

Клинические и генетические параллели дисплазии соединительной ткани, пролапса гениталий и синдрома гипермобильности суставов

А.Г.Ящук, И.И.Мусин, И.Б.Фаткуллина, В.Б.Трубин, С.Ю.Муслимова, И.Р.Рахматуллина

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

Цель. Изучить распространенность костно-суставных признаков дисплазии соединительной ткани у женщин с десценцией тазового дна (ДТД) и сверхподвижностью (гипермобильностью) суставов.

Пациенты и методы. Обследованы 116 женщин с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), пролапсом гениталий (ПГ) и синдромом гипермобильности суставов (СГС) (они вошли в основную группу). Контрольную группу составили 140 женщин без ДСТ. Всем женщинам обеих групп проводились: гинекологическое обследование, оценка ПГ, степени выраженности дисплазии, анализ ДСТ у близких родственников первой линии родства, молекулярно-генетический анализ, измерение уровня магния в сыворотке и суточной экскреции оксипролина.

Результаты. СГС был выявлен у 37 больных (31,8%) с ПГ, из них у 10 (24,4%) имелась выраженная степень ДСТ. Кифосколиоз был выявлен у 48 пациенток (41,3% случаев), из них в 25 случаях (21,5%) была тяжелая степень ДСТ. Также в основной группе у 14 родственников пациенток с умеренной и слабой степенью ДСТ преобладало полное выпадение матки, из них у 13 – тяжелая степень ДСТ. Спланхноптоз был отмечен у 3 близких родственников (2,5%), а из них у 2 – с тяжелой степенью ДСТ. Риск грыжеобразования у родственников первой линии определен у 12 женщин (10,3%) с ПГ.

Заключение. Установлена прямая корреляция степени выраженности ДСТ и уровня экскреции оксипролина. При анализе уровня магния в сыворотке у больных с разной степенью выраженности ДСТ мы не нашли достоверных различий. Таким образом, ПГ и СГС можно рассматривать в качестве системного заболевания соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, пролапс органов малого таза, синдром гипермобильности сустава

Для цитирования: Ящук А.Г., Мусин И.И., Фаткуллина И.Б., Трубин В.Б., Муслимова С.Ю., Рахматуллина И.Р. Клинические и генетические параллели дисплазии соединительной ткани, пролапса гениталий и синдрома гипермобильности суставов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(4): 31–35. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35

Clinical and genetic parallels between connective tissue disease, genital prolapse and joint hypermobility syndrome

A.G.Yashchuk, I.I.Musin, I.B.Fatkullina, V.B.Trubin, S.Yu.Muslimova, I.R.Rakhmatullina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

The objective. To study the prevalence of the bone-and-joint signs of connective tissue disease in women with pelvic floor descent (PFD) and supermobility (hypermobility) of the joints.

Patients and methods. The examination included 116 women with connective tissue disease (CTD), genital prolapse (GP) and joint hypermobility syndrome (JHS) (they were included in the study group). The control group comprised 140 women without CTD. All women of both groups underwent: gynaecological examination, assessment of GP, severity of dysplasia, analysis of CTD in first-degree relatives, molecular-genetic analysis, measurement of serum magnesium levels and 24-hour hydroxyproline excretion.

Results. JHS was found in 37 patients (31.8%) with GP, of them 10 (24.4%) had marked CTD. Kyphoscoliosis was found in 48 patients (41.3% of cases), of them 25 cases (21.5%) had severe CTD. Also, in the study group complete uterine prolapse prevailed in 14 relatives of patients with moderate and mild CTD, of them 13 had severe CTD. Splanchnoptosis was noted in 3 close relatives (2.5%), and of them in 2 – with severe CTD. A risk for hernia formation in first-degree relatives was determined in 12 women (10.3%) with GP.

Conclusion. A direct correlation has been found between the severity of CTD and hydroxyproline excretion levels. Analysing serum magnesium levels in patients with varied severity of CTD, we have not found significant differences. Therefore, GP and JHS can be regarded as a systemic disease of connective tissue.

