

Исходы беременности и генитальные микоплазмы

Т.Э.Карапетыан[✉]

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Цель исследования – определить возможную связь неблагоприятных исходов беременности и генитальных микоплазм, колонизирующих влагалище во время беременности.

Материалы и методы. Многофакторному анализу подвергнуты результаты обследования 312 беременных из группы повышенного риска развития воспалительных осложнений. Состояние вагинального биотопа определяли на основании интегральной оценки результатов микроскопии вагинальных грамм-мазков и посева отделяемого влагалища на факультативно-анаэробную и микроаэрофильную группы микроорганизмов. Для посева отделяемого влагалища с количественной оценкой роста микроорганизмов использовали 5% кровяной агар как наиболее универсальную среду, а также агар Сабуро (для селективного выделения грибов) и агар МРС (для выделения лактобацилл). Для выделения, идентификации, дифференциации и количественной оценки роста генитальных микоплазм использовали тест-наборы Mycoplasma DUO (фирма «BioRad»). Проводился анализ клинических показателей – параметров акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности, родов, послеродовых воспалительных осложнений и состояния новорожденных.

Результаты. Анализ частоты выделения микоплазм в зависимости от состояния микроценоза влагалища показал, что статистически достоверно частота выделения микоплазм была выше при бактериальном вагинозе (74,6%) и сочетании его с кандидозным вагинитом (73,7%) в сравнении с нормоценозом (46,8%; $p < 0,05$, $p > 0,01$). Проведенное исследование позволяет считать несообразным обследование женщин с неблагоприятными исходами предшествующих беременностей для выявления очагов хронических бактериальных инфекций и/или антифосфолипидных антител.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, беременность, микоплазмы.

✉ tomamed02@mail.ru

Для цитирования: Карапетыан Т.Э. Исходы беременности и генитальные микоплазмы. Гинекология. 2017; 19 (3): 73–76. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.73-76

Pregnancy and genital mycoplasma outcomes

T.E.Karapetyan[✉]

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation.
117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The aim of the study was to determine the possible association of adverse pregnancy outcomes and genital mycoplasmas colonizing the vagina of women during pregnancy.

Materials and methods. The results of a survey of 312 pregnant women from the group at increased risk of developing inflammatory complications were subjected to multifactorial analysis. The state of the vaginal biotope was determined on the basis of an integrated assessment of the results of the microscopy of vaginal grammy-smears and the sowing of the vaginal discharge to be facultative-anaerobic and microaerophilic groups of microorganisms. 5% of blood agar was used as the most universal medium, as well as Saburo agar (for selective isolation of fungi) and MRS agar (for isolating lactobacilli) to seed the vaginal discharge with a quantitative estimate of the growth of microorganisms. To isolate, identify, differentiate and quantify the growth of genital mycoplasmas, the Mycoplasma DUO test kits ("BioRad") were used. The analysis of clinical parameters - parameters of obstetric-gynecological history, current of pregnancy, childbirth, postpartum inflammatory complications and the state of newborns was carried out.

Results. The analysis of the frequency of mycoplasma release depending on the state of the microcenoza of the vagina showed that the frequency of mycoplasma release was statistically significantly higher for bacterial vaginosis (74.6%) and its combination with candidal vaginitis (73.7%) compared with normocenosis (46.8%, $p < 0.05$, $p > 0.01$). The conducted study allows to consider as inconsistent the examination of women with unfavorable outcomes of previous pregnancies to identify foci of chronic bacterial infections and / or antiphospholipid antibodies.

Key words: bacterial vaginosis, pregnancy, mycoplasma.

✉ tomamed02@mail.ru

For citation: Karapetyan T.E. Pregnancy and genital mycoplasma outcomes. Gynecology. 2017; 19 (3): 73–76. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.73-76

Взаимосвязь неблагоприятного исхода беременности и генитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*) была выявлена более 30 лет назад. Проводились исследования, которые считались классическими для признания этиологической роли микроорганизмов: выделение изучаемого микроорганизма при патологии и при отсутствии его. Такое исследование и в настоящее время правомочно для заболеваний, вызванных абсолютными патогенами. Но патология, связанная с условно-патогенными микроорганизмами (УПМ), оказалась более сложной. Это связано с присутствием одних и тех же УПМ как при патологии, так и в составе нормальной микробиоты определенного биотопа. К настоящему времени стало ясно, что обследование нестерильного в норме биотопа только на наличие одного из УПМ не может быть достаточным для постановки этиологического диагноза.

