

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-149-156

Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии

Ю.Э. Доброхотова¹, А.А. Хрянин², Е.В. Ших³, Л.Ю. Карахалис⁴, И.М. Ордянец⁵, Е.А. Коган¹, А.В. Якимова², И.Н. Коротких⁶, Н.И. Кохно⁷

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

⁶ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

⁷ООО «Центр репродукции и генетики», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

2 декабря 2022 г. в Москве под эгидой Национальной ассоциации акушеров-гинекологов и репродуктологов «Женское здоровье» состоялась междисциплинарная научно-практическая конференция «Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии», в которой приняли участие специалисты из многих регионов РФ. Разработка эффективных алгоритмов лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в практике акушера-гинеколога сохраняет свою актуальность ввиду неуклонного роста антибиотикорезистентности микроорганизмов, обусловленной как нерациональным использованием антибактериальных препаратов, так и способностью инфекционных агентов формировать биопленки. В докладах был рассмотрен опыт использования препаратов системной энзимотерапии (СЭТ) в комплексной терапии воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии, а также профилактики фиброзных и спаечных осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и гинекологических операций. Отмечено, что СЭТ необходимо рассматривать как патогенетически обоснованный компонент в комплексной терапии ВЗОМТ, позволяющий уменьшить длительность и выраженность симптомов за счет доказанных иммуномодулирующего, фибринолитического, антиагрегантного свойств. При использовании препаратов для системной энзимотерапии происходит сокращение сроков всех стадий репаративной регенерации на фоне существенного уменьшения воспалительной реакции. В резолюции Совета экспертов даны рекомендации по применению СЭТ в гинекологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: протеолитические энзимы, воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит, спаечный процесс, антибиотикорезистентность, системная энзимотерапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Хрянин А.А., Ших Е.В. и др. Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):149–156. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-149-156.

Expert Council: promising areas of systemic enzyme therapy in gynecology

Yu.E. Dobrokhotova¹, A.A. Khryanin², E.V. Shikh³, L.Yu. Karakhalis⁴, I.M. Ordiyants⁵, E.A. Kogan¹, A.V. Yakimova², I.N. Korotkikh⁶, N.I. Kokhno⁷

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

⁵Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁶N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

⁷LLC "Center of Reproduction and Genetics", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The interdisciplinary scientific and practical conference «Expert Council: promising areas of systemic enzyme therapy (SET) in gynecology» under the auspices of the National Association of Obstetricians-Gynecologists and Reproductologists "Women's Health" was held in Moscow on December 02, 2022. The conference brought together specialists from multiple Russian regions. The development of effective treatment algorithms for infection-caused inflammatory diseases in the practices of obstetricians and gynecologists remains relevant in view of the continuous growth of antimicrobial resistance underpinned both by the irrational use of antibiotics and the biofilm-forming ability of infectious agents. The speakers shared their experience of using systemic enzyme therapy (SET) in the combination treatment of inflammatory diseases in obstetric and gynecological practice, as well as in the prevention of fibrous and adhesive complications of pelvic inflammatory diseases (PID) and gynecologic surgeries. It was pointed out that systemic enzyme therapy should be recognized as a justified component of the

combination PID treatment which helps to reduce the duration and severity of symptoms due to its proven immunomodulatory, fibrinolytic and antiplatelet effects. The use of SET drugs reduces the duration of all stages of reparative regeneration along with tamping down the inflammatory response. The Expert Council Resolution provides recommendations on using SET in gynecology.

KEYWORDS: proteolytic enzymes, pelvic inflammatory diseases, endometritis, adhesions, antibiotic resistance, systemic enzyme therapy.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Khryanin A.A., Shikh E.V. et al. Expert Council: promising areas of systemic enzyme therapy in gynecology. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):149–156 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-149-156.

2 декабря 2022 г. в Москве под эгидой Национальной ассоциации акушеров-гинекологов и репродуктологов «Женское здоровье» состоялась научно-практическая конференция «Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии», в которой приняли участие 16 специалистов экспертного уровня в области акушерства и гинекологии, клинической фармакологии, дерматовенерологии, клинической морфологии из многих регионов Российской Федерации: председатель Совета — Ю.Э. Доброхотова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва), заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ; эксперты — Л.Ю. Карахалис, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (Краснодар); Е.А. Коган, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва); И.Н. Коротких, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Воронеж); И.М. Ордянец, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва); А.А. Хрянин, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск); Е.В. Ших, д.м.н., профессор, директор Института профессионального образования, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва); А.В. Якимова, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск); Л.А. Озолина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва); Е.В. Мозговая, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии СПбГУ (Санкт-Петербург); И.В. Савельева, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Омской области, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск); В.М. Кулешов, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск), заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ КЦОЗСиР Новосибирской области; Е.В. Енькова, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Мин-

здрава России (Воронеж); М.Е. Железова, д.м.н., профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Н.И. Кохно, к.м.н., доцент, врач ООО «Центр репродукции и генетики» (Москва); Ф.А. Фаттахова, доцент кафедры КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань).

