

Факторы, маркеры, методы диагностики и прогнозирования невынашивания беременности

П.А. Кошулько, А.М. Кирсанова-Мартынова, В.А. Бучнев, Е.В. Игнатова, С.С. Куприянов, Е.С. Мельников, П.А. Солодов, А.М. Дорогова, Г.Д. Багирова, А.В. Зубков, А.Д. Колыванова, Е.А. Зубарева, А.Д. Сенацкая

Владимирский филиал ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 600000 Владимир, Октябрьский проспект, 1

Контакты: Павел Александрович Кошулько nikolconnik@gmail.com

Цель исследования – проанализировать факторы риска невынашивания беременности у исследуемых пациенток, доказать значимость протеолитических ферментов лейкоцитов крови как маркеров невынашивания беременности, разработать метод диагностики и прогнозирования невынашивания беременности.

Материалы и методы. Исследование включало 152 испытуемых в возрасте от 18 до 40 лет: 35 условно здоровых беременных женщин и 117 пациенток с диагнозом угрожающего аборта при беременности на сроке 5–6 нед, с угрозой прерывания беременности, которые по результатам определения показателей активности, количества протеолитических ферментов лейкоцитов и/или исходам беременности были разделены на 3 группы: 35 пациенток с несостоявшимся выкидышем, 35 пациенток с полным самопроизвольным абортом и 35 пациенток с неполным самопроизвольным выкидышем.

Диагноз угрожающего аборта у испытуемых устанавливался на основании клинической картины (жалобы на тянущие боли внизу живота и/или кровянистые выделения из половых путей), а также данных ультразвукового исследования (наличие плодного яйца в полости матки); диагноз полного самопроизвольного аборта у пациенток основной группы – на основании отсутствия плодного яйца в полости матки по результатам ультразвукового исследования и/или обнаружения хориальной ткани при гистологическом анализе; диагноз неполного самопроизвольного аборта – на основании остатков хориальной ткани/плодного яйца в полости матки и хориальной ткани при гистологическом анализе; диагноз неразвивающейся беременности – на основании деформации плодного яйца и/или отсутствия сердцебиения у эмбриона в полости матки по результатам ультразвукового исследования. Для измерения уровня активности катепсина использовались биохимические наборы, и полученные данные были оценены спектрофлуориметрическими методами.

Результаты. Новый метод ранней диагностики невынашивания беременности обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

Выводы. Исследование подтвердило, что катепсины являются маркерами невынашивания беременности, и была разработана методика ранней диагностики и прогнозирования данной патологии беременности до ее клинических проявлений и исхода беременности.

Ключевые слова: катепсины D, B, G, протеазы, неполный самопроизвольный аборт, полный самопроизвольный аборт, невынашивание беременности, неполный выкидыш, полный выкидыш, матриксная металлопротеиназа 9, ретинол-связывающий белок 4

Для цитирования: Кошулько П.А., Кирсанова-Мартынова А.М., Бучнев В.А. и др. Факторы, маркеры, методы диагностики и прогнозирования невынашивания беременности. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):00–00.

Factors, markers, diagnostic methods, and prediction of pregnancy loss

P.A. Koshulko, A.M. Kirsanova-Martynova, V.A. Buchnev, E.V. Ignatova, S.S. Kupriyanov, E.S. Melnikov, P.A. Solodov, A.M. Dorogova, G.D. Bagirova, A.V. Zubkov, A.D. Kolyvanova, E.A. Zubareva, A.D. Senatskaya

Vladimir Branch of the Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Oktyabrskiy Prospekt, Vladimir 600000, Russia

Contacts: Pavel Aleksandrovich Koshulko nikolconnik@gmail.com

Aim. To evaluate the risk factors associated with pregnancy loss in the studied cohort; to establish the clinical relevance of leukocyte-derived proteolytic enzymes as biomarkers of pregnancy loss; to develop a diagnostic and prognostic approach for early detection of pregnancy loss.

Materials and methods. The study included 152 participants aged 18 to 40 years: 35 conditionally healthy pregnant women and 117 patients diagnosed with threatened miscarriage at 5–6 weeks of gestation. These patients, based on the activity levels and quantity of leukocyte-derived proteolytic enzymes and/or pregnancy outcomes, were divided into three groups: 35 patients with a missed miscarriage, 35 patients with a complete spontaneous abortion, and 35 patients with an incomplete spontaneous abortion.