Достижения современной диагностики последних десятилетий изменили наши представления о составе микробиоты различных отделов репродуктивной системы. Это позволяет рассматривать нормальный микробиоценоз как взаимодействие и совокупность многочисленных микробных видов, составляющих одно целое и обеспечивающих физиологические функции лишь во взаимодействии друг с другом. Только интегральная оценка количественного и видового состава микробиоты может быть основой для опре-

деления роли того или иного микроорганизма при конкретной патологии влагалища.

К настоящему времени сформировалось представление о существенной роли полимикробных ассоциаций при оппортунистических вагинитах и в первую очередь при бактериальном вагинозе (БВ). Среди БВ-ассоциированных бактерий, кроме микроаэрофила гарднереллы и многочисленных видов строго анаэробных бактерий, называют и генитальные микоплазмы, которые обнаруживают у 80% женщин с БВ [1].

В последние годы связь неблагоприятного исхода беременности и генитальных микоплазм подвергается сомнению [2–6]. Главное доказательство – это частое присутствие микоплазм в составе нормальной микробиоты влагалища и цервикального канала. Также важно, что многие авторы не учитывают возможную этиологическую и патогенетическую роль других УПМ, находящихся в нижних отделах генитального тракта вместе с микоплазмами.

Становится необходимым использование многофакторного анализа для обнаружения эпидемиологических, клинических, микробиологических данных независимых факторов риска, чтобы оценить роль генитальных микоплазм в неблагоприятном исходе беременности.

Цель настоящего проспективного исследования – определить возможную связь неблагоприятных исходов беременности и генитальных микоплазм, колонизирующих влагалище женщин во время беременности.

ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Параметр	Группа беременных					
	1-я (n=144)		2-я (n=112)		3-я (n=56)	
	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
Возраст, лет	28,8±5,0		28,7±4,3		29,1±5,9	
Болезни органов дыхания	11	7,6±2,2	6	5,4±2,1	6	10,7±14,1
Болезни системы кровообращения	10	6,9±2,1	13	11,6±3,0	5	8,9±13,8
Болезни мочевыделительной системы	21	14,6±2,9	13	11,6±3,0	10	17,8±15,1
В том числе хронический пиелонефрит	12	8,3±2,3	9	8,0±2,5	5	8,9±13,8
Болезни глаз (миопия высокой степени, патология сетчатки)	6	4,2±1,6	7	6,2±2,2	5	8,9±13,8
Эктопия и эктропион шейки матки	59	40,9±4,1	38	33,9±4,4	20	35,7±16,4
Сальпингофорит	14	9,7±2,5	18	16,1±13,4	5	8,9±13,8
Кандидозный вагинит	11	7,6±2,2	16	14,3±13,3	9	16,1±14,9
Уреаплазмоз	10	6,9±2,1	7	6,3±12,3	8	14,3±14,7
Бесплодие I и II	22	15,3±2,9	28	25,0±14,1	16	28,5±16,0

Акушерские осложнения	Группа беременных					
	1-я (n=144)		2-я (n=112)		3-я (n=56)	
	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
Угроза прерывания беременности						
в I триместре	50	34,7±4,0	40	35,7±4,5	22	39,3±6,5
во II триместре	38	26,4±3,7	31	27,7±4,2	17	30,3±6,1
Угроза преждевременных родов	22	15,3±2,9	20	17,8±3,6	8	14,3±4,6
Плацентарная недостаточность	5	3,5±1,5	6	5,3±2,1	1	1,8
Коррекция истмико-цервикальной недостаточности	7	4,9±1,8	4	3,6±1,7	2	3,6
Маловодие	7	4,9±1,8	8	7,12±2,4	2	3,6
Задержка внутриутробного развития плода	11	7,6±2,2	9	8,0±2,5	7	12,5±4,4
Хроническая гипоксия плода	9	6,2±2,0	6	5,3±2,1	5	8,9±3,8

