

# Потенциальный маркер прогноза эффективности лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой

Я.З. Зайдиева<sup>✉1</sup>, Е.В. Кручинина<sup>1</sup>, О.С. Горенкова<sup>1</sup>, Е.Ю. Полякова<sup>2</sup>, Е.Н. Карева<sup>3</sup>, Д.О. Кургузова<sup>3</sup>, Н.А. Кочина<sup>4</sup>, Е.В. Краснощок<sup>4</sup>, С.Ю. Сереброва<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

✉7726101@rambler.ru

## Аннотация

**Введение.** Пациентки с хирургической менопаузой – группа риска по развитию остеопенического синдрома (ОС). Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в комбинации с препаратами кальция и витамином D способствует приросту минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Уровень экспрессии рецептора витамина D в мононуклеарную фракцию клеток (МНФК) крови можно рассматривать как маркер прогноза эффективности терапии ОС.

**Цель.** Поиск молекулярного маркера для прогнозирования эффективности лечения ОС.

**Материалы и методы.** В исследование включены 100 женщин 40–55 лет с длительностью хирургической менопаузы от 12 мес до 6 лет. Критерием включения пациенток в исследование было отсутствие противопоказаний к применению МГТ. Предметом исследования стали определение МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, ПЦР-диагностика уровня экспрессии генов витамина D, рецепторов эстрадиола и прогестерона, определение 25-OH витамина D в крови.

**Результаты.** Анализ эффективности 12-месячной терапии ОС оценивали по суррогатному маркеру – МПКТ. Прирост МПКТ до 3–4% в год – отсутствие отрицательной динамики, более 4% в год – положительная динамика. Значительный эффект комбинированной терапии по сравнению с МГТ на МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой с низким исходным уровнем МПКТ (на фоне гиповитаминоза D) связан с противовоспалительным, костнопротективным эффектом витамина D. До начала лечения в обеих группах пациенток, не отвечающих на проводимую терапию, проведен сравнительный анализ уровня экспрессии молекул – мишеней терапии в МНФК. Эффективность МГТ и комбинированной терапии нарушений МПКТ положительно ассоциирована с уровнем экспрессии рецепторов витамина D в МНФК (до начала лечения). Следовательно, уровень матричной РНК витамина D – потенциальный маркер прогноза эффективности лечения ОС. Уровни экспрессии ядерного рецептора эстрадиола типа β и мембранного рецептора прогестерона в МНФК до начала лечения выявили тенденцию к повышению у женщин, отвечающих на терапию.

**Заключение.** Уровень экспрессии рецептора витамина D в МНФК крови достоверно ниже в группе женщин с отсутствием/недостаточным эффектом на 12-месячную комбинированную терапию. Этот показатель можно рассматривать как маркер прогноза эффективности терапии ОС.

**Ключевые слова:** остеопенический синдром, экспрессия рецепторов, мононуклеарная фракция клеток, менопаузальная гормональная терапия, препараты кальция и витамина D.

**Для цитирования:** Зайдиева Я.З., Кручинина Е.В., Горенкова О.С. и др. Потенциальный маркер прогноза эффективности лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой. Гинекология. 2020; 22 (4): 39–42. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200188

Original Article

## Potential predictive marker of treatment effectiveness in patients with osteopenic syndrome after surgical menopause

Yanshiat Z. Zaydieva<sup>✉1</sup>, Elena V. Kruchinina<sup>1</sup>, Olga S. Gorenkova<sup>1</sup>, Elena Yu. Polyakova<sup>2</sup>, Elena N. Kareva<sup>3</sup>, Daria O. Kurguzova<sup>3</sup>, Natalya A. Kochina<sup>4</sup>, Katherine V. Krasnoshchok<sup>4</sup>, Svetlana Yu. Serebrova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Scientific Center for Expertise of Medical Products, Moscow, Russia

✉7726101@rambler.ru

## Abstract

**Introduction.** Patients with surgical menopause have a risk for osteopenic syndrome (OS). Menopausal hormone therapy (MHT) in combination with calcium and vitamin D promotes increase in bone mineral density (BMD). The expression level of vitamin D receptor in mononuclear fraction cells (MNFC) of blood can be considered as a predictive marker of effectiveness of OS therapy.

