., Пинегин Б. В. α -дефензины — антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции. Иммунология. 2008; № 5: 317–20.
- Краснопольский В. И., Логотова Л. С., Буянова С. Н., Новикова Е. Г., Попов А. А., Чечнева М. А., Краснопольская К. В., Федоров А. А. Репродуктивные проблемы оперированной матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; Т. (13), № 1: 78–81.
- Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. «Гэотар-медицина». 2008; 176.
- Сельков С. А., Павлов О. В., Соколов Д. И. Механизмы иммунорегуляции развития плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; Т. (60), № 3: 136–40.
- Aflatoonian B., Ruban L., Jones M., Aflatoonian R., Fazeli A., Moore H. D. In vitro post-meiotic germ cell development from human embryonic stem cells. Hum Reprod. 2009 Dec; 24 (12): 3150–9.
- Akinbi H. T., Narendran V., Pass A. K., Markart P., Hoath S. B. Host defense proteins in vernix caseosa and amniotic fluid. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004; 191: 2090–6.
- Barton G. R., Sibai B. M. Severe sepsis and septic shock in pregnancy. Obstet. Gynecol. 2012; Vol. (120): 689–706.
- Beagley K. W., Gockel C. M. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003 Aug 18; 38 (1): 13–22.
- Beck S., Wojdyla D., Say L., Betran A. P., Merialdi M., Requejo J. H., Rubens C., Menon R., Van Look P. F. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bulletin of the World Health Organization. 2010; 88: 31–8.
- Beisswenger C., Bals R. Antimicrobial peptides in lung inflammation. Chemical Immunology Allergy. 2005; Vol. (86): 57–71.
- Buck C. B., Day P. M., Thompson C. D., Lubkowski J., Lu W., Lowy D. R., Schiller J. T. Human alpha-defensins block papillomavirus infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Jan 31; 103 (5): 1516–21.
- Bucki R., Leszczynska K., Namiot A., Sokolowski W. Cathelicidin LL-37: a multitask antimicrobial peptide. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2010; 58: 15–25.
- Caberg J. H., Hubert P., Herman L., Herfs M., Roncarati P., Boniver J., Delvenne P. Increased migration of Langerhans cells in response to HPV16 E6 and E7 oncogene silencing: role of CCL20. Cancer Immunol Immunother. 2009; 58: 39–47.
- Cole A. M., Lehrer R. I. Minidefensins: antimicrobial peptides with activity against HIV-1. Current Pharmaceutical Design. 2003; 9: 1463–73.
- Dalgetty D. M., Sallenave J. M., Critchley H. O., Williams A. R., Tham W. Y., King A. E., Horne A. W. Altered secretory leukocyte protease inhibitor expression in the uterine decidua of tubal compared with intrauterine pregnancy. Hum Reprod. 2008 Jul; 23 (7): 1485–90.
- Doss M., White M. R., Teclé T., Hartshorn K. L. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. J Leukoc Biol. 2010; 87: 79–92.
- Frew L., Stock S. J. Antimicrobial peptides and pregnancy. Reproduction. 2011 Jun; 141 (6): 725–35.
- Ghosh M., Fahey J., Wira C. Differential susceptibility of HIV strains to innate immune factors in human cervical-vaginal secretions. Virus Adapt Treat. 2010; 2010: 63–71.
- Ghosh M., Fahey J. V., Shen Z., Lahey T., Cu-Uvin S., Wu Z., Mayer K., Wright P. F., Kappes J. C., Ochsenbauer C., Wira C. R. Anti-HIV activity in cervical-vaginal secretions from HIV-positive and -negative women correlate with innate antimicrobial levels and IgG antibodies. PLoS ONE. 2010 Jun; 29, 5 (6): e11366. doi: 10.1371/journal.pone.0011366.
- Ghosh M., Shen Z., Fahey J. V., Cu-Uvin S., Mayer K., Wira C. R. Trappin-2/Elafin: a novel innate antihuman immunodeficiency virus-1 molecule of the human female reproductive tract. Immunology. 2010; 129: 207–19.
- Han J. H., Kim M. S., Lee M. Y., Kim T. H., Lee M. K., Kim H. R., Myung S. C. Modulation of human [beta]-defensin-2 expression by 17 [beta]-estradiol and progesterone in vaginal epithelial cells. Cytokine. 2010; 49: 209–14.
- Horne A., Stock S., King A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract. Reproduction. 2008; 135: 739–49.