Показатель	Группа новорожденных					
	1-я (n=146)		2-я (n=114)		3-я (n=58)	
	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
Родились						
доношенными	136	93,2±2,0	105	92,1±2,5	51	87,9±4,2
недоношенными	10	6,8±2,1	9	7,9±2,5	7	12,1±4,2
Оценка по шкале Апгар						
8–9 баллов	126	86,3±2,8	88	77,2±3,9	42	72,4±5,8
7/8–9 баллов	19	13,0±2,8	24	21,0±3,8	11	18,9±5,1
5–7 баллов	0		2	1,7	4	6,9
3–5 баллов	1	0,7	0		1	1,7
В том числе						
асфиксия	20	13,7±2,8	26	22,8±3,9	16	27,5±5,8
легкой степени	19	13,0±2,8	24/	21,0±3,8	11	18,9±5,1
средней степени	0		2	1,7	4	6,9
тяжелой степени	1	0,7	0		1	1,7
Внутриутробная пневмония	10	6,8±2,1	10/	8,8±2,6	3	5,2
Задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу	22	15,1±2,9	17	14,9±3,3	7	12,1±4,2
Бронхолегочная дисплазия	0		0		0	
Кожно-геморрагический синдром	5	3,4±1,5	3	2,6	3	5,2

Материал и методы

Многофакторному анализу подвергнуты результаты обследования 312 беременных из группы повышенного риска развития воспалительных осложнений.

Состояние вагинального биотопа определяли на основании интегральной оценки результатов микроскопии вагинальных грамм-мазков и посева отделяемого влагалища на

факультативно-анаэробную и микроаэрофильную группы микроорганизмов [7]. Для посева отделяемого влагалища с количественной оценкой роста микроорганизмов использовали 5% кровяной агар как наиболее универсальную среду, а также агар Сабуро (для селективного выделения грибов) и агар МРС (для выделения лактобацилл). Для выделения, идентификации, дифференциации и количествен-

Рис. 1. Заболевания новорожденных в группах наблюдавшихся женщин.

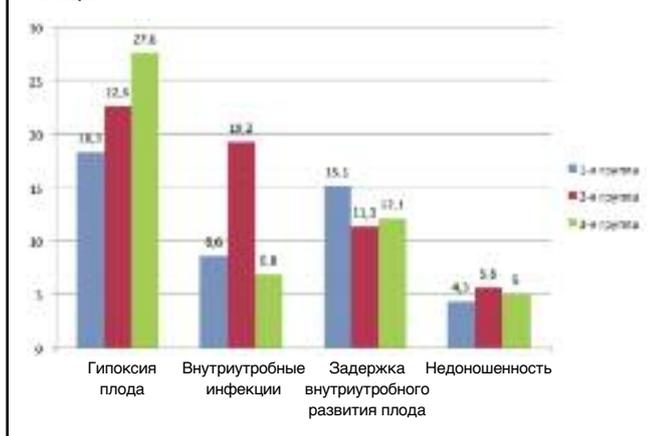


Рис. 2. Послеродовые осложнения у наблюдавшихся женщин.

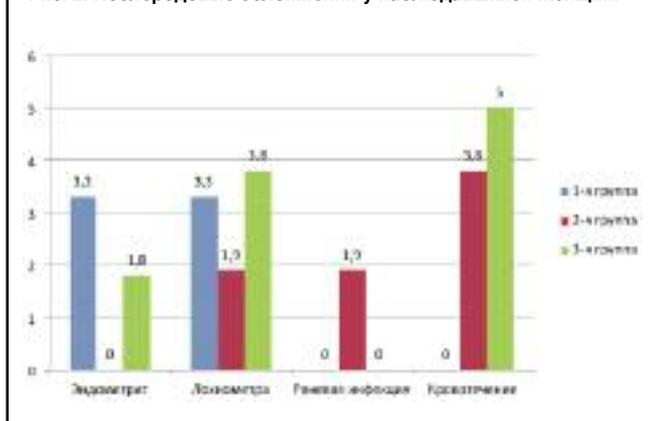
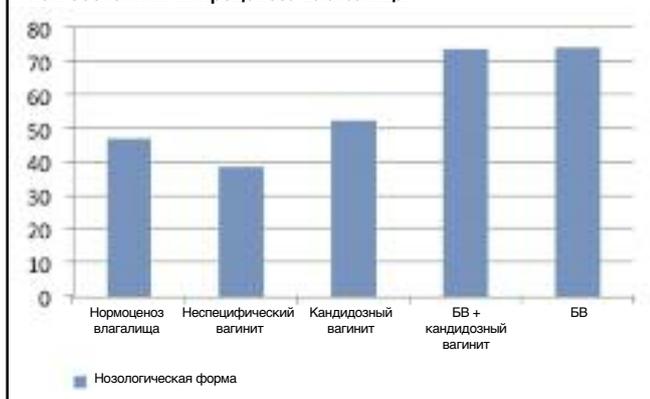


Рис. 3. Частота выявления генитальных микоплазм при различном состоянии микроценоза влагалища.