**Aim.** To search a molecular predictive marker of the effectiveness of OS treatment.

**Materials and methods.** The study included 100 women aged 40–55 years with a duration of surgical menopause from 12 months to 6 years. The criterion for including patients in the study was the absence of contraindications to the use of MHT. The subject of the study was the determination of BMD by dual-energy X-ray absorptiometry, polymerase chain reaction diagnostics of the level of expression of vitamin D genes, estradiol and progesterone receptors, determination of 25-OH vitamin D in the blood.

**Results.** Analysis of 12-month OS therapy effectiveness evaluated with a surrogate marker BMD. The increase in BMD up to 3–4% per year was treated as absence of negative dynamics, more than 4% per year as positive one. Significant effect of combination therapy compared with MHT on BMD in patients with surgical menopause with a low baseline level of BMD (due to hypovitaminosis D) is associated with the anti-inflammatory, bone-protective effect of vitamin D. In both groups of patients not responding to the prescribed therapy we were able to conduct a comparative analysis of expression level of the target molecules in the MNFC before the start of treatment. The efficacy of MHT and combination therapy for BMD disorders is positively associated with the expression level of vitamin D receptors in MNFC before treatment. Therefore, the vitDR

mRNA level is a potential predictive marker of the effectiveness of OS treatment. The expression levels of nuclear estradiol beta receptor and membrane receptor for progesterone in MNFC before treatment showed an upward trend in women responding to therapy.

**Conclusion.** The expression level of the vitamin D receptor in MNFC of blood is significantly lower in the group of women with no/insufficient effect on 12-month combined therapy. This indicator can be considered as a predictive marker of the effectiveness of OS therapy.

**Key words:** osteopenic syndrome, receptors expression, mononuclear fraction cells, menopausal hormone therapy, calcium, vitamin D.

**For citation:** Zaydieva Ya.Z., Kruchinina E.V., Gorenkova O.S. et al. Potential predictive marker of treatment effectiveness in patients with osteopenic syndrome after surgical menopause. Gynecology. 2020; 22 (4): 39–42. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200188

## Введение

В настоящее время существует ряд эффективных методов лечения остеопороза, которые повышают минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и снижают риск переломов. Однако не существует четкого консенсуса относительно оптимального метода оценки ответа на лечение у отдельного пациента. Целью лечения остеопороза является предотвращение переломов после минимальной травмы, но это относительно редкие события и их нельзя полностью избежать с помощью доступных в настоящее время методов лечения. Альтернативные методы оценки ответа на лечение включают последовательное измерение МПКТ или биохимических маркеров обмена кости, но они являются суррогатными. Долю пациентов, которые не реагируют на лечение остеопороза, трудно определить количественно. Клинические испытания показывают продолжающуюся потерю костной массы у 15% женщин на фоне менопаузальной гормональной терапии (МГТ) или бисфосфонатов [1]. Отсутствие ответа на лечение, вероятно, чаще встречается в клинической практике, но может быть связано с недостаточным соблюдением рекомендаций по лечению. Другие потенциальные причины очевидной неспособности реагировать на лечение включают: низкое потребление кальция с пищей, недостаточность витамина D, качество лекарственного препарата [2] и индивидуальную чувствительность пациенток к терапии (плотность транспортеров и рецепторов-мишеней, ферментов метаболизма). Резервом повышения эффективности терапии/профилактики остеопороза, таким образом, является поиск маркеров прогноза эффективности препаратов среди перечисленных.

**Цель исследования** – поиск маркеров прогноза эффективности лечения остеопенического синдрома (ОС) у женщин после хирургической менопаузы среди мишеней лекарственной терапии – уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и витамина D в мононуклеарах периферической крови.