The diagnosis of threatened miscarriage was established based on clinical presentation (complaints of lower abdominal cramping and/or vaginal bleeding), as well as ultrasound findings (presence of a gestational sac in the uterine cavity). The diagnosis of complete spontaneous abortion in the main group was based on the absence of a gestational sac in the uterine cavity as confirmed by ultrasound and/or the identification of chorionic tissue on histological examination. The diagnosis of incomplete spontaneous abortion was based on the presence of retained products of conception in the uterine cavity and confirmation of chorionic tissue in histological analysis. The diagnosis of a missed miscarriage was based on deformation of the gestational sac and/or absence of embryonic cardiac activity on ultrasound. To assess cathepsin activity, biochemical assay kits were used, and the resulting data were analyzed using spectrofluorimetric methods.

Results. The new method for early diagnosis of pregnancy loss possesses high sensitivity and specificity.

Conclusion. The study confirmed that cathepsins are markers of miscarriage, and a method for early diagnosis and prediction of this pregnancy pathology before its clinical manifestations and pregnancy outcome was developed.

Keywords: cathepsins D, B, G, proteases, incomplete spontaneous abortion, complete spontaneous abortion, pregnancy loss, incomplete miscarriage, complete miscarriage, matrix metalloproteinase 9, retinol binding protein 4

For citation: Koshulko P.A., Kirsanova-Martynova A.M., Buchnev V.A. et al. Factors, markers, diagnostic methods, and prediction of pregnancy loss. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2):00–00. (In Russ.).

Введение

Невынашивание беременности — это патологическое состояние, при котором происходит самопроизвольное прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособного возраста. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, невынашивание включает спонтанные выкидыши на сроке до 22 нед, внематочную и молярную беременность, а также преждевременные роды. Это одна из наиболее распространенных акушерских патологий, которая затрагивает до 15–20 % всех клинически подтвержденных беременностей. На ранних сроках (до 12 нед) частота самопроизвольных прерываний наиболее высока, и около 80 % всех случаев невынашивания происходят именно на этом этапе. Среди всех выкидышей до 12 нед около 60–70 % вызваны генетическими аномалиями плода. Частота поздних выкидышей (от 12 до 22 нед) составляет ~1–2 %. Преждевременные роды (после 22-й недели) наблюдаются у 5–7 % беременных женщин.

Классификация невынашивания беременности включает несколько клинических форм, среди которых выделяют полный и неполный самопроизвольный аборт, а также неразвивающаяся (замершая) беременность. Полный самопроизвольный аборт характеризуется полным изгнанием плодного яйца из полости матки, что сопровождается прекращением кровотечения и сокращением матки до нормальных размеров. Неполный аборт представляет собой состояние, при котором части плодного яйца или плаценты

остаются в матке, вызывая продолжающееся кровотечение и угрожающее развитие осложнений. Неразвивающаяся беременность — это форма невынашивания, при которой происходит гибель эмбриона или плода без изгнания плодного яйца, что может не сопровождаться выраженными клиническими симптомами, но требует подтверждения с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и соответствующего медицинского вмешательства [1].

Механизмы невынашивания беременности могут быть связаны с множеством факторов, среди которых выделяют генетические аномалии плода, гормональные нарушения, анатомические дефекты матки, инфекционные заболевания, аутоиммунные процессы, а также психосоциальный стресс и внешние факторы, такие как воздействие токсических веществ. Генетические факторы являются ведущей причиной ранних выкидышей, в то время как воспалительные и аутоиммунные механизмы чаще приводят к позднему прерыванию беременности.

Современные методы диагностики невынашивания беременности, включающие УЗИ и биохимические анализы крови (например, определение уровней хорионического гонадотропина человека и прогестерона), зачастую оказываются недостаточно информативными на доклинических стадиях. УЗИ становится диагностически значимым только после того, как возникают визуальные признаки патологии, что ограничивает его ценность на ранних сроках беременности. Биохимические

маркеры, такие как уровни гормонов, также имеют ограниченную прогностическую способность, поскольку изменения в их концентрациях нередко фиксируются уже после начала патологического процесса. Эти методы редко позволяют выявить угрозу прерывания беременности на ранних стадиях, что приводит к отсрочиванию начала своевременной профилактики и лечения.