Во вступительном слове председатель экспертного совета профессор Ю.Э. Доброхотова отметила, что использование антибиотиков (АБ), безусловно, является основным в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии. При этом антибактериальная терапия, особенно на начальном этапе, остается эмпирической, поэтому всегда сохраняется вероятность ее недостаточной эффективности или избыточности, а также формирования антибиотикорезистентности. Не меньшее значение имеет и поиск путей профилактики фиброзных и спаечных осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), а также послеоперационных спаечных осложнений в гинекологии. Поэтому не теряет актуальности вопрос оптимизации терапии и профилактики этих состояний. И одним из потенциальных путей решения этой проблемы является включение в протоколы лечения метода системной энзимотерапии (СЭТ), основанного на использовании высокоактивных протеолитических ферментов.

В докладе профессора А.А. Хрянина было подчеркнуто, что наиболее важными причинами распространения антибиотикорезистентных штаммов являются нерациональное использование АБ в медицинской практике и эволюционно обусловленная способность бактерий образовывать биопленочные конгломераты. Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, характеризуются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации больного, увеличивают продолжительность и стоимость лечения, предполагают применение комбинированной антибактериальной терапии, приводят к хронизации воспалительного процесса, что нередко способствует нарушению репродуктивного здоровья женщины¹ [1–3]. Докладчик отметил, что для антибиотикопрофилактики операционных осложнений в гинекологической практике не должны использоваться АБ с максимально широким спектром действия. Нерациональное назначение АБ при профилактике операционных осложнений также способствует формированию резистентности микроорганизмов и сокращению количества АБ, эффективных в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии.

Подавляющее большинство инфекционно-воспалительных заболеваний так или иначе связано с образованием биопленок — микробных консорциумов, погруженных в выделяемый ими высокомолекулярный матрикс. В докладе были изложены современные представления

¹ План мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30.03.2019 № 604-с. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/> (дата обращения: 02.03.2023).

о биопленках микроорганизмов и отражена трехуровневая система устойчивости бактерий в биопленках к АБ [4]. Первый надклеточный уровень устойчивости (толерантность) определяется трудностями преодоления АБ поверхностной оболочки биопленки и матрикса, а также неэффективностью действия на клетки персистеры [5, 6]. Второй уровень устойчивости определяется свойствами клеточной стенки бактерий и наличием выкачивающих помп, обеспечивающих резистентность к АБ. Третий уровень — цитоплазматический, ассоциированный с передачей генов резистентности к АБ между клетками [7].

В докладе были обсуждены пути решения проблемы антибиотикорезистентности. Один из них — использование новых АБ, что, однако, не решит проблему возникновения резистентности. Перспективным был признан способ воздействия на компоненты биопленок: матрикс, сигнальные молекулы и факторы адгезии с использованием сочетания АБ и протеолитических энзимов.

Докладчик представил результаты фундаментального научного исследования [8], демонстрирующего угнетающее дозозависимое действие комбинации энзимов лекарственного средства (ЛС) Вобэнзим на формирование микробных биопленок стандартных штаммов и биопленок грамотрицательных и грамположительных бактерий, изолированных от больных. Немаловажно, что пациенты, от которых производился забор бактерий для данного исследования, в дальнейшем получали АБ и ЛС Вобэнзим и имели достоверно лучшие результаты лечения бактериальных инфекций, чем при стандартной терапии АБ без Вобэнзима [9].

Также были представлены уникальные результаты другого фундаментального исследования, в котором продемонстрирована способность комплекса гидролитических энзимов, входящих в состав ЛС Вобэнзим, уменьшать количество внеклеточного матрикса и статистически значимо снижать частоту передачи генов антибиотикоустойчивости между бактериями биопленок [10].

Далеко не все из часто используемых АБ накапливаются в тканях и жидкостях репродуктивных органов в необходимых терапевтических концентрациях. Например, существует мнение, что традиционная антибактериальная терапия хронического эндометрита (ХЭ) в большинстве случаев оказывается недостаточно эффективной из-за низкой концентрации АБ в очаге воспаления [11]. Профессор А.А. Хрянин привел данные отечественных и зарубежных исследований, демонстрирующие повышение в пораженных воспалительным процессом тканях концентрации АБ при совместном их использовании с препаратом Вобэнзим и его важнейшими компонентами [12–14].