Key words: connective tissue disease, pelvic organ prolapse, joint hypermobility syndrome

For citation: Yashchuk A.G., Musin I.I., Fatkullina I.B., Trubin V.B., Muslimova S.Yu., Rakhmatullina I.R. Clinical and genetic parallels between connective tissue disease, genital prolapse and joint hypermobility syndrome. Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018; 17(4): 31–35. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35

Для корреспонденции:

Мусин Ильнур Ирекович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон: (347) 264-9650

E-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Статья поступила 28.05.2018, принята к печати 17.09.2018 г.

For correspondence:

Ilnur I. Musin, MD, PhD, associate professor at the department of obstetrics and gynaecology No 2, Bashkir State Medical University

Address: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation

Phone: (347) 264-9650

E-mail: ilnur-musin@yandex.ru

The article was received 28.05.2018, accepted for publication 17.09.2018

3 а последние десятилетия описано множество различных наследственных заболеваний соединительной ткани. Эти заболевания (синдромы) затрагивают соединительную ткань различных систем, включая сердце, кровеносные сосуды, кожу, суставы, кости и органы малого таза [1]. Хроническая боль является распространенной жалобой пациентов с гипермобильностью суставов [2]. Этот синдром является многофакторным заболеванием. В его основе лежат изменения фибриллогенеза и внеклеточного матрикса, что хоть и является генетически детерминированным процессом, но до сих пор не выявлены конкретные генетические маркеры [2, 3]. Не найдены общие генетические маркеры для синдромов гипермобильности суставов и Элерса–Данлоса, имеющих значительное сходство в клинических проявлениях [3, 4].

Коллаген, входящий в состав фасции тазового дна, играет значительную роль в патогенезе десценции тазового дна (ДТД) и мочевого инконтиненции [5]. Ген *Col1A1*, расположенный на 17 q21.3-22 хромосоме, имеет возможность для замены основания Т (тимин) на G (гуанин). Это приводит к появлению *Col1A1*s* аллеля. Его функциональная активность составляет не более 16% по сравнению с *Col1A1*S* [6, 7].

К сожалению, проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у пациентов с десценцией тазового дна недооцениваются, не корректируются и часто приводят к необратимым последствиям, в том числе и к инвалидности [3].

Цель: изучить распространенность костно-суставных признаков ДСТ у женщин с ДТД и сверхподвижностью (гипермобильностью) суставов (СГС).

Задачи:

- 1) Выявить у пациентов с ДТД клинические проявления сверхподвижности (гипермобильности) суставов.
- 2) Изучить в популяции частоту генотипов и аллелей *Spl* генетического полиморфизма *Col1A1* и *FokI* генного полиморфизма *VDR*.
- 3) Выявить диагностическую ценность определения суточного выделения оксипролина и сывороточного магния у пациентов с ДТД и СГС на фоне ДСТ.

Пациенты и методы

Перспективно обследованы 116 женщин на базах БГМУ с ДСТ, ДТД различной степени выраженности и СГС.

Контрольную группу составили 140 женщин без клинических признаков системного заболевания соединительной ткани. Средний возраст в обеих группах составил 51,25 ± 12,03 лет.

Методы диагностики включали: мониторинг жалоб и анамнеза, физикальное (выявление сверхподвижности суставов) и гинекологическое обследование, оценка степени тяжести соединительнотканной дисплазии, генетическое исследование и оценка тяжести соединительнотканной дисплазии у родственников первой степени родства. Для определения степени пролапса тазовых органов использовалась классификация POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification system).

Мы использовали классификацию Бейтона для оценки СГС, включающую несколько диагностических критериев.

Для определения генетического полиморфизма *Col1A1*, рецептора витамина D (*VDR*), рецептора эстрогенов проводился рестрикционный анализ. Определение уровня магния в сыворотке крови производили колориметрическим фотометрическим тестом. Определение суточного выделения оксипролина проводили по методике Bergman et Loxley [8].