Таким образом, диагностические подходы часто оказываются запоздалыми, обнаруживая патологию уже на этапе клинических проявлений, что затрудняет раннюю диагностику и профилактику. Это подчеркивает необходимость разработки методов ранней диагностики невынашивания беременности до развития клинических симптомов данной патологии.

Цель исследования — проанализировать факторы риска невынашивания беременности у исследуемых пациенток, доказать значимость протеолитических ферментов лейкоцитов крови как маркеров невынашивания беременности, разработать метод диагностики и прогнозирования невынашивания беременности.

Материалы и методы

Исследование включало 152 испытуемых в возрасте от 18 до 40 лет: 35 условно здоровых беременных женщин и 117 пациенток с диагнозом угрожающего аборта при беременности на сроке 5–6 нед, с угрозой прерывания беременности, которые по результатам определения показателей активности, количества протеолитических ферментов лейкоцитов и/или исходам беременности были разделены на 3 группы: 35 пациенток с несостоявшимся выкидышем, 35 пациенток с полным самопроизвольным абортом и 35 пациенток с неполным самопроизвольным выкидышем.

Критерии включения в исследование: желанная беременность, диагностированная у пациентки угроза прерывания беременности в I триместре, подписанное информированное добровольное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом [2].

Критерии исключения из исследования: нежеланная беременность, наличие острой респираторной вирусной инфекции, сахарного диабета, воспалительных заболеваний женских тазовых органов, невоспалительных заболеваний женских половых органов (эрозии, эктопии и эктропиона шейки матки, дисплазии шейки матки, лейкоплакии шейки матки, лейкоплакии влагалища, вульвы, атрофии или гипертрофии вульвы, кисты вульвы), бесплодия, обострение хронических заболеваний.

Диагноз угрожающего аборта у испытуемых устанавливался на основании клинической картины (жалобы на тянущие боли внизу живота и/или кровянистые выделения из половых путей), а также данных УЗИ (наличие плодного яйца в полости матки); диагноз полного самопроизвольного аборта у пациенток основной группы — на основании отсутствия плодного яйца в

полости матки по результатам УЗИ и/или обнаружения хориальной ткани при гистологическом анализе; диагноз неполного самопроизвольного аборта — на основании остатков хориальной ткани/плодного яйца в полости матки и хориальной ткани при гистологическом анализе; диагноз неразвивающейся беременности — на основании деформации плодного яйца и/или отсутствия сердцебиения у эмбриона в полости матки по результатам УЗИ.

Материал исследования — лейкоциты периферической крови. Их получали с помощью венопункции (утром натощак) и собирали в стерильные вакуумные пробирки. Цельную венозную кровь переносили на фиколл-урографин («БелкиАнтителаРФ», Россия) — 0,5 мл на 1 мл крови — и центрифугировали в течение 30 мин при 1800 g (ELMI, CM-6M, Латвия).

В результате центрифугирования кровь разделялась на 4 фракции: 1-я — осевшие на дно пробирки эритроциты и обломки клеток крови; 2-я — раствор фиколл-урографина; 3-я, расположенная над градиентом, — суспензия лимфоидных клеток; 4-я — плазма с тромбоцитами. Далее в стерильных условиях пипеткой с границы раздела плотности отбирали лейкоциты без разделения на фракции. Полученные клетки ресуспендировали в 500 мкл фосфатно-солевого буфера с pH 7,2 («БелкиАнтителаРФ», Россия) и центрифугировали в течение 15 мин при 1800 g. Отмывку клеток проводили трижды. Для определения активности и количества протеаз использовали коммерческие наборы фирм Assay Genie (Ирландия) и Cloud-Clone Corporation (Китай), для определения количества белка в пробах — метод Бредфорда (Pierce Coomassie Plus (Bradford) Assay Kit, Thermo Fisher, США) [1].

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались программы: Microsoft Excel for MAC v.16.24, StatSoft Statistica v.13.0 (США).

Характер распределения данных устанавливали по критерию Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данных статистическую значимость различий оценивали с помощью теста ANOVA, попарные сравнения выполняли с помощью критерия Тьюки. При распределении данных, отличном от нормального, различия между группами оценивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса. При уровне значимости $<0,05$ проводили парное сравнение параметров с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения частотных показателей использовали критерий Фишера. Данные представлены в виде среднего арифметического (Mean) $\pm$ стандартное отклонение среднего (SD), минимального (Min) и максимального (Max) значения при нормальном распределении данных или медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, а также числа случаев (n) при распределении данных, отличном от нормального [3].