Подробно докладчик остановился на собственном исследовании, посвященном применению метода СЭТ в комплексной терапии с АБ урогенитальной хламидийной инфекции (УГХИ), одним из основных этиологических агентов ВЗОМТ. Важным патогенетическим механизмом хронизации УГХИ является дисбаланс цитокинов: повышение уровня цитокинов Th2-типа (интерлейкин (ИЛ) 6) и снижение содержания цитокинов семейства Th1-типа (γ -ИФН). Преимущественная продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) ассоциирована с длительным течением УГХИ. Исследование продемонстрировало, что СЭТ способствует увеличению синтеза цитокинов Th1-типа (γ -ИФН), снижению уровня α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) в крови и значительному усилению эффективности АБ [15].

Профессор Е.В. Ших представила Совету доклад, посвященный фармакологическим аспектам СЭТ. В первую очередь было дано определение понятия СЭТ, которая представляет собой метод лечения и профилактики заболеваний с помощью специально подобранной комбинации гидролитических энзимов растительного и животного происхождения, влияющих на ключевые физиологические и патофизиологические процессы в организме. В настоящее время метод СЭТ в РФ представлен препаратами Вобэнзим и Флогэнзим. Устойчивая к воздействию компонентов желудочного сока оболочка таблеток препаратов СЭТ обеспечивает доставку интактных энзимов в тонкий отдел кишечника, где происходит их всасывание. За последние 40 лет изменился взгляд на всасывание цельных высокомолекулярных белков. Сейчас бесспорно принято, что значимые количества белковых макромолекул могут быть абсорбированы в тонком отделе кишечника. Исследованиями подтвержден ряд механизмов всасывания макромолекул, в том числе специфический для протеаз парацеллюлярный транспорт белков через межклеточное пространство, который может поддерживаться их собственной протеолитической активностью за счет растворения плотных контактов или за счет процессов реорганизации эпителиального слоя кишечной стенки. Фармакокинетическими исследованиями подтверждено изменение количества протеаз в плазме крови после перорального приема и всасывания, показана дозозависимая линейность максимальных концентраций в плазме, низкая скорость всасывания, быстрое связывание введенных энзимов (протеаз) с антипротеазами плазмы крови, в первую очередь с α_2 -МГ. Образовавшиеся комплексы накапливают свою активность в очаге воспаления. Энзим, соединяясь с α_2 -МГ, образует рабочий комплекс, обеспечивающий в дальнейшем все лечебные эффекты препарата. При этом каталитическая активность энзимов в этом комплексе сохраняется, а их антигенные свойства утрачиваются. В таком комплексе α_2 -МГ трансформируется в «быструю» активную форму, обладающую новыми регуляторными свойствами, и выполняет важную функцию в процессе острого или хронического воспаления, связывая различные цитокины и факторы роста. В отличие от классических противовоспалительных лекарств (нестероидные препараты) протеазы не подавляют, а оптимизируют физиологический процесс воспаления и препятствуют переходу процесса в аутоагрессию и хроническое течение. Важным свойством комплексов энзим — α_2 -МГ является их влияние на два узловых компонента коагуляционного каскада: ограничение процесса агрегации тромбоцитов и фибринолитическое действие. Все это способствует снижению вязкости крови, улучшению периферического кровотока и, следовательно, улучшению трофики органов и тканей [16, 17]. Современные фармакокинетические исследования доказывают, что период полувыведения ферментов из организма в среднем составляет 7–9 ч, поэтому режим дозирования препаратов хорошо коррелирует с этими данными [17].

Докладчик отметила, что метод СЭТ требует дальнейшей разработки и активного внедрения как эффективно и безопасного метода лечения, первичной и вторичной профилактики, а также реабилитации пациентов с воспалительными заболеваниями в гинекологии и других отраслях медицины.

Профессор Л.Ю. Карахалис проанализировала проблему хронического течения ВЗОМТ и их влияния на здоро-

вье женщины в целом и ее репродуктивные возможности. Ежегодно ВОЗ фиксирует 448 млн случаев ВЗОМТ, в 25% из них впоследствии возникают осложнения. Подробнее профессор остановилась на теме эндометрита и отметила, что репродуктивный прогноз зависит от количественного и видового состава микроорганизмов, составляющих микробиом эндометрия. На исход оказывает влияние не только состав вагинальной микробиоты, но и уровень маркеров воспаления, маркеров аутоиммунной агрессии при биопсии. Выскабливание полости матки является провоцирующим фактором контаминации эндометрия условно-патогенной микробиотой, механической инокуляции вируса в эпителиальных клетках желез эндометрия и способствует развитию эндометрита. Отмечено, что любое внутриматочное вмешательство — это фундамент развития бесплодия, репродуктивных потерь и других осложнений (трубно-перитонеальное бесплодие, синдром Ашермана). Далее были рассмотрены особенности терапии ВЗОМТ согласно действующим протоколам, где помимо антимикробной, инфузионно-трансфузионной, антикоагулянтной, десенсибилизирующей терапии рекомендовано применение противовоспалительных препаратов. Докладчик высказала мнение, что ЛС Вобэнзим, обладающий противовоспалительным, иммуномодулирующим, фибринолитическим, антиагрегантным свойствами, соответствует целям терапии ВЗОМТ, в частности прописанным в клиническом протоколе² [18]. Эффективность ЛС Вобэнзим в лечении ХЭ закреплена протоколом MAPC в 2020 г. Вобэнзим включен в прегравидарную подготовку [19]. Профессор Л.Ю. Карахалис также уделила внимание проблеме развития фиброзных и спаечных процессов при ВЗОМТ и отметила, что Вобэнзим способствует снижению частоты и выраженности этих осложнений [20, 21]. Докладчик отметила свой обширный 30-летний клинический опыт применения препаратов СЭТ в акушерско-гинекологической практике, а также роль профессора О.К. Федоровича как одного из основоположников применения этого метода в акушерстве и гинекологии в РФ [22]. В завершение докладчик предложила расширить имеющиеся клинические протоколы и рекомендовать применение Вобэнзима при ВЗОМТ.