24. Ji Y.F., Chen L.Y., Xu K.H., Yao J.F., Shi Y.F. Locally elevated leukemia inhibitory factor in the inflamed Fallopian tube resembles that found in tubal pregnancy. *Fertil Steril.* 2009 Jun; 91 (6): 2308–14.
25. Jones H.E., Harris K.A., Azizia M., Bank L., Carpenter B., Hartley J.C., Klein N., Peebles D. Differing prevalence and diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor. *PLoS One.* 2009 Dec 8; 4 (12): e8205. doi: 10.1371/journal.pone.0008205.
26. Kaushic C. HIV-1 infection in the female reproductive tract: role of interactions between HIV-1 and genital epithelial cells. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2011 Mar; 65 (3): 253–60.
27. King A.E., Paltoo A., Kelly R.W., Sallenave J.M., Bocking A.D., Challis J.R. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta.* 2007; 28: 161–9.
28. King A.E., Wheelhouse N., Cameron S., McDonald S.E., Lee K.F., Entrican G., Critchley H.O., Horne A.W. Expression of secretory leukocyte protease inhibitor and elafin in human fallopian tube and in an in-vitro model of Chlamydia trachomatis infection. *Hum Reprod.* 2009; 24: 679–86.
29. Klotman M.E., Chang T.L. Defensins in innate antiviral immunity. *Nature Reviews. Immunology.* 2006; 6: 447–56.
30. Klotman M.E., Rapista A., Teleshova N., et al. Neisseria gonorrhoeae-induced human defensins 5 and 6 increase HIV infectivity: role in enhanced transmission. *J. Immunol.* 2008; Vol. (180): 6176–85.
31. Koga K., Moor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am J Reprod Immunol.* 2010; Vol. (63): 587–600.
32. Lai Y., Gallo R.L. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009 Mar.; Vol. (30), № 3: 131–41.
33. Land J.A., Van Bergen J.E., Morr e S.A., Postma M.J. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update.* 2010 Mar-Apr; 16 (2): 189–204.
34. Lee S.K., Lee S.S., Hirose S., Park S., Chi J., Chung S., Mori M. Elafin expression in human fetal and adult submandibular glands. *Histochem Cell Biol* 2002;117:423–30.
35. Levinson P., Kaul R., Kimani J., Ngugi E., Moses S., MacDonald K.S., Broliden K., Hirbod T. Kibera. HIV Study Group. Levels of innate immune factors in genital fluids: association of alpha defensins and LL-37 with genital infections and increased HIV acquisition. *AIDS.* 2009; 23: 309–17.
36. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *Journal of Leukocyte Biology.* 2004; 76: 909–26.
37. Mandic Havelka A., Yektaei-Karin E., Hultenby K., Sørensen O.E., Lundahl J., Berggren V., Marchini G. Maternal plasma level of antimicrobial peptide LL37 is a major determinant factor of neonatal plasma LL37 level. *Acta Paediatrica.* 2010; 99: 836–41.
38. Milanese M., Segat L., Arraes C., Garzino-Demo A. Copy number variation of defensins genes and HIV infection in Brazilian children. *AIDS.* 2009; 20: 1673–5.
39. Moreau T., Baranger K., Dad e S., Dallet-Choisy S., Guyot N., Zani M-L. Multifaceted roles of human elafin and secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI), two serine protease inhibitors of the chelonianin family. *Biochimie.* 2008; 90: 284–95.
40. Mselle T.F., Howell A.L., Ghosh M., Wira C.R., Sentman C.L. Human uterine natural killer cells but not blood natural killer cells inhibit human immunodeficiency virus type 1 infection by secretion of CXCL12. *J Virol.* 2009; 83: 11188–95.
41. Romero R., Friel L.A., Velez Edwards D.R., Kusanovic J.P., Hassan S.S., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Kim C.J., Erez O., Chaiworapongsa T.A. genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2010 Oct; 203 (4): 361.
42. Sheldon M., Cronin J., Goetze L., Donofrio G., Schuberth H.J. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biology of Reproduction.* 2009; Vol. (81), № 6:1025–32.
43. Shust G.F., Cho S., Kim M., Madan R.P., Guzman E.M., Pollack M., Epstein J., Cohen H.W., Keller M.J., Herold B.C. Female genital tract secretions inhibit herpes simplex virus infection: correlation with soluble mucosal immune mediators and impact of hormonal contraception. *Am J Reprod. Immunol.* 2010; 63: 110–9.
44. Spellberg B. The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; Vol. (46): 155–64.
45. Srakaew N., Young C.D., Sae-wu A. Antimicrobial host defence peptide, LL-37, as a potential vaginal contraceptive. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (4): 683–96.
46. Stock S.J., Duthie L., Tremaine T., Calder A.A., Kelly R.W., Riley S.C. Elafin (SLPI/Trappin-2/proteinase inhibitor-3) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis. *Reproductive Sciences.* 2009; 16: 1125–34.
47. Tollin M., Bergsson G., Kai-Larsen Y., Lengqvist J., Sjøvall J., Griffiths W., Skuladottir G.V., Haraldsson A., Jörnvall H., Gudmundsson G.H. Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2006; 62: 2390–9.
48. Valore E.V., Park C.H., Igteti S.L., Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 187: 561–8.
49. Venkataraman N., Cole A.L., Svoboda P., Pohl J., Cole A.M. Cationic polypeptides are required for anti-HIV-1 activity of human vaginal fluid. *J Immunol.* 2009; 175: 7560–7.
50. Ucelic B. Inflammatory Bowel Diseases: Controversies in the Use of Diagnostic Procedures. *Dig Dis.* 2009; Vol. (27): 269–77.