Прогностическую значимость изучаемых переменных оценивали с помощью пошагового логистического регрессионного анализа. На первом этапе построения моделей отсекались факторы, не являющиеся статистически значимыми и не имеющие диагностической ценности, на втором — выбирались статистически значимые факторы, частота которых у пациенток с патологиями беременности была выше, чем у женщин группы контроля. Определение статистической значимости факторов (переменных) на втором этапе проводили при помощи статистики Вальда (это коэффициент регрессии, разделенный на квадрат стандартной ошибки: β/SE^2); p — уровень значимости критерия Вальда: переменная значима, если этот уровень меньше заданной величины ($<0,05$) [4].

Статистическую значимость модели определяли с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic), вычисляли чувствительность, специфичность и диагностическую эффективность модели. Данные ROC-анализа представлены в виде площади под кривой AUC (area under ROC curve). Уровень статистической значимости (p) принимался равным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациенток, участвовавших в исследовании, не было выявлено статистически значимых различий по возрасту и общим соматическим заболеваниям ($p > 0,05$). Несмотря на высокие уровни активности и большое количество протеолитических ферментов лейкоцитов крови у пациенток групп с патологиями, некоторые беременности удалось сохранить. Так, в группе пациенток с неполным самопроизвольным абортом удалось пролонгировать 4 беременности, в группе пациенток с полным самопроизвольным абортом — 3, а в группе пациенток с несостоявшимся выкидышем — 5 беременностей (табл. 1) [5].

По уровню активности и количеству протеолитических ферментов исследуемые группы расположились в следующем порядке: максимальные показатели отмечены в группе пациенток с полным выкидышем, затем в порядке убывания идут группа пациенток с неполным выкидышем, группа пациенток с несостоявшимся выкидышем и группа контроля (табл. 2, 3).

На основе полученных данных были созданы математические модели для оценки вероятности развития несостоявшегося выкидыша, полного и неполного абортов, основанные на клинических показателях пациенток и методе логистической регрессии. В процессе моделирования были вычислены β -коэффициенты регрессии и их статистическая значимость (p). На 1-м этапе из моделей исключали факторы с незначительным прогностическим влиянием. На 2-м этапе были выделены статистически значимые параметры, встречаемость которых была выше у пациенток с несостоявшимся выкидышем, полным и неполным абортами по сравнению с контрольной группой (табл. 3–5). На 3-м этапе была построена общая математическая модель для оценки вероятности развития невынашивания беременности (табл. 6).

Для оценки общей адекватности разработанной регрессионной модели был проведен дисперсионный анализ (ANOVA). Результаты показали значение $p < 0,05$, что подтверждает приемлемость модели.

Расчет прогнозирования возникновения невынашивания беременности осуществлялся по формуле:

$$p = 1/(1 + e^{-y}), y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2,$$

где p — вероятность возникновения невынашивания беременности, $\beta_0, \beta_1, \beta_2$ — коэффициенты регрессии, x_1, x_2 — значения предикторов в номинальной, порядковой или количественной шкале.

Таблица 1. Показатели активности и количества протеолитических ферментов лейкоцитов крови при физиологически протекающей беременности
Table 1. Indicators of activity and quantity of proteolytic enzymes in blood leukocytes during a physiologically normal pregnancy

Показатель Parameter	Минимальная активность/ количество Minimum activity/amount	Максимальная активность/ количество Maximum activity/quantity
Катепсин D, ед. фл./с × мг белка Cathepsin D, Ufl/s × mg protein	33 897,3	44 979
Катепсин В, ед. фл./с × мг белка Cathepsin B, Ufl/s × mg protein	13 987,3	24 899
Катепсин G, нмоль/с × мг белка Cathepsin G, nmol/s × mg protein	0,17	0,28
Матриксная металлопротеиназа 9, нг/с × мг белка Matrix metalloproteinase 9, ng/s × mg protein	2,69	7,00
Ретинол-связывающий белок 4, нг/с × мг белка Retinol binding protein 4, ng/s × mg protein	13,99	19,57