Профессор И.М. Ордянец посвятила доклад проблеме профилактики репродуктивных потерь на фоне ХЭ. FIGO решено считать неразвивающуюся беременность, сочетанную с ХЭ, у 100% пациенток следствием ХЭ, независимо от основной причины остановки гестации. При эндометрите развивается гипоксия, оксидативный стресс, запускается аутоиммунный процесс, который приводит к дистрофии и атрофии эндометрия — синдрому регенеративно-пластической недостаточности, все это поддерживает хронический воспалительный процесс [23]. На сегодняшний день методов специфической профилактики спорадического выкидыша не существует. Назрела необходимость разработать новые терапевтические подходы не только купирования воспалительного процесса, но и восстановления эндометрия. ЛС Вобэнзим имеет прямые разрешенные показания к назначению при ХЭ и обладает указанными подтвержденными фармакологическими эффектами³. Докладчик привела

данные собственного исследования, демонстрирующего, что Вобэнзим не только обладает противовоспалительным эффектом, но и выражено влияет на регенерацию и созревание эндометрия [24, 25].

Профессор Е.А. Коган продолжила обсуждение проблемы неразвивающейся беременности с точки зрения морфолога. До настоящего времени не выработано единых подходов к диагностике и терапии ХЭ, несмотря на современные знания о его природе. В докладе сделан акцент на точности и информативности биопсии методом Пайпель с последующим гистологическим исследованием материала при постановке диагноза ХЭ и оценке результатов лечения. Для практики важно учитывать обнаружение плазматических клеток в биоптате эндометрия, клеток CD138 и CD56 по результатам иммуногистохимии, являющихся одним из основных иммунных маркеров ХЭ. Также иммуногистохимическим методом рекомендуется оценивать экспрессию маркеров ХЭ (HLA-DR, CD16, CD20) и эпидермального фактора роста, экспрессию эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в эпителии желез и в стромальных клетках. Данные собственного исследования докладчика подтвердили преимущества включения ЛС Вобэнзим в комплексную терапию при эндометрите, так как он способствует нивелированию морфологических признаков хронического воспаления (о чем свидетельствует снижение экспрессии HLA-DR и исчезновение в строме CD16, CD20, NK-лимфоцитов и В-лимфоцитов), наступлению фазы пролиферации и секреторным изменениям эндометрия (увеличение экспрессии ER, PR, Ki67). Таким образом, Вобэнзим способствует нормализации процессов регенерации и дифференцировки клеток эндометрия [25]. Рекомендовано назначение ЛС Вобэнзим после неразвивающейся беременности на фоне ХЭ, что позволит восстановить утраченную функциональную активность эндометрия — регенерацию и рецептивность.

Профессор А.В. Якимова посвятила доклад проблеме реабилитации и улучшения результатов гинекологических операций, в том числе по поводу ВЗОМТ. В докладе структурированы данные научных публикаций о результатах применения метода СЭТ в послеоперационном периоде. При использовании препаратов СЭТ происходит сокращение сроков всех стадий репаративной регенерации на фоне существенного уменьшения воспалительной реакции. Применение препаратов СЭТ нормализует процесс синтеза коллагена, способствуя формированию аваскулярного рубца низкой экзогенной плотности, обеспечивает сокращение сроков клинико-функциональной реабилитации пациентов. В послеоперационном периоде рекомендовано использование ЛС Флогэнзим [26, 27].

Проблема хирургической инфекции также важна для многопрофильных стационаров. Включение ЛС Вобэнзим в комплексное лечение хирургических инфекций способствовало ускорению ликвидации отека, прекращению гнойного процесса, появлению грануляционной ткани, уменьшению лейкоцитарного индекса интоксикации и сокращению пребывания пациента в стационаре [28, 29]. Раннее включение препарата Вобэнзим в комплексную терапию пациенток с тяжелым течением ВЗОМТ сокраща-

² Клинические рекомендации. Воспалительные заболевания женских половых органов. 2021 г.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вобэнзим. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=170f9f55-fbd7-494a-8f50-238149a2d1bd (дата обращения: 02.03.2023).