ной оценки роста генитальных микоплазм использовали тест-наборы Mycoplasma DUO (фирма «BioRad»). В настоящем исследовании уреоплазмы не были разделены на био-варианты (parvo и T960), и проводился анализ возможного участия в патологии беременности 2 основных видов генитальных микоплазм: *U. urealyticum* (включая оба био-варианта) и *M. hominis*. Патогенный вид *M. genitalium* не был идентифицирован у наблюдаемых женщин. Кроме того, у всех включенных в анализ беременных методом полимеразной цепной реакции были исключены другие инфекции, передаваемые половым путем, и вирусные инфекции в острой стадии (герпес и цитомегаловирусная инфекция). Был проведен анализ клинических показателей – параметров акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности, родов, послеродовых воспалительных осложнений и состояния новорожденных. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с помощью программ Excel 5.0 и Statistica.

Результаты

В зависимости от результатов обследования на генитальные микоплазмы при первичном обращении беременных сформированы 3 группы сравнения: 1-я группа – 144 беременные, у которых были обнаружены генитальные микоплазмы; 2-я группа – 112, у которых микоплазмы не были обнаружены; 3-я группа – 56, обследование которых на микоплазмы по тем или иным причинам не было проведено. При этом *U. urealyticum* выделена у всех беременных 1-й группы, а у 8,6% из них – в сочетании с *M. hominis*. Высокие титры уреоплазм (более 10^4 КОЕ/мл) были у 79,8% носителей микоплазм.

При выявлении у беременных генитальных микоплазм этиотропное лечение макролидами не проводили. Однако, учитывая высокий инфекционный риск в наблюдавшейся когорте беременных, большое внимание было уделено профилактике восходящего инфицирования. Поэтому у всех беременных проводили мониторинг состояния вагинальной микрофлоры и при выявлении отклонений от показателей нормоценоза – лечение оппортунистических инфекций влагалища.

При первичном микробиологическом обследовании женщин установлено, что состояние нормоценоза влагалища было у 139 (44,6%) из 312 наблюдавшихся беременных, а у остальных диагностированы различные оппортунистические вагиниты: БВ – у 77 (24,7%) беременных, кандидозный вагинит – 39 (12,5%), сочетание БВ и кандидозного вагинита – 20 (6,4%), аэробный вагинит – 37 (11,9%).

Анамнестические данные, касающиеся возраста, паритета, частоты экстрагенитальных и гинекологических заболеваний (табл. 1), были практически одинаковы во всех группах, не имея статистически достоверных различий ($p > 0,05$).

Клинический анализ частоты акушерских осложнений в течение настоящей беременности также не выявил достоверных различий в 3 группах сравнения (табл. 2).

Характер родоразрешения (частота своевременных самопроизвольных и оперативных родов) был идентичным в изучаемых группах и не имел достоверных различий ($p > 0,05$). Частота преждевременных родов составила $5,6 \pm 2,1$, $6,2 \pm 2,3$ и $8,9 \pm 3,8\%$ случаев соответственно группам, также без достоверных различий ($p > 0,05$).

В результате родоразрешения родились 318 детей, из которых по две двойни было в 1 и 2-й группах и одна тройня – в 3-й группе. Состояние новорожденных при рождении отражено в табл. 3 и на рис. 1.

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии достоверной разницы в частоте осложнений у детей в неонатальном периоде независимо от принадлежности их матерей к наблюдавшимся группам ($p > 0,05$). Патология, связанная с инфицированием плода микоплазмами (перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия), не была диагностирована у обследованных новорожденных.

Анализ частоты послеродовых воспалительных осложнений у рожениц также не выявил статистически достоверных различий: эндометрит, лохиометра, расхождение швов на передней брюшной стенке после кесарева сечения зарегистрированы суммарно у 8 ($5,5 \pm 1,9\%$), 4 ($3,6 \pm 1,7\%$) и 3 ($5,4\%$) рожениц по группам соответственно (рис. 2).