## Материалы и методы

В исследование включены 100 женщин с хирургической менопаузой, проживающих в Московской области, обратившихся и наблюдавшихся в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. Возраст обследо-

ванных пациенток колебался от 40 до 55 лет ( $48 \pm 1,2$ ). Длительность хирургической менопаузы составила от 12 мес до 6 лет. Дополнительным критерием включения пациенток в исследование было отсутствие противопоказаний к применению МГТ. Критерии исключения: наличие болезней эндокринной системы (щитовидной железы, надпочечников), тяжелых экстрагенитальных заболеваний, способных вызвать развитие вторичного остеопороза; женщины, получавшие в предыдущие 6 мес МГТ; женщины, оперированные по поводу злокачественных опухолей любой локализации.

Всем женщинам произведено определение МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр Hologic Discovery, США) в области поясничных позвонков, в трех точках проксимального отдела бедра (шейка бедра, трохантер, область Варда). Оценивали результаты по Т-критерию, который сравнивает результат МПКТ с пиковой массой (максимальной МПКТ, которую может накопить молодой здоровый индивид в идеальных условиях). После обследования пациенткам при необходимости назначали два варианта медикаментозного лечения. В 1-й группе ( $n=32$ ) у 84% пациенток выявлен недостаток 25(ОН) витамина D ( $20,31 \pm 2,28$  нг/мл) и у 6% – дефицит ( $9,7 \pm 0,3$  нг/мл). Во 2-й группе ( $n=26$ ) показатели были в норме ( $35,09 \pm 0,55$  нг/мл). В зависимости от степени тяжести менопаузальных расстройств, кальций-фосфорных изменений и уровня витамина D пациенткам 1-й группы (гиповитаминоз) назначена МГТ в комбинации с препаратами кальция и витамином D и пациенткам 2-й группы – изолированно МГТ. Третью группу составили пациентки без ОС ( $n=42$ , контроль).

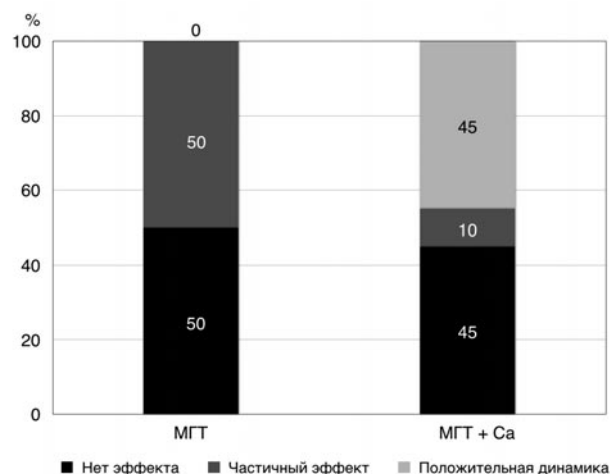
МГТ – преимущественно эстроген-гестагенные препараты (эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 5 мг) подбирали индивидуально на основании клинических рекомендаций Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2016 г. [3]. Пациентки 1-й группы дополнительно к МГТ получали препарат витамина D (колекальцеферол 1000 МЕ) и препарат кальция (кальция карбонат 1250 мг, колекальцеферол 400 МЕ 2 таблетки в сутки). Через 12 мес после старта терапии пациентки прошли повторное обследование. Эффективность терапии оценивали по данным МПКТ. По результатам анализа пациенток разделили на две группы: отвечающие на лечение (А) и не отвечающие на терапию (Б).

Перед началом лечения у пациенток забирали кровь и сразу выделяли мононуклеарную фракцию клеток (МНФК) по методу A. Youm [4]. Выделение матричной РНК (мРНК) из МНФК проводили с помощью набора готовых реагентов «РИБО-преп» («АмплиСенс», Россия) согласно инструкции производителя. Образцы мРНК хранили до исследования в стабилизационном растворе в жидком азоте. Получение комплементарной ДНК на матрице мРНК проводили с помощью реакции обратной транскрипции с использованием комплекта реагентов РЕВЕРТА-Л («АмплиСенс», Россия). Для полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) использовали набор готовых реактивов для ПЦР «Реакционная смесь 2,5х для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» на приборе iCycler iQ5 real-time PCR (BioRad, Германия). В качестве контрольного гена использовали ген GAPDH. Последовательности праймеров искомым генов представлены в таблице.