ло частоту оперативных вмешательств, что позволило уменьшить дальнейший риск развития трубно-перитонеального фактора бесплодия. Отмечен и выраженный экономический эффект включения препарата Вобэнзим в терапию: снижение продолжительности АБ и инфузионной терапии, уменьшение объема использования дорогостоящих препаратов, сокращение продолжительности стационарного лечения [30].

Профессор И.Н. Коротких выступила с докладом, посвященным профилактике фиброзированию при ВЗОМТ. Было отмечено, что трубно-перитонеальное бесплодие занимает ведущее место в структуре бесплодного брака. «Золотым стандартом» диагностики и лечения этой проблемы является лапароскопия, однако в результате проведения такой операции возможно формирование послеоперационных спаек. Рассмотрены морфологические этапы формирования спаек и их сроки. Докладчик обратила внимание на то, что существует возможность только предупредить развитие спаек на раннем этапе, а сформировавшиеся спайки возможно разрушить лишь повторной операцией. Приведены научные данные о снижении уровня фибронектина, маркера фиброзных осложнений, в плазме крови и перитонеальной жидкости в результате включения СЭТ в терапию ВЗОМТ [20, 21]. Применение СЭТ со второго дня и в течение месяца после реконструктивной лапароскопической операции на маточных трубах способствует статистически значимому уменьшению в 3 раза (по сравнению с группой контроля без СЭТ) плотности спаек при контрольной лапароскопии через 3 мес. [31]. Сходные данные получены после повторной реконструктивной лапароскопической операции на маточных трубах сотрудниками кафедры, возглавляемой докладчиком. Показателем эффективности терапии выбран факт наступления желанной беременности в течение года после лечения, что происходило статистически значимо чаще в группе женщин, принимавших препараты СЭТ, чем в группе терапии без энзимов. На основании результатов разработан протокол восстановительной терапии при реконструктивно-пластических операциях на маточных трубах, включающий назначение со 2–3-го дня после операции ЛС Флогэнзим в течение 14 дней, далее ЛС Вобэнзим в течение 2–3 мес. [32, 33].

Завершил сессию доклад доцента Н.И. Кохно, в котором еще раз была подчеркнута актуальность проблемы эффективной терапии ВЗОМТ. Докладчик привела данные собственного исследования. Включение ЛС Вобэнзим в комплексную терапию обострения ВЗОМТ способствовало статистически более значимому снижению частоты рецидивов по сравнению со стандартной терапией, а также нормализации менструальной функции у всех пациенток, получавших препарат в течение года после лечения. Вызывают интерес данные о частоте наступления беременности у пациенток, планировавших ее и получавших Вобэнзим в составе комплексной терапии ВЗОМТ [34].

В завершение конференции состоялось обсуждение прослушанных докладов и собственного опыта использования СЭТ, в котором приняли активное участие все участники Совета экспертов. Итогом обсуждения стало принятие резолюции Совета экспертов.

Резолюция Совета экспертов:

1. Антибактериальная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии должна быть рациональной: подобранной с учетом определенной чувствительности возбудителя. Воз-

можна эмпирическая антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия до получения результатов посева.

2. Использование ЛС Вобэнзим увеличивает эффективность этиотропной терапии за счет повышения концентрации АБ в очаге воспаления, улучшения элиминации возбудителя, угнетения роста биопленок и снижения риска развития антибиотикорезистентности. Вобэнзим снижает частоту развития дисбиотических состояний после курса антибиотиков. Все это позволяет рекомендовать его для применения при ВЗОМТ и других инфекционно-воспалительных заболеваниях в акушерстве и гинекологии.
3. Вобэнзим обладает доказанным противовоспалительным, иммуномодулирующим, фибринолитическим, антиагрегантным эффектами, что является дополнительным преимуществом при применении его в комплексной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях в акушерстве и гинекологии.
4. Метод системной энзимотерапии ЛС Вобэнзим необходимо рассматривать как патогенетически обоснованный компонент в комплексной терапии ВЗОМТ в целях уменьшения длительности и выраженности симптомов, профилактики развития избыточного спаечного процесса, а также снижения частоты рецидивов ВЗОМТ. Вобэнзим назначается по 5 таблеток 3 раза в день на весь курс антибактериальной терапии, затем по 3 таблетки 3 раза в день в течение 2–3 нед. для профилактики осложнений и рецидивов ВЗОМТ. Общий курс терапии не менее 1 мес.
5. Использование ЛС Вобэнзим в терапии ХЭ способствует нивелированию морфологических признаков хронического воспаления, нормализации процессов регенерации эндометрия, восстановлению рецептивности, функциональной активности эндометрия и фертильности. Вобэнзим назначается по 5 таблеток 3 раза в день. Общий курс терапии не менее 1 мес.
6. Целесообразно назначение ЛС Флогэнзим после проведения гинекологических оперативных вмешательств в целях профилактики развития воспалительных осложнений, фиброза и спаечного процесса. В послеоперационном периоде со 2–3-го дня после операции рекомендуется назначение ЛС Флогэнзим в дозировке 2 таблетки 3 раза в день в течение 14 дней, далее при необходимости назначается ЛС Вобэнзим по 3 таблетки 3 раза в день до 1–2 мес.
7. Рекомендовать включение в клинические протоколы ЛС Вобэнзим в составе комплексной терапии ВЗОМТ и ЛС Флогэнзим для профилактики послеоперационных осложнений в гинекологии.