Таблица 2. Показатели активности и количества протеолитических ферментов лейкоцитов крови при патологии беременности
Table 2. Indicators of activity and quantity of proteolytic enzymes in blood leukocytes in pregnancy pathology

Показатель Parameter	Минимальная активность/количество Minimum activity/amount			Максимальная активность/количество Maximum activity/quantity		
	Неполный выкидыш Incomplete miscarriage	Полный выкидыш Complete miscarriage	Несостоявшийся выкидыш Missed miscarriage	Неполный выкидыш Incomplete miscarriage	Полный выкидыш Complete miscarriage	Несостоявшийся выкидыш Missed miscarriage
Катепсин D, ед. фл./с × мг белка Cathepsin D, Ufl/s × mg protein	84 397,6	110 863,7	60 121,3	95 394,0	120 564,0	70 334,0
Катепсин B, ед. фл./с × мг белка Cathepsin B, Ufl/s × mg protein	63 897,3	90 754,9	40 073,9	75 273,0	100 433,3	50 739,0
Катепсин G, нмоль/с × мг белка Cathepsin G, nmol/s × mg protein	0,59	0,79	0,39	0,68	0,89	0,48
Матриксная металлопротеиназа 9, нг/с × мг белка Matrix metalloproteinase 9, ng/s × mg protein	35,09	45,02	18,73	40,15	50,97	24,38
Ретинол-связывающий белок 4, нг/с × мг белка Retinol-binding protein 4, ng/s × mg protein	47,95	56,0	30,0	53,05	61,27	36,11

Таблица 3. Значения коэффициентов регрессии β и факторов риска неполного самопроизвольного аборта
Table 3. Values of the regression coefficient β values and risk factors for incomplete spontaneous abortion

Показатель Parameter	β	Стандартная ошибка Standard error	Вальд Wald	p
Катепсин D Cathepsin D	0,001	0,023	1,89	0,000
Катепсин G Cathepsin G	0,025	0,055	8,264	0,000
Количество родов Number of births	0,05	0,059	15,8	0,001
Константа Constant	−92,13	0,987	94,573	0,000

Таблица 4. Значения коэффициентов регрессии β и факторов риска полного самопроизвольного аборта
Table 4. Values of the regression coefficient β values and risk factors for complete spontaneous abortion

Показатель Parameter	β	Стандартная ошибка Standard error	Вальд Wald	p
Катепсин D Cathepsin D	0,001	0,012	6,944	0,000
Катепсин G Cathepsin G	0,051	0,033	46,831	0,000
Истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе Cervical insufficiency in anamnesis	0,09	0,039	59,171	0,009
Константа Constant	−122,937	0,753	216,816	0,000

Таблица 5. Значения коэффициентов регрессии β и факторов риска несостоявшегося выкидышаTable 5. Values of the regression coefficient β values and risk factors for missed miscarriage

Показатель Parameter	β	Стандартная ошибка Standard error	Вальд Wald	p
Катепсин D Cathepsin D	0,001	0,009	12,345	0,000
Лейкоциты крови Blood leukocytes	0,043	0,048	18,663	0,005
Количество случаев коронавирусной инфекции Number of coronavirus infection cases	0,07	0,045	34,229	0,002
Константа Constant	69,185	0,623	178,253	0,000

Таблица 6. Значения коэффициентов регрессии β и факторов риска невынашивания беременностиTable 6. Values of the regression coefficients β and risk factors for pregnancy loss

Показатель Parameter	β	Стандартная ошибка Standard error	Вальд Wald	p
Катепсин D Cathepsin D	0,003	0,023	48,481	0,000
Истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе Cervical insufficiency in anamnesis	150,63	0,059	59,631	0,005
Константа Constant	−335,65	0,987	218,253	0,000

Финальный вариант формулы:

$$p = 1 / (1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2)}).$$

Базовые параметры прогностической модели: коэффициент регрессии β – 128,65; $p < 0,05$; $\text{Exp } \beta$ – 0,001.

Эффективность прогностической модели оценивали с помощью построения ROC-кривой (рис. 1). AUC (площадь под кривой) является надежным показателем качества полученной модели (табл. 7). Исходя из полученных результатов, для переменной «катепсин D» были зафиксированы чувствительность и специфичность на уровне 86,2 и 66,7 % соответственно, для показателя «истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе» – 82,8 и 66,7 % соответственно (см. рис. 1) [6].