Для определения уровней экспрессии генов использовали формулы  $0,5^{-(\Delta Ct)}$  – для выявления достоверных различий между группами данных. Результаты представлены в условных единицах (у.е.) =  $100 \times 0,5^{-(\Delta Ct)}$ , где  $\Delta Ct = Ct$  (искового гена) -  $Ct(GAPDH)$ .

| Последовательности (5'-3') праймеров рецепторов витамина D, эстрадиола, прогестерона и GAPDH для ПЦР                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Vitamin D, estradiol, progesterone and GAPDH receptor (5'-3') primers sequences for polymerase chain reaction                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | up                          | low                           |
| GAPDH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | gaa-ggt-gaa-ggt-cgg-agt     | gaa-gat-ggt-gat-ggg-att-tcc   |
| VDR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | gca-gag-tgt-gca-ggc-gat-tcg | tga-agc-tcg-tgt-tcc-cgc-caa-t |
| mER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | agg-gac-aag-ctg-agg-ctg-ta  | gtc-tac-acg-gca-ctg-ctg-aa    |
| ER $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | tgc-caa-gga-gac-tcg-cta-ct  | ctg-gcg-ctt-gtg-ttt-caa-c     |
| ER $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | tca-gct-tgt-gac-ctc-tgt-gg  | tgt-atg-acc-tgc-tgc-tgg-ac    |
| mPR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | tgc-cct-gct-gtg-tga-tct-ta  | gat-agc-tga-ggc-tcc-tgg-at    |
| PGRmC1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | agg-tgt-tcg-atg-tga-cca-aag | atc-gta-ctc-atc-ctt-cag-tgc   |
| PR-A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | aaa-tca-ttg-cca-ggt-ttt-cg  | tac-agc-tac-tgc-cca-ctg-ac    |
| PR-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | gac-tga-gct-gaa-ggc-aaa-gg  | cga-aac-tcc-agg-caa-ggt-gt    |
| Примечание. GAPDH – глицеральдегидфосфатдегидрогеназа, mER – мембранный рецептор эстрадиола, mPR, PGRmC1 – мембранные рецепторы прогестерона, PR-A, PR-B – ядерные рецепторы прогестерона.<br>Note. GAPDH – glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, mER – membrane-associated estradiol receptor, mPR, PGRmC1 – membrane-associated progesterone receptors, PR-A, PR-B – nuclear progesterone receptors. |                             |                               |

Рис. 1. Влияние варианта терапии на изменение МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой.  
Fig. 1. The effect of treatment option on changes in BMD in patients with surgical menopause.



Примечание. МГТ + Ca – МГТ + препараты витамина D и кальция (1000 мг); положительная динамика – прирост МПКТ более 4% в первый год терапии, частичный эффект – положительная динамика в одной из трех точек контроля МПКТ (шейка бедра, трохантер, область Варда).

Note. MHT + Ca – vitamin D and calcium (1000 mg) MHT + drugs; positive dynamics is more than 4% increase in BMD for the first year of therapy, a partial effect is positive dynamics in one of the three points for BMD control (the femoral neck, Ward's area, the trochanteric region).