51. Wiesenfeld H. C., Hillier S. L., Meyn L. A., Amortegui A. J., Sweet R. L. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul; 120 (1): 37–43.
52. Williams S. E., Brown T. I., Roghanian A., Sallenave J-M. SLPI and elafin: one glove, many fingers. *Clinical Science.* 2006; Vol. (110): 21–35.
53. Xu J., Holzman C. B., Arvidson C. G., Chung H., Goepfert A. R. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology.* 2008; 112: 524–31.
54. Yanagi S., Ashitani J., Imai K. Significance of human b-defensins in the epithelial lining fluid of patients with chronic lower respiratory tract infections. *ClinMicrobiol Infect.* 2007; Vol. (13): 63–9.
55. Yang Z., Kong B., Mosser D. M., Zhang X. TLRs, macrophages, and NK cells: our understandings of their functions in uterus and ovary. *Int Immunoph.* 2011; Vol. (11): 1442–50.
56. Yoshio H., Tollin M., Gudmundsson G. H., Lagercrantz H., Jornvall H., Marchini G., Agerberth B. Antimicrobial polypeptides of human vernix caseosa and amniotic fluid: implications for newborn innate defense. *Pediatric Research.* 2003; 53: 211–6.
57. Yoshioka S., Mukae H., Ishii H. et al. Alpha-defensin enhances expression of HSP47 and collagen-1 in human lung fibroblasts. *Life Sci.* 2007; Vol. 80(20):1839–1845.
58. Yount N. Y., Yeaman M. R. Immunocontinuum: perspectives in antimicrobial peptide mechanisms of action and resistance. *Protein Pept Lett.* 2005 Jan; 12 (1): 49–67.

Статья представлена А. М. Савичевой,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN THE PATHOGENESIS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Ivashova O. N., Lebedeva O. P., Pakhomov S. P., Rudyh N. A., Seliverstova M. S.

■ **Summary:** Antimicrobial peptides (AMP) are cationic peptides of innate immune system with antiviral, antibacterial and antiprotozoal activity. AMP act as immunomodulators, promote bacterial opsonization, inhibit proteases activity, have anti-endotoxic and angiogenic effect. The review describes main types of AMPs, features of their expression in female reproductive tract depending from menstrual cycle and during pregnancy. Data about the role of AMPs in defending from sexually transmitted infections (HIV, genital herpes, HPV, gonorrhoea), in pathogenesis of extrauterine pregnancy and preterm birth are described. Possibility of practical application of AMPs as alternative to antibiotics and as contraceptives is estimated.

■ **Key words:** antimicrobial peptides; preterm birth; innate immunity; sexually transmitted infections, HIV.

References

1. Aleshina G. M., Kokrjakov V. N., Shamova O. V., Orlov D. S., Andreeva Y. V. Sovremennaja koncepcija ob antimikrobnym peptidam kak molekularnyh faktorah immuniteta [The modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of immunity]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal.* 2010; № 4: 149–60. (in Russian)
2. Budihina A. S., Pinegin B. V. α -defenziny — antimikrobnye peptidy nejtrofilov: svoystva i funkcii [α -defensins — antimicrobial peptides of neutrophils: qualities and functions]. *Immunologija.* 2008; № 5: 317–320. (in Russian)
3. Krasnopolsky V. I., Logutova L. S., Buyanova S. N., Novikova E. G., Popov A. A., Checheneva M. A., Krasnopolskaya K. V., Fedorov A. A. Reproktivnye problemy operirovannoj matki [Reproductive problems of operated uterus]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2013; T. (13), № 1: 78–81. (in Russian)
4. Makarov O. V., Koval'chuk L. V., Gankovskaja L. V. Nevynashivanie beremennosti, infekcija, vrozhdenyj immunitet [Miscarriage, infection, innate immunity]. «Gjeotar-medicina». 2008; 176. (in Russian)
5. Sel'kov S. A., Pavlov O. V., Sokolov D. I. Mehanizmy immunoreguljicii razvitiija placenty [Immunoregulatory mechanisms of placental development]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2011; T. (60), № 3: 136–40. (in Russian)
6. Aflatoonian B., Ruban L., Jones M., Aflatoonian R., Fazeli A., Moore H. D. In vitro post-meiotic germ cell development from human embryonic stem cells. *Hum Reprod.* 2009 Dec; 24 (12): 3150–9.
7. Akinbi H. T., Narendran V., Pass A. K., Markart P., Hoath S. B. Host defense proteins in vernix caseosa and amniotic fluid. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004; 191: 2090–6.
8. Barton G. R., Sibai B. M. Severe sepsis and septic shock in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2012; Vol. (120): 689–706.
9. Beagley K. W., Gockel C. M. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003 Aug 18; 38 (1): 13–22.
10. Beck S., Wojdyla D., Say L., Betran A. P., Merialdi M., Requejo J. H., Rubens C., Menon R., Van Look P. F. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization.* 2010; 88: 31–8.
11. Beisswenger C., Bals R. Antimicrobial peptides in lung inflammation. *Chemical Immunology Allergy.* 2005; Vol. (86): 57–71.
12. Buck C. B., Day P. M., Thompson C. D., Lubkowski J., Lu W., Lowy D. R., Schiller J. T. Human alpha-defensins block papillomavirus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jan 31; 103 (5): 1516–21.
13. Bucki R., Leszczynska K., Namiot A., Sokolowski W. Cathelicidin LL-37: a multitask antimicrobial peptide. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* 2010; 58: 15–25.
14. Caberg J. H., Hubert P., Herman L., Herfs M., Roncarati P., Boniver J., Delvenne P. Increased migration of Langerhans

- cells in response to HPV16 E6 and E7 oncogene silencing: role of CCL20. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58: 39–47.
15. Cole A.M., Lehrer R.I. Minidefensins: antimicrobial peptides with activity against HIV-1. *Current Pharmaceutical Design.* 2003; 9: 1463–73.
 16. Dalgetty D.M., Sallenave J.M., Critchley H.O., Williams A.R., Tham W.Y., King A.E., Horne A.W. Altered secretory leukocyte protease inhibitor expression in the uterine decidua of tubal compared with intrauterine pregnancy. *Hum Reprod.* 2008 Jul; 23 (7): 1485–90.
 17. Doss M., White M.R., Tecle T., Hartshorn K.L. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. *Journal Leukoc. Biol.* 2010; 87: 79–92.
 18. Frew L., Stock S.J. Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction.* 2011 Jun; 141 (6): 725–35.
 19. Ghosh M., Fahey J., Wira C. Differential susceptibility of HIV strains to innate immune factors in human cervical-vaginal secretions. *Virus Adapt Treat.* 2010; 20, 10: 63–71.
 20. Ghosh M., Fahey J.V., Shen Z., Lahey T., Cu-Uvin S., Wu Z., Mayer K., Wright P.F., Kappes J.C., Ochsenbauer C., Wira C.R. Anti-HIV activity in cervical-vaginal secretions from HIV-positive and -negative women correlate with innate antimicrobial levels and IgG antibodies. *PLoS ONE.* 2010 Jun; 29; 5 (6): e11366. doi: 10.1371/journal.pone.0011366.
 21. Ghosh M., Shen Z., Fahey J.V., Cu-Uvin S., Mayer K., Wira C.R. Trappin-2/Elafin: a novel innate antihuman immunodeficiency virus-1 molecule of the human female reproductive tract. *Immunology.* 2010; 129: 207–19.
 22. Han J.H., Kim M.S., Lee M.Y., Kim T.H., Lee M-K, Kim H.R., Myung S.C. Modulation of human [beta]-defensin-2 expression by 17 [beta]-estradiol and progesterone in vaginal epithelial cells. *Cytokine.* 2010; 49: 209–14.
 23. Horne A., Stock S., King A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract. *Reproduction.* 2008; 135: 739–49.
 24. Ji Y.F., Chen L.Y., Xu K.H., Yao J.F., Shi Y.F. Locally elevated leukemia inhibitory factor in the inflamed Fallopian tube resembles that found in tubal pregnancy. *Fertil Steril.* 2009 Jun; 91 (6): 2308–14.
 25. Jones H.E., Harris K.A., Azizia M., Bank L., Carpenter B., Hartley J.C., Klein N., Peebles D. Differing prevalence and diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor. *PLoS One.* 2009 Dec 8; 4 (12): e8205. doi: 10.1371/journal.pone.0008205.
 26. Kaushic C. HIV-1 infection in the female reproductive tract: role of interactions between HIV-1 and genital epithelial cells. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2011 Mar; 65 (3): 253–60.
 27. King A.E., Paltoo A., Kelly R.W., Sallenave J.M., Bocking A.D., Challis J.R. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta.* 2007; 28: 161–9.
 28. King A.E., Wheelhouse N., Cameron S., McDonald S.E., Lee K.F., Entrican G., Critchley H.O., Horne A.W. Expression of secretory leukocyte protease inhibitor and elafin in human fallopian tube and in an in vitro model of *Chlamydia trachomatis* infection. *Hum Reprod.* 2009; 24: 679–86.
 29. Klotman M.E., Chang T.L. Defensins in innate antiviral immunity. *Nature Reviews. Immunology.* 2006; 6: 447–56.
 30. Klotman M.E., Rapista A., Teleshova N., et al. *Neisseria gonorrhoeae*-induced human defensins 5 and 6 increase HIV infectivity: role in enhanced transmission. *J. Immunol.* 2008; Vol. (180): 6176–85.
 31. Koga K., Moor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am J Reprod Immunol.* 2010; Vol. (63): 587–600.
 32. Lai Y., Gallo R.L. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009 Mar.; Vol. (30), № 3: 131–41.
 33. Land J.A., Van Bergen J.E., Morr e S.A., Postma M.J. Epidemiology of *Chlamydia trachomatis* infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update.* 2010 Mar-Apr; 16 (2): 189–204.
 34. Lee S.K., Lee S.S., Hirose S., Park S., Chi J., Chung S., Mori M. Elafin expression in human fetal and adult submandibular glands. *Histochem Cell Biol* 2002;117:423–30.
 35. Levinson P., Kaul R., Kimani J., Ngugi E., Moses S., MacDonald K.S., Broliden K., Hirbod T. Kibera. HIV Study Group. Levels of innate immune factors in genital fluids: association of alpha defensins and LL-37 with genital infections and increased HIV acquisition. *AIDS.* 2009; 23: 309–17.
 36. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *Journal of Leukocyte Biology.* 2004; 76: 909–26.
 37. Mandic Havelka A., Yektaei-Karin E., Hultenby K., Sørensen O.E., Lundahl J., Berggren V., Marchini G. Maternal plasma level of antimicrobial peptide LL37 is a major determinant factor of neonatal plasma LL37 level. *Acta Paediatrica.* 2010; 99: 836–41.
 38. Milanese M., Segat L., Arraes C., Garzino-Demo A. Copy number variation of defensins genes and HIV infection in Brazilian children. *AIDS.* 2009; 20: 1673–5.
 39. Moreau T., Baranger K., Dad e S., Dallet-Choisy S., Guyot N., Zani M-L. Multifaceted roles of human elafin and secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI), two serine protease inhibitors of the chelonianin family. *Biochimie.* 2008; 90: 284–95.
 40. Mselle T.F., Howell A.L., Ghosh M., Wira C.R., Sentman C.L. Human uterine natural killer cells but not blood natural killer cells inhibit human immunodeficiency virus type 1 infection by secretion of CXCL12. *J Virol.* 2009; 83: 11188–95.
 41. Romero R., Friel L.A., Velez Edwards D.R., Kusanovic J.P., Hassan S.S., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Kim C.J., Erez O., Chaiworapongsa T.A. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2010 Oct; 203 (4): 361.
 42. Sheldon M., Cronin J., Goetze L., Donofrio G., Schuberth H.J. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female repro-

- ductive tract in cattle. *Biology of Reproduction*. 2009; Vol. (81), № 6:1025–32.
43. Shust G.F., Cho S., Kim M., Madan R.P., Guzman E.M., Pollock M., Epstein J., Cohen H.W., Keller M.J., Herold B.C. Female genital tract secretions inhibit herpes simplex virus infection: correlation with soluble mucosal immune mediators and impact of hormonal contraception. *Am J Reprod. Immunol*. 2010; 63: 110–9.
 44. Spellberg B. The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2008; Vol. (46): 155–64.
 45. Srakaew N., Young C.D., Sae-wu A. Antimicrobial host defence peptide, LL-37, as a potential vaginal contraceptive. *Hum. Reprod*. 2014; 29 (4): 683–96.
 46. Stock S.J., Duthie L., Tremaine T., Calder A.A., Kelly R.W., Riley S.C. Elafin (SLPI/Trappin-2/proteinase inhibitor-3) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis. *Reproductive Sciences*. 2009; 16: 1125–34.
 47. Tollin M., Bergsson G., Kai-Larsen Y., Lengqvist J., Sjoval J., Griffiths W., Skuladottir G.V., Haraldsson A., Jornvall H., Gudmundsson G.H. Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006; 62: 2390–9.
 48. Valore E.V., Park C.H., Icreti S.L., Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 187: 561–8.
 49. Venkataraman N., Cole A.L., Svoboda P., Pohl J., Cole A.M. Cationic polypeptides are required for anti-HIV-1 activity of human vaginal fluid. *J Immunol*. 2009; 175: 7560–7.
 50. Vucelic B. Inflammatory Bowel Diseases: Controversies in the Use of Diagnostic Procedures. *Dig Dis*. 2009; Vol. (27): 269–77.
 51. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Meyn L.A., Amortegui A.J., Sweet R.L. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul; 120 (1): 37–43.
 52. Williams S.E., Brown T.I., Roghanian A., Sallenave J-M. SLPI and elafin: one glove, many fingers. *Clinical Science*. 2006; Vol. (110): 21–35.
 53. Xu J., Holzman C.B., Arvidson C.G., Chung H., Goepfert A.R. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology*. 2008; 112: 524–31.
 54. Yanagi S., Ashitani J., Imai K. Significance of human b-defensins in the epithelial lining fluid of patients with chronic lower respiratory tract infections. *ClinMicrobiol Infect*. 2007; Vol. (13): 63–9.
 55. Yang Z., Kong B., Mosser D.M., Zhang X. TLRs, macrophages, and NK cells: our understandings of their functions in uterus and ovary. *Int Immunoph*. 2011; Vol. (11): 1442–50.
 56. Yoshio H., Tollin M., Gudmundsson G.H., Lagercrantz H., Jornvall H., Marchini G., Agerberth B. Antimicrobial polypeptides of human vernix caseosa and amniotic fluid: implications for newborn innate defense. *Pediatric Research*. 2003; 53: 211–6.
 57. Yoshioka S., Mukae H., Ishii H. Alpha-defensin enhances expression of HSP47 and collagen-1in human lung fibroblasts. *Life Sci*. 2007; Vol. (20): 1736–7817.
 58. Yount N.Y., Yeaman M.R. Immunocontinuum: perspectives in antimicrobial peptide mechanisms of action and resistance. *Protein Pept Lett*. 2005 Jan; 12 (1): 49–67.

■ Адреса авторов для переписки

Ивашова Олеся Николаевна — очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, без степени. ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. **E-mail:** ivashovao2@yandex.ru.

Лебедева Ольга Петровна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии. ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. **E-mail:** safonova2@yandex.ru.

Пахомов Сергей Петрович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии. ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. **E-mail:** pachomw@yandex.ru.

Рудых Наталья Александровна — к. б. н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин. ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85. **E-mail:** rudyh@bsu.edu.ru.

Селиверстова Марина Сергеевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий. ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85. **E-mail:** seliverstovams@yandex.ru.

Ivashova Olesya Nikolaevna — MD, postgraduate student of the department of obstetrics and gynaecology. Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy St., 85, Russia. **E-mail:** ivashovao2@yandex.ru.

Lebedeva Olga Petrovna — MD, PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynaecology. Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy St., 85, Russia. **E-mail:** safonova2@yandex.ru.

Pakhomov Sergey Petrovich — MD, PhD, professor, head of the department of obstetrics and gynaecology. Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy St., 85, Russia. **E-mail:** pachomw@yandex.ru.

Rudyh Natal'ya Alexandrovna — MD, PhD, associate professor of the department of medical biology. Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy St., 85, Russia. **E-mail:** rudyh@bsu.edu.ru.

Seliverstova Marina Sergeevna — MD, an assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and clinical information technologies. Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy St., 85. **E-mail:** seliverstovams@yandex.ru.