Значение cut-off = 0,5 указывает на положительную прогностическую значимость модели при превышении данного порогового значения. Определение уровня риска (высокий или низкий) позволяет применить индивидуализированный подход к каждой пациентке:

- при высоком риске (cut-off >0,05) требуются экстренная госпитализация в гинекологическое отделение и немедленное начало профилактических и лечебных мероприятий даже при отсутствии клинических симптомов на момент поступления;
- при низком риске (cut-off <0,05) следует начать профилактические мероприятия для поддержания беременности и повторно провести анализ активности катепсина D в лейкоцитах через 7 дней. Если уровень активности не повышается, дальнейшие тестирования и профилактика не требуются. Однако при росте активности катепсина D профилактику необходимо продолжить, а при переходе к высокому риску – госпитализировать пациентку и начать лечение даже при отсутствии симптомов. При наличии симптомов, указывающих на патологию беременности, но низком риске по анализу также рекомендуются госпитализация и начало терапии. Эффективность метода подтверждается клиническими примерами.

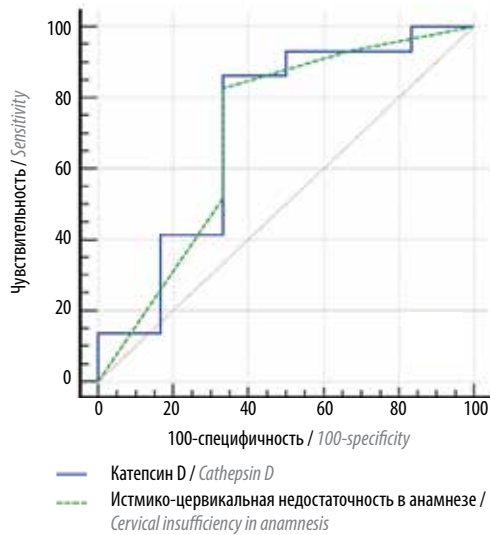


Рис. 1. ROC-кривая невынашивания беременности

Fig. 1. ROC curve of missed miscarriage

Клинический случай 1

Пациентка М., 27 лет, с истмико-цервикальной недостаточностью в анамнезе. На сроке 5–6 нед определили в лейкоцитах крови активность катепсина D – 89 753,5 ед. фл./с × мг белка, истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе – 0, провели расчет по формуле, получили результат: $p = 0,99$. Женщина была госпитализирована в стационар, наблюдалась и получала терапию в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи. Беременность завершилась несостоявшимся выкидышем.

Таблица 7. Площадь под ROC-кривой невынашивания беременности

Table 7. Area under the ROC curve for pregnancy loss

Тестовая переменная Test variable	Площадь Area
Катепсин D Cathepsin D	0,713
Истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе Cervical insufficiency in anamnesis	0,701

Клинический случай 2

Пациентка З., 32 лет. На сроке 5–6 нед определили в лейкоцитах крови активность катепсина D – 60 121,3 ед. фл./с × мг белка, истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе – 1, провели расчет по формуле, получили результат: $p = 0,01$. Беременность завершилась родами.