Все первичные экспериментальные данные обрабатывали с использованием программы GraphPadPrism 5.0. Анализ соответствия признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение независимых переменных в двух выборках осуществляли непараметрическим методом с применением критерия Манна–Уитни. Критерием значимости при статистических расчетах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки ( $p$ ) не более 5%, т.е.  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

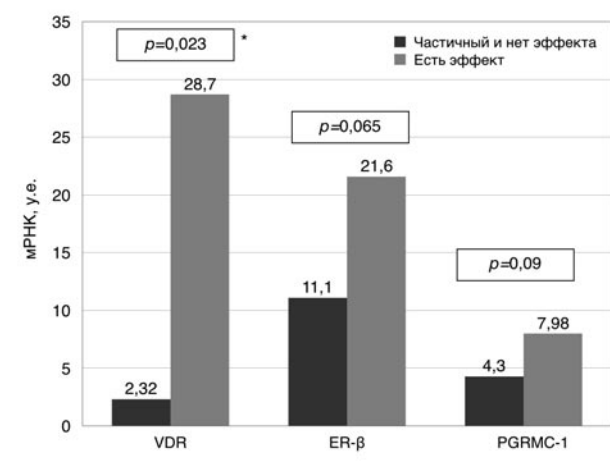
Результаты анализа эффективности 12-месячной терапии ОС у пациенток с хирургической менопаузой оценивали по суррогатному маркеру – МПКТ (рис. 1). Прирост МПКТ до 3–4% в год расценивали как отсутствие отрицательной динамики, более 4% в год – положительная динамика. Частичный эффект – положительная динамика в одной из трех точек контроля (шейка бедра, трохантер, область Варда).

Более выраженный эффект МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D по сравнению с изолированной МГТ на МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой (45% vs 0% пациенток с положительной динамикой МПКТ,  $p < 0,0001$ ) может быть связан как с более низким исходным уровнем МПКТ (ОС на фоне гиповитаминоза D) у этих пациенток, так и с противовоспалительным и остеопротекторным эффектом витамина D. Из представленных данных видно, что даже адекватно подобранная терапевтическая схема эффективна только в 50% случаев, что совпадает с литературными данными [5–7].

Большое число не отвечающих на терапию пациенток в обеих группах позволило нам провести сравнительный анализ уровня экспрессии молекул-мишеней лекарственной терапии в МНФК до начала лечения (рис. 2).

Оказалось, что эффективность медикаментозной коррекции (изолированной МГТ и МГТ на фоне витамина D и препаратов кальция) нарушений МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой положительно ассоциирована с уровнем экспрессии рецепторов витамина D (VDR) в мононуклеарах периферической крови (до начала лечения). Следовательно, уровень мРНК витамина D может служить потенциальным маркером прогноза эффективности тра-

Рис. 2. Уровень мРНК рецепторов стероидных гормонов, витамина D в МНФК и эффективность терапии.  
Fig. 2. Steroid hormone, vitamin D mRNA receptor levels in MCF and the effectiveness of therapy.



диционных схем лечения ОС у пациенток с хирургической менопаузой. Уровни экспрессии ядерного рецептора эстрадиола (ER)-β и мембранного рецептора прогестерона (PGRMC1) в МНФК пациенток до начала лечения продемонстрировали тенденцию к повышению у женщин, отвечающих на терапию. Увеличение выборки, вероятно, позволит достигнуть статистической достоверности, однако уже из представленных данных видно, что наибольшей информативной значимостью обладает именно экспрессия витамина D. Ранее были предприняты попытки поиска маркеров прогноза эффективности применения отдельных вариантов терапии остеопороза. В частности, для рекомбинантного паратгормона таким маркером оказалась гиперкальциурия [8]. Гиперкальциурия, которая часто встречается у пациентов с остеопорозом, позволяет предсказать не отвечающих на 6-месячное лечение рекомбинантным паратгормонам, и это помогает оптимизировать лечение конкретного пациента. Для традиционной схемы лечения менопаузального остеопороза (препараты МГТ, витамина D, кальция) таких молекулярных маркеров ранее предложено не было.

Следует отметить, что на фоне терапии обоих режимов МГТ произошла нормализация показателей кальций-фосфорного обмена, уровня паратгормона и витамина D. Таким образом, оба выбранных режима МГТ могут оказывать выраженный блокирующий эффект на костную резорбцию у женщин с хирургической менопаузой. МГТ переносилась пациентами хорошо, и после окончания периода наблюдения все женщины продолжили лечение, т.е. приемлемость терапии составила 100%.