Литература

1. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(1):52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.

2. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Амалфея: Мисанта; 2002.
3. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко и др. М.: Перо; 2018.
4. Тец В.В., Тец Г.В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013;4:60–64.
5. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:357–372. DOI: 10.1146/annurev.micro.112408.134306.
6. Balcázar J.L., Subirats J., Borrego C.M. The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance. *Front Microbiol.* 2015;6:1216. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01216.
7. Хрянин А.А. Биопленки микроорганизмов: современные представления. Антибиотики и химиотерапия. 2020;65(5–6):70–77. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77.
8. Тец В.В., Кнорринг Г.Ю., Артеменко Н.К. и др. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии. Антибиотики и химиотерапия. 2004;49(12):9–13.
9. Артеменко К.Л. Опыт применения ферментного комплекса вобэнзим у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области. Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2005;12(3):43–47.
10. Тец Г.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В. и др. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на передачу плазмидных генов в смешанных бактериальных биопленках. Антибиотики и химиотерапия. 2009;54(9–10):3–5.
11. Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. Гинекология. 2018;20(6):53–59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070.
12. Гостищев В.К. Энзимотерапия неспецифической хирургической инфекции: автореф. дис. ... д.м.н. М.; 1972.
13. Luerti M., Vignali M. Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. *Drugs Exp Clin Res.* 1978;4(1):45–48.
14. Ткачук В. Н., Лукьянов А.Э., Носков Н.Ю. Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом. *Врачебное сословие.* 2007;5:36–41.
15. Хрянин А.А., Стуров В.Г. Оценка влияния системной энзимотерапии на иммунные реакции при урогенитальной хламидийной инфекции. *Урология.* 2020;4:38–41. DOI: 10.18565/urology.2020.4.36-44.
16. Lorkowski G. Gastrointestinal absorption and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorption of serine and cysteine proteases. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2012;4(1):10–27 PMID: 22461953.
17. Михайлов И.Б., Стернин Ю.И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии. *Архив внутренней медицины.* 2012;(1):15–19. DOI: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19.
18. Женское здоровье: рук-во для врачей первичного звена. Под ред. А. Конолли, А. Бриттон. Пер. с англ. под общей ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ; 2018.
19. Неразвивающаяся беременность: Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). Авторы-составители: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Алев И.А. и др. М.: StatusPraesens; 2021.
20. Линева О.И., Шагунова Е.П., Каганова М.А. Патологоиммунологические аспекты развития хронического сальпингоофорита и пути их коррекции. *РМЖ.* 2006;18:1301.
21. Шагунова Е.П., Линева О.И., Каганова М.А. Иммунный профиль и оптимизация лечения больных с хроническими сальпингоофоритами. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;16(6):83–88. DOI: 10.17116/rosakush201616683-88.
22. Федорович О.К., Ковтун Н.Б. Особенности терапии рецидивирующих форм хронических бактериальных цервицитов у женщин с предменструальным синдромом. *Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология.* 2012;5:364–371.
23. FIGO working group on best practice in maternal-fetal medicine, international federation of gynecology and obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;128(1):80–82. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.10.011.
24. Ордиянц И.М., Коган Е.А. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень. Радзинский В.Е., ред. М.: StatusPraesens; 2019.
25. Ордиянц И.М., Коган Е.А., Барабашева С.С., Молчанова О.К. Возможности системной энзимотерапии хронического эндометрита после неразвивающейся беременности. *Акушерство и гинекология.* 2020;12:186–193. DOI: 10.18565/aig.2020.12.186-193.
26. Системная энзимотерапия в профилактике и лечении осложнений послеоперационного периода: пособие для врачей. Под ред. акад. РАН и РАМН Савельева В.С. М., 2009.
27. Минаев С.В., Стернин Ю.И. Роль протеолитических энзимов в разрешении раневого процесса и профилактике послеоперационных осложнений. *Медицинский Совет.* 2013;(5–6):66–68. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-5-6-66-68.
28. Чепцов Р.О., Протасов А.А., Бубнова Н.А. и др. Результаты системного применения протеолитических энзимов при высоких ампутациях нижних конечностей. *Практическая медицина.* 2015;6(91):142–146.
29. Бубнова Н.А. Системная энзимотерапия в хирургической практике: учеб. пособие для врачей. Под ред. член-корр. РАМН, профессора Поташова Л.В. СПб.: ИнформМед; 2011.
30. Репина М.А., Сафронова М.М. Системная энзимотерапия при гнойно-воспалительных заболеваниях в гинекологии. Клинические рекомендации. СПб.: Тактик-Студио; 2014.
31. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. *Проблемы репродукции.* 2009;3:36–44.
32. Эль Шарафи Мохамед Ода, Бельских О.Л., Михайлова М.Д., Воротнева О.М. Восстановление репродуктивной функции у женщин, перенесших реконструктивно-пластические операции на маточных трубах. *Фундаментальные исследования.* 2015;1(1):194–198.
33. Бельских О.Л., Коротких И.Н. Системная энзимотерапия в лечении спаек брюшной полости после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах. *Акушерство и гинекология.* 2019;12:184–187. DOI: 10.18565/aig.2019.12.184-186.
34. Кохно Н.И., Горшкова О. В., Молодцова Л.Ю. Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний малого таза у женщин. *Акушерство и гинекология.* 2022;12:159–164. DOI: 10.18565/aig.2022.294.