Однако анализ частоты выделения микоплазм в зависимости от состояния микроценоза влагалища показал, что статистически достоверно частота выделения микоплазм была выше при БВ (74,6%) и сочетании БВ и кандидозного вагинита (73,7%) в сравнении с нормоценозом ($46,8\%$; $p < 0,05 > 0,01$); рис. 3.

Известно, что метронидазол и клиндамицин неэффективны для элиминации генитальных микоплазм, но именно эти препараты мы использовали для лечения БВ. С лечением оппортунистических вагинальных инфекций мы связываем низкие показатели осложнений беременности и родов в наблюдавшейся когорте женщин независимо от наличия или отсутствия генитальных микоплазм, что свидетельствует в пользу целесообразности лечения именно оппортунистических инфекций влагалища во время беременности.

Обсуждение

В последние десятилетия продолжается дискуссия о роли генитальных микоплазм в патологии репродуктивной системы человека. И, конечно, главный вопрос дискуссии – необходимо ли этиотропное лечение при выявлении микоплазм в урогенитальном тракте беременных женщин.

В настоящее время уже понятно, что связь генитальных микоплазм с патологией репродуктивной системы более сложна, чем представлялось на начальных этапах изучения проблемы.

Появились весомые доказательства гипотезы, которая связывает неблагоприятные исходы беременности с состоянием микроценоза влагалища в целом, а роль генитальных микоплазм вторична [8, 9]. Проведенные исследования подтверждают данную точку зрения. При этом БВ – патология с наиболее резким нарушением соотношения ассоциантов в микробиоте влагалища и абсолютным доминированием строгих анаэробов, что и определяет патологию беременности при восходящем инфицировании плода. По данным G.Donders и соавт. [10], БВ, особенно в сочетании с гарднереллой и микоплазмами, в 5 раз увеличивает риск преждевременного прерывания беременности. Поэтому диагностику и лечение БВ во время беременности следует выполнять как можно раньше.

М.Котб [11] предположил роль в патологии человека микробных белковых молекул, известных как суперантигены. Свойством этих антигенов является способность взаимодействовать одновременно с разнообразными рецепторами клеток организма хозяина. При этом нарушаются клеточно-клеточные взаимодействия и антигены становятся триггерами патологических биохимических реакций, которые ведут к нарушению клеточной пролиферации и выбросу воспалительных цитокинов. Суперантигены имеются у многих УПМ, в том числе у микоплазм. Бактериальные клетки могут захватывать антигены с поверхности клеток хозяина и встраивать их в свои структуры. Это ведет к иммунному ответу макроорганизма на новые антигены и развитию аутоиммунных процессов. Кроме того, являясь причиной апоптоза клеток хозяина, УПМ способствуют дополнительному выбросу нормальных антигенов хозяина и усугубляют аутоиммунное заболевание. Это открытие позволило успешно разрабатывать гипотезу о роли хронической персистенции микоплазм как причины аутоиммунных заболеваний. Так, была установлена определенная связь присутствия микоплазм и высокого титра антикардиолипидных антител. Было показано, что синдром антифосфолипидных антител является аутоиммунной болезнью, которая может стать причиной привычного невынашивания беременности с повышением титра антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт и антикардиолипидные антитела), которые в свою очередь становятся причиной тромбозов в материнском кровотоке, что и приводит к потере плода. Возможно, что данный механизм запускается в случаях разбалансировки нормальных микроценозов, когда компоненты микробиоты перестают обеспечивать колонизационную резистентность и создаются условия для формирования очагов персистенции какого-либо УПМ или развития хронического воспалительного процесса (вагиноз или вагинит) с подавлением резидентного компонента микробиоты и постоянно повышенным количеством транзитного компонента. Очаг хронической инфекции может сформироваться не только в органах репродуктивной системы, но и в других локусах макроорганизма. Однако риск отрицательного влияния аутоиммунных антител на вынашивание беременности при этом остается.

Еще один аспект персистирующей микоплазменной инфекции, требующий изучения, касается исследования молекулярных механизмов взаимоотношения микоплазм с клетками-эукариотами хозяина. Мы пока недостаточно представляем, как происходит регуляция клеточного цикла в условиях хронического воспалительного процесса. Микоплазмы не вызывают трансформации клеток хозяина,

они создают определенные условия, в которых происходят процессы, ведущие к трансформации эукариотических клеток и в конечном счете к развитию опухолевого процесса. Замедляя апоптоз, микоплазмы могут стимулировать рост и устойчивость к химиотерапии опухолевых клеток. Изучение механизмов, характеризующих опухолестимулирующую и трансформирующую активность микоплазм, находится только в начале научного пути. Раскрытие механизмов взаимоотношения микоплазм с клетками хозяина на молекулярном уровне даст возможность более адекватно оценить роль микоплазм при многих патологических процессах.