## Заключение

Уровень экспрессии VDR в МНФК крови пациенток с хирургической менопаузой и ОС достоверно ниже ( $p = 0,023$ ) в группе женщин с отсутствием/недостаточным эффектом на 12-месячной терапии препаратами МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D. Так как этот показатель можно оценить до начала лечения МГТ, то его можно рассматривать как маркер прогноза эффективности классической терапии ОС. При отрицательном прогнозе целесообразно рассмотреть другие варианты антирезорбтивной терапии.

Подготовка статьи выполнена в рамках некоммерческого исследования.

The article was prepared as part of an uncommercial study.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

# Литература/References

1. Francis RM. Non-response to osteoporosis treatment. *J Br Menopause Soc* 2004; 10 (2): 76–80.
2. Cesario R, Falchetti A, Attanasio R et al. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifiediol? *Nutrients* 2019; 11: 1016. DOI: 10.3390/nu11051016
3. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов, утвержденные информационным письмом Минздрава России от 02.10.2015 №15-4/10/2-5804 «Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте». М., 2015. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_320073/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073/) [Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov, utverzhdennye informatsionnym pis'mom Minzdrava Rossii ot 02.10.2015 №15-4/10/2-5804 "Menopauzal'naiia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin v zrelom vozraste". Moscow, 2015. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_320073/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073/) (in Russian).]
4. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand J Lab Invest* 1968; 21 (97): 1–9.
5. Cesario R, Iozzino M, D'Onofrio L et al. Effectiveness and safety of calcium and vitamin D treatment for postmenopausal osteoporosis. *Mi-nerva Endocrinol* 2015; 40: 231–7. <https://www.researchgate.net/publication/280327589>
6. Kersch-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166 (1–2): 22–7. DOI: 10.1007/s10354-015-0417-y
7. Paschalis EP, Gamsjaeger S, Hassler N et al. Vitamin D and calcium supplementation for three years in postmenopausal osteoporosis significantly alters bone mineral and organic matrix quality. *Bone* 2017; 95: 41–6. DOI: 10.1016/j.bone.2016.11.002
8. Siddique N, Fallon N, Steen G et al. Treatment of osteoporosis with recombinant parathyroid hormone, utilisation of total body DXA to observe treatment effects on total body composition and factors determining response to therapy. *Ir J Med Sci* 2019; 188 (2): 505–15. DOI: 10.1007/s11845-018-1875-1

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Зайдиева Янсият Зайдиласвна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: 7726101@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4911-719X

**Кручинина Елена Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: kruchinina.elena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3628-0863

**Горенкова Ольга Сергеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: olga-gore@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4448-5877

**Полякова Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. рентгенологического отд-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: polyakova\_eu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1389-0271

**Карева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф., ЛФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: elenakareva@mail.ru

**Кургузова Дарья Олеговна** – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: d.kurguzova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1759-5592

**Кочина Наталья Андреевна** – ст. науч. сотрудник НИЛ молекулярной фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: natalyakochina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7748-0071

**Краснощок Екатерина Вадимовна** – специалист врач-биохимик, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: katherinekamagina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3538-1977

**Сереброва Светлана Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., ФГБУ НЦЭСМП. E-mail: svetaserbrova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7163-7119

**Yansiat Z. Zaydieva** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: 7726101@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4911-719X

**Elena V. Kruchinina** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: kruchinina.elena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3628-0863

**Olga S. Gorenkova** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: olga-gore@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4448-5877

**Elena Yu. Polyakova** – Cand. Sci. (Med.), Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: polyakova\_eu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1389-0271

**Elena N. Kareva** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elenakareva@mail.ru

**Daria O. Kurguzova** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: d.kurguzova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1759-5592

**Natalya A. Kochina** – Senior Research Officer, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: natalyakochina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7748-0071

**Katherine V. Krasnoshchok** – biochemist, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: katherinekamagina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3538-1977

**Svetlana Yu. Serebrova** – D. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center for Expertise of Medical Products. E-mail: svetaserbrova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7163-7119

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020