Выводы

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что катепсины являются маркерами исследуемой нами патологии, а уровень активности катепсинов может быть использован в качестве маркеров для прогнозирования и ранней диагностики невынашивания беременности. Это обусловлено высокой чувствительностью и специфичностью используемых нами методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кошулько П.А., Кошулько Д.А., Шевченко А.А. и др. Маркеры неполного выкидыша (неполного самопроизвольного аборта). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2023;13(5):482–8. DOI: 10.34883/PI.2023.13.5.007
Koshulko P.A., Koshulko D.A., Shevchenko A.A. et al. Markers of incomplete miscarriage (incomplete spontaneous abortion). *Reproductive Health. Eastern Europe* 2023;13(5):482–8. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2023.13.5.007
- Кошулько П.А., Кошулько Д.А., Пырикова К.С. и др. Биохимические маркеры полного выкидыша (полного самопроизвольного аборта). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2023;13(5):489–95. DOI: 10.34883/PI.2023.13.5.008
Koshulko P.A., Koshulko D.A., Pyrikova K.S. et al. Biochemical markers of complete miscarriage (complete spontaneous abortion). *Reproductive Health. Eastern Europe* 2023;13(5):489–95. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2023.13.5.008
- Тимошкова Ю.Л., Андрианов М.А., Макеев К.А. и др. Структура бесплодия у военнослужащих женского пола: описательное исследование. *Морская медицина* 2024;10(1):105–11. DOI: 10.22328/2413-5747-2024-10-1-105-111
Timoshkova Yu.L., Andrianov M.A., Makeev K.A. et al. Infertility structure in female military personnel: a descriptive study. *Morskaya meditsina = Naval Medicine* 2024;10(1):105–11. (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2024-10-1-105-111
- Евдокимов В.И., Сивашченко П.П. Основные показатели состояния здоровья военнослужащих-женщин Военно-морского флота России в 2003–2016 годах. *Морская медицина* 2019;5(1):45–56. DOI: 10.22328/2413-5747-2019-5-1-45-56
Evdokimov V.I., Sivashchenko P.P. Key health indicators of female military personnel in the Russian Navy from 2003 to 2016. *Morskaya meditsina = Naval Medicine* 2019;5(1):45–56. (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2019-5-1-45-56
- Шмидт А.А., Харкевич О.Н., Калюжная Л.И. Современное состояние проблемы женской фертильности при онкологических заболеваниях и снижении овариального резерва. *Морская медицина* 2019;5(2):18–33. DOI: 10.22328/2413-5747-2019-5-2-18-33
Schmidt A.A., Kharkevich O.N., Kaluzhnaya L.I. Current state of the problem of female fertility in oncological diseases and diminished ovarian reserve. *Morskaya meditsina = Naval Medicine* 2019;5(2):18–33. (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2019-5-2-18-33
- Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;7(72):248–54. DOI: 10.1016/0003-2697(76)90527-3

Вклад авторов

П.А. Кошулько: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи;
 А.М. Кирсанова-Мартынова: концепция и дизайн исследования;
 В.А. Бучнев, Е.В. Игнатова, С.С. Куприянов, А.Д. Колыванова: сбор и обработка материала;
 Е.С. Мельников, П.А. Солодов, А.М. Дорогова, Е.А. Зубарева, А.Д. Сенацкая: статистическая обработка данных;
 Г.Д. Багирова: написание статьи;
 А.В. Зубков: редактирование статьи.

Authors' contributions

P.A. Koshulko: concept and design of the study, writing and editing the article;
 A.M. Kirsanova-Martynova: concept and design of the study;
 V.A. Buchnev, E.V. Ignatova, S.S. Kupriyanov, A.D. Kolyvanova: collection and processing of material;
 E.S. Melnikov, P.A. Solodov, A.M. Dorogova, E.A. Zubareva, A.D. Senatskaya: statistical data processing;
 G.D. Bagirova: writing the article;
 A.V. Zubkov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Кошулько / P.A. Koshulko: <https://orcid.org/0000-0003-2806-4017>
 А.М. Кирсанова-Мартынова / A.M. Kirsanova-Martynova: <https://orcid.org/0009-0008-0847-3546>
 В.А. Бучнев / V.A. Buchnev: <https://orcid.org/0009-0004-1029-6922>
 Е.В. Игнатова / E.V. Ignatova: <https://orcid.org/0009-0009-8408-3328>
 С.С. Куприянов / S.S. Kupriyanov: <https://orcid.org/0009-0004-0162-3530>
 Е.С. Мельников / E.S. Melnikov: <https://orcid.org/0009-0007-2274-5598>
 П.А. Солодов / P.A. Solodov: <https://orcid.org/0009-0009-2471-8707>
 А.М. Дорогова / A.M. Dorogova: <https://orcid.org/0009-0003-2441-0987>
 Г.Д. Багирова / G.D. Bagirova: <https://orcid.org/0009-0000-1607-2920>
 А.В. Зубков / A.V. Zubkov: <https://orcid.org/0009-0007-5635-3453>
 А.Д. Колыванова / A.D. Kolyvanova: <https://orcid.org/0009-0003-5604-3528>
 Е.А. Зубарева / E.A. Zubareva: <https://orcid.org/0009-0000-8292-8299>
 А.Д. Сенацкая / A.D. Senatskaya: <https://orcid.org/0009-0003-8155-5963>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Владимирского филиала ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Vladimir Branch of the Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.