Анализ результатов обработан с помощью статистического метода прикладных программ Statistica Version 6.0 и Genepop Version 1.2.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных с ДТД была выявлена ДСТ. Согласно классификации Т.Ю.Смолевой и С.Н.Буяновой, легкая степень ДСТ наблюдалась у 25 женщин (21,5%); средняя степень ДСТ – у 31 (26,7%); тяжелая степень ДСТ – у 60 (51,7%) [9].

У пациенток основной группы также имелись весьма разнообразные клинические проявления ДСТ в виде патологии суставов (артриты), изменения осанки (сколиоз и кифоз).

Нестабильность капсульно-связочного аппарата в виде полного смещения суставных поверхностей костей в анамнезе имели 60 женщин (51,7%) с ДТД. Полное смещение суставных концов костей одного сустава в анамнезе было у 10 женщин (8,6%), двух суставов или одного сустава регулярно, как минимум дважды в год – у 5 (4,3%), повторное смещение суставных поверхностей костей одного или более суставов – у 25 (21,5%). Больные с повторным смещением суставных поверхностей костей имели среднюю и тяжелую степень ДСТ.

Сверхподвижность (гипермобильность) суставов отмечена у 37 женщин (31,8%) с ДТД, при этом у 10 (24,4%) из них была выявлена тяжелая степень ДСТ.

Кифосколиоз, сколиоз, лордоз наблюдались у 48 пациенток (41,3%) с несостоятельностью мышц тазового дна, а у 25 (21,5%) из них – тяжелая степень ДСТ.

Изменение формы стопы в виде плоскостопия у пациенток с ДТД было выявлено в 68 случаях (58,6%) в основной группе, в контрольной – в 29 (25%). В группе больных с выраженной формой ДСТ плоскостопие выявлено у 37 (31,8%). В группах женщин с умеренной и маловыраженной формой ДСТ преобладало POP-Q IV – 14 (12%) случаев, а POP-Q III имелось у 3 женщин (2,5%). В исследуемой группе первичные грыжи в анамнезе имели 46 (39,6%) женщин, в отличие от контрольной группы ($p = 0,031$).

Опущение желудка (гастроптоз) в анамнезе отметили 8 пациенток (6,8%). Висцероптоз у пациенток с ДТД достоверно коррелирует со степенью выраженности ДСТ ($p < 0,05$), в отличие от контрольной группы.

Выявлена нестабильность капсульно-связочного аппарата в виде полного смещения суставных поверхностей костей у родственниц женщин основной группы в 8 случаях (6,8%), из них у 6 отмечена выраженная форма ДСТ. Варикозное расширение вен выявлено у 22 родственниц (18,9%), 13 из них – близкие родственники с тяжелой формой ДСТ. Висцероптоз был выявлен у 3 (2,5%) родственниц, у 2 из них имелась тяжелая форма ДСТ. Склонность к грыжеобра-

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов *Spl*-полиморфизма гена *Col1A1*
 Table 1. Distribution of allele and genotype frequency of the *Spl* polymorphism of the *Col1A1* gene

<i>Col1A1</i>	n, абс. / n, abs.	Аллели / Alleles						Генотипы / Genotypes			
		s		S		SS		Ss		ss	
		n, абс.	p	n, абс.	p	n, абс.	p	n, абс.	p	n, абс.	p
Контрольная выборка / Control sample	140	23	0,082	257	0,918	117	0,836	23	0,164	0	0
Больные ПГ в целом / Patients with GP in general	116	33	0,142	119	0,858	87	0,75	25	0,216	4	0,034

n – число хромосом; *p* – частота встречаемости / *n* – chromosome number; *p* – incidence rate.

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов *FokI*-полиморфизма гена *VDR*
 Table 2. Distribution of allele and genotype frequency of the *FokI* polymorphism of the *VDR* gene

VDR	n, абс. / n, abs.	Аллели / Alleles				Генотипы / Genotypes					
		F		f		FF		Ff		ff	
		n, абс.	p	n, абс.	p	n, абс.	p	n, абс.	p	n, абс.	p
Контрольная выборка / Control sample	140	131	0,479	149	0,532	23	0,164	85	0,607	32	0,226
Больные ПГ в целом / Patients with GP in general	116	106	0,467	126	0,543	16	0,138	74	0,638	26	0,224

n – число хромосом; *p* – частота встречаемости / *n* – chromosome number; *p* – incidence rate.