References

1. Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnic A.V. et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;17(1):52–83 (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.
2. Strachunsky L.S. Practical guide to anti-infective chemotherapy. М.: Amalfeya: Misanta, 2002 (in Russ.).
3. The AMS program (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical guidelines. Yakovlev, Briko N.I., Sidorenko S.V. et al., eds. М.: Pero Publishing House; 2018 (in Russ.).
4. Tets V.V., Tets G.V. Microbial biofilms and problems of antibiotic therapy. *Atmosphere. Pulmonology and Allergology.* 2013;4:60–64 (in Russ.).
5. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:357–372. DOI: 10.1146/annurev.micro.112408.134306.
6. Balcázar J.L., Subirats J., Borrego C.M. The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance. *Front Microbiol.* 2015;6:1216. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01216.
7. Khryanin A.A. Microbial Biofilms: Modern Concepts. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2020;65(5–6):70–77 (in Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77.
8. Tets V.V., Knorring G.Yu., Artemenko N.K. and other. Influence of exogenous proteolytic enzymes on bacteria. *Antibiotics and chemotherapy.* 2004;49(12):9–13 (in Russ.).

9. Artemenko K.L. Experience in the use of the Wobenzym enzyme complex in patients with abscesses and phlegmon of the maxillofacial region. The Scientific Notes of the Pavlov University. 2005;12(3):43–47 (in Russ.).
10. Tets G.V., Artemenko N.K., Zaslavskaya N.V. et al. Effect of Exogenic Proteolytic Enzymes on Transfer of Plasmid Genes in Mixed Bacterial Biofilms. Antibiotics and chemotherapy. 2009;54(9–10):3–5 (in Russ.).
11. Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alekhin A.I. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. Gynecology. 2018;20(6):53–59 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070.
12. Gostishchev V.K. Enzymotherapy of nonspecific surgical infectin: thesis. M.; 1972 (in Russ.).
13. Luerti M., Vignali M. Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. Drugs Exp Clin Res. 1978;4(1):45–48.
14. Tkachuk V.N., Lukyanov A.E., Noskov N.Yu. The place of systemic enzyme therapy in the complex treatment of patients with chronic prostatitis. Vrachebnoye sosloviye. 2007;5:36–41 (in Russ.).
15. Khryanin A.A., Sturov V.G. Evaluation of the influence of systemic enzyme therapy on immune reactions in genitourinary chlamydia infection. Urologiia. 2020;4:38–41 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.4.36-44.
16. Lorkowski G. Gastrointestinal absorption and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorption of serine and cysteine proteases Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2012;4(1):10–27. PMID: 22461953.
17. Mikhailov I.B., Sternin Yu.I. Selected issues of clinical pharmacology of systemic enzyme therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2012;(1):15–19 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19.
18. Women's health: a guide for primary care physicians. Conolly A., Britton A., eds. Translation from English. Prilepskaya V.N., ed. M.: MEDpress-inform; 2018 (in Russ.).
19. Non-developing pregnancy: Guidelines for MARS (Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists). Radzinsky V.E., Makletsova S.A., Aleev I.A. et al., eds. M.: StatusPraesens; 2021 (in Russ.).
20. Lineva O.I., Shatunova E.P., Kaganova M.A. Pathological and immunological aspects of chronic salpingoophoritis and ways of correction. RMJ. 2006;118:1301 (in Russ.).
21. Shatunova E.P., Lineva O.I., Kaganova M.A. Immune profile and treatment optimization in patients with chronic salpingoophoritis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016;16(6):83–88 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616683-88.
22. Fedorovich O.K., Kovtun N.B. Features of treatment the chronic relapsing forms of bacterial cervicitis for women with premenstrual. RUDN Journal of Medicine. 2012;5:364–371 (in Russ.).
23. FIGO working group on best practice in maternal-fetal medicine, international federation of gynecology and obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. Int J Gynaecol Obstet. 2015;128(1):80–82. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.10.011.
24. Ordiyants I.M., Kogan E.A. Ways to overcome habitual miscarriage. Sanogenesis of the endometrium in the prevention of recurrent miscarriage: the possibilities of systemic enzyme therapy. News bulletin. Radzinsky V.E., ed. M.: StatusPraesens; 2019 (in Russ.).