Заключение

Можно констатировать, что пока не удалось выявить связь присутствия генитальных микоплазм в урогенитальном тракте беременных женщин с неблагоприятным исходом беременности. Однако высокие титры микоплазм во влагалище были зарегистрированы преимущественно у женщин с БВ и другими оппортунистическими вагинитами. Проведенное исследование и данные литературы позволяют считать целесообразным обследование женщин с неблагоприятными исходами предшествующих беременностей для выявления очагов хронических бактериальных инфекций и/или антифосфолипидных антител. Особо важно стабильно поддерживать состояние нормоценоза влагалища как главной линии защиты внутренних половых органов от инфекции, тогда как «санация микоплазм» не оправдана с точки зрения результатов исследований последних лет.

Литература/References

1. Cox C, Saxena N, Watt AP et al. The common vaginal commensal bacterium *Ureaplasma parvum* is associated with chorioamnionitis in extreme preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29 (22): 3646–51.
2. Белова АВ, Асатурова ОР, Александров ЛС. и др. Генитальные микоплазмы (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) в развитии осложнений беременности, родов и послеродового периода. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева*. 2014; 1 (2): 26–31. / Belova AV, Apsaturova O.R., Aleksandrov L.S. i dr. *Genital'nye mikoplazmy (Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium) v razvitií oslozhenii beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda. Arkhiv akushevstva i ginekologii im. V.F.Snegireva*. 2014; 1 (2): 26–31. [in Russian]
3. Белова АВ, Никонов АП. Генитальные микоплазмы (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) в структуре инфекционных осложнений в акушерстве, гинекологии и перинатологии. *Альманах клин. медицины*. 2015; 39: 140–50. / Belova AV, Nikonov AP. *Genital'nye mikoplazmy (U. parvum, U. urealyticum, M. hominis, M. genitalium) v strukture infektsionnykh oslozhenii v akushevstve, ginekologii i perinatologii. Almanakh klin. meditsiny*. 2015; 39: 140–50. [in Russian]
4. Averbach SH, Hacker MR, Yiu T et al. *Mycoplasma genitalium* and preterm delivery at an urban community health center. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 123 (1): 54–7.
5. Dehghan Marvast L, Aflatoomian A, Talebi AR et al. Relationship between *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* infection and pregnancy rate and outcome in Iranian infertile couples. *Andrologia* 2016; 29.
6. Otgonjargala B, Becker K, Batbaatar G et al. Effect of *Mycoplasma hominis* and cytomegalovirus infection on pregnancy outcome: A prospective study of 200 Mongolian women and their newborns. *PLoS One* 2017; 12 (3).
7. Анкирская АС, Муравьева ВВ. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. *Диагностика оппортунистических вагинитов (медицинская технология)*. М., 2011. / Ankiir'skaia AS, Murav'eva VV. *Integral'naiá otsenka sostoiániiá mikrobioty vlagalishcha. Diagnostika opportunisticheskikh vaginitov (meditsinskaia tekhnologíá)*. М., 2011. [in Russian]
8. Ramazanzadeh R, Khodabandehloo M, Farbadifar F et al. A Case-control Study on the Relationship between *Mycoplasma genitalium* Infection in Women with Normal Pregnancy and Spontaneous Abortion using Polymerase Chain Reaction. *Osong Public Health Res Perspect* 2016; 7 (5): 334–8.
9. Rowlands S, Danielewski JA, Tabrizi SN et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in midtrimester pregnancies using molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 2017. PII: S0002-9378(17)30383-6.
10. Donders GG, Ruban K, Bellen G, Petricic L. *Mycoplasma/Ureaplasma* infection in pregnancy: to screen or not to screen. *J Perinat Med* 2017; 18.
11. Kotb M. Bacterial pyrogenic exotoxins as superantigens. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 411–26.
12. Choi SJ, Park SD, Jang IH et al. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth. *Ann Lab Med* 2012; 32 (3): 194–200.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Карапетян Тамара Эдуардовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. акушерского отделения ФГБУ «НЦАиП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: tomamed02@mail.ru