зованию у родственников первой линии прослеживалась у 12 (10,3%) женщин с несостоятельностью мышц тазового дна. У пациенток с ДТД и СГС был выявлен высокий уровень выделения оксипролина по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,01$). Уровень экскреции оксипролина при легкой степени ДСТ составил $28,6 \pm 2,3$ мг/сут, а это достоверно ниже по сравнению с его уровнем у пациенток, имеющих тяжелую форму ДСТ – $41,0 \pm 3,2$ мг/сут ($p = 0,021$). Нами была отмечена прямая корреляционная связь между степенью выраженности ДСТ и уровнем экскреции оксипролина ($p = 0,014$).

У исследуемых нами пациенток с ДТД и СГС уровень сывороточного магния составил $1,8 \pm 0,0$ ммоль/л и был ниже, чем в основной группе, где уровень его составил $2,0 \pm 0,0$ ммоль/л.

Проведено изучение замены основания полиморфного варианта G→T гена *Col1A1* в сайте узнавания транскрипционного фактора Sp1 у больных с ДТД и СГС и контрольной группы. Гомозиготы SS (оба аллеля) не имеют сайта рестрикции, т.к. не разрезаются данной рестриктазой. А гетерозиготы Ss в только одном аллеле имеют сайт рестрикции. У гомозигот ss оба аллеля имеют такой сайт. Результаты представлены в табл. 1.

Исследование полиморфизма *Spl* гена *Col1A1* достоверно не подтвердило различий между группами. У больных с ДТД генотип «ss» был выявлен с частотой 0,034. Мы не обнаружили достоверных различий в распределении частот генотипов ($p > 0,05$).

Мы проанализировали полиморфизм *FokI* гена *VDR* для выявления возможной корреляционной связи с пролапсом гениталий (ПГ) и синдромом гипермобильности суставов. *FokI* полиморфизм во втором экзоне гена *VDR* происходит в результате замены аминокислот тимина на цитозин (ATG→ACG) в первом сайте инициации трансляции, которая приводит к синтезу белка с укорочением на три аминокислоты. Длинный вариант аллеля обозначается VDR*f. Короткий вариант аллеля рецептора представлен в табл. 2. Мы достоверно не обнаружили различий в распределении частот аллелей и генотипов между больными с ДТД и здоровыми женщинами ($p > 0,05$). В основной группе частота аллелей равнялась 0,621, в контрольной – 0,672 с преоб-

ладанием аллеля VDR*f. У женщин основной группы преобладал генотип VDR*Ff, а в контрольной группе – генотип VDR*F/f.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка, 32 лет, клинический диагноз: «Несостоятельность мышц тазового дна POP-Q IV». Мать пациентки страдала ДСТ: варикозная болезнь, пупочная грыжа. Из перенесенных заболеваний отмечены перелом правой голени, привычный вывих плеча, хронический обструктивный бронхит, варикозная болезнь нижних конечностей, острый аппендицит. Менструальная функция не нарушена.

Проведенное обследование выявило: астеническое телосложение, повышенная кровоточивость, склонность к образованию спонтанных гематом, выраженная (тяжелая) степень ДСТ по шкале Т.Ю.Смольновой и С.Н.Буяновой. Суточная экскреция оксипролина составила 69 мг/сут.

Три года назад у пациентки произошли срочные роды без осложнений. Родился живой доношенный ребенок с массой 2360 г, длиной 51 см. Через 5 мес после родов у больной было диагностировано POP-Q II степени. Еще через год ей была произведена пластика стенок влагалища. Спустя 2 года произошел рецидив – POP-Q IV степени. Женщине



Рисунок. Рентгенограмма костей таза женщины. Слева двусторонний коксартроз 2–3-й степени, справа – 3-й степени.

Figure. X-ray image of female pelvic bones. On the left – bilateral coxarthrosis grade 2–3, on the right – grade 3.

была проведена операция сакроутеропексия с использованием сетчатого имплантата с фиксацией к надкостнице крестца. Через пять лет после операции она обратилась по поводу болей в области бедра. При рентгенографии у нее был выявлен двусторонний коксартроз (рисунок).

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой вероятности развития деформация суставов на этапе отсутствия проявления клинических признаков коксартроза.

Для определения риска развития ДТД многие авторы используют СГС в качестве клинического маркера. В ходе наших исследований выявлено достоверное увеличение оксипролина в суточной моче у пациенток с наследственной ДСТ. Также выявлено, что концентрация оксипролина достоверно коррелирует со степенью тяжести дисплазии. Это позволяет рекомендовать его исследование в качестве клинического маркера ДСТ и для оценки степени его тяжести. При анализе уровня сывороточного магния у больных с разной формой выраженности ДСТ нами не выявлено достоверных отличий. В том числе анализ распределения частот аллелей и генотипов FokI генетического полиморфизма VDR между больными с ДТД и контрольной группой выявил специфичные аллели и генотипы при риске развития пролапса.

Заключение

При анализе клинических данных ДСТ и молекулярно-генетических маркеров нами получены доказательства их взаимосвязи и подтверждена роль генетических факторов в развитии данной патологии. Это дает возможность рассматривать ДТД и СГС в качестве системного заболевания соединительной ткани.

Литература

1. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Nov;6(6):582-94.
2. Syx D, De Wandele I, Rombaut L, Malfait F. Hypermobility, the Ehlers-Danlos syndromes and chronic pain. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):116-22.
3. Gazit Y, Jacob G, Grahame R. Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J.* 2016 Oct 31;7(4). DOI: 10.5041/RMMJ.10261
4. Perumal RK, Perumal S, Thangam R, Gopinath A, Ramadass SK, Madhan B, et al. Collagen-fucoidan blend film with the potential to induce fibroblast proliferation for regenerative applications. *Int J Biol Macromol.* 2018 Jan;106:1032-40. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.111. Epub 2017 Aug 23.
5. Павлов ВН, Ящук АГ, Казихинов АА, Мусин ИИ, Зайнуллина РМ, Кулавский ВА и др. Структурно-морфологические изменения соединительной ткани слизистой оболочки влагалища и кожи промежности у женщин со стрессовой формой недержания мочи. *Урология.* 2017;5:15-20.
6. Ertugay OC, Ata P, Kalaycik Ertugay C, Kaya KS, Tatlipinar A, Kulekci S. Association of COL1A1 polymorphism in Turkish patients with otosclerosis. *Am J Otolaryngol.* 2013 Sep-Oct;34(5):403-6. DOI: 10.1016/j.amjoto.2013.02.001. Epub 2013 Apr 17.
7. Yang Q, Xu H, Luo J, Zhang Q, Xie B, Yi S, et al. A novel variant of osteogenesis-imperfecta type IV and low serum phosphorus level caused by a Val94Asp mutation

in COL1A1. *Mol Med Rep.* 2018 Mar;17(3):4433-9. DOI: 10.3892/mmr.2018.8436. Epub 2018 Jan 16.

8. Ящук АГ. Генетические аспекты развития пролапса гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2008;8(4):31-7.
9. Буянова СН, Смольнова ТЮ, Иоселиани МН, Куликов ВФ. К патогенезу опущения и выпадения внутренних половых органов. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.* 1998;1:77-9.

References

1. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Nov;6(6):582-94.
2. Syx D, De Wandele I, Rombaut L, Malfait F. Hypermobility, the Ehlers-Danlos syndromes and chronic pain. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):116-22.
3. Gazit Y, Jacob G, Grahame R. Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J.* 2016 Oct 31;7(4). DOI: 10.5041/RMMJ.10261
4. Perumal RK, Perumal S, Thangam R, Gopinath A, Ramadass SK, Madhan B, et al. Collagen-fucoidan blend film with the potential to induce fibroblast proliferation for regenerative applications. *Int