25. Ordiyants I.M., Kogan E.A., Barabasheva S.S., Molchanova O.K. Possibilities for systemic enzyme therapy in patients with chronic endometritis after missed abortion. Obstetrics and gynecology. 2020;12:186–193 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.12.186-193.
26. Systemic enzyme therapy in the prevention and treatment of postoperative complications: a guide for doctors. Saveliev V.S., ed. M., 2009 (in Russ.).
27. Minaev S.V., Sternin Yu.I. The role of proteolytic enzymes in the resolution of the wound process and the prevention of postoperative complications. Medical Council. 2013;(5–6):66–68 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2013-5-6-66-68.
28. Cheptsov R.O., Protasov A.A., Bubnova N.A. Results of the systemic application of proteolytic enzymes after high amputations of lower extremities. Practical Medicine. 2015;6(91):142–146 (in Russ.).
29. Bubnova N.A. Systemic enzyme therapy in surgical practice: a textbook for physicians. Corresponding member RAMS, Professor Potashov L.V., ed. SPb.: InformMed; 2011 (in Russ.).
30. Repina M.A., Safronova M.M. Systemic enzyme therapy for purulent-inflammatory diseases in gynecology. Clinical guidelines. SPb.: Taktik-Studio; 2014 (in Russ.).
31. Burlev V.A., Dubinskaya E.D., Gasparov A.S. Peritoneal adhesions: from pathogenesis to prevention. Problemy reproduktivnoy. 2009;3:36–44 (in Russ.).
32. El Sharafi Mohamed Oda, Belskikh O.L., Mikhailova M.D., Vorotneva O.M. Restoration of reproductive function in women who underwent reconstructive plastic surgery on the fallopian tubes. Fundamental'nyye issledovaniya. 2015;1(1):194–198 (in Russ.).
33. Belskikh O.L., Korotkikh I.N. Adhesive process in women after reconstructive and plastic surgery of the fallopian tubes and its treatment using systemic enzyme therapy. Obstetrics and gynecology. 2019;12:184–187 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.12.184-186.
34. Kokhno N.I., Gorshkova O.V., Molodtsova L.Yu. Efficiency of systemic enzyme therapy in the combination treatment of pelvic inflammatory diseases in women. Obstetrics and gynecology. 2022;12:159–164 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.294.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Хрянин Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0001-9248-8303.

Ших Евгения Валерьевна — д.м.н., директор Института профессионального образования, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-6589-7654.

Карахалис Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-1040-6736.

Ордянец Ирина Михайловна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0001-5882-9995.

Коган Евгения Алтаровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии им. академика А.И. Струкова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-1107-3753.

Якимова Анна Валентиновна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52.

Коротких Ирина Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; ORCID iD 0000-0001-6525-5934.

Кохно Нелли Идрисовна — к.м.н., доцент, ООО «Центр репродукции и генетики»; 105043, Россия, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 12.

Контактная информация: Доброхотова Юлия Эдуардовна, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.03.2023.

Поступила после рецензирования 29.03.2023.

Принята в печать 21.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Aleksey A. Khryanin — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9248-8303.

Evgeniya V. Shikh — Dr. Sc. (Med.), Director of the Institute of Professional Education, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6589-7654.

Lyudmila Yu. Karakhalis — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1040-6736.

Irina M. Ordiyants — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Course, Medical Institute, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5882-9995.

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Academician A.I. Strukov Department of Pathological Anatomy of the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1107-3753.

Anna V. Yakimova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation.

Irina N. Korotkikh — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6525-5934.

Nelly I. Kokhno — C. Sc. (Med.), LLC "Center of Reproduction and Genetics", 12, 3rd Parkovaya str., Moscow, 105043, Russian Federation.

Contact information: Yuliya E. Dobrokhotova, e-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 05.03.2023.

Revised 29.03.2023.

Accepted 21.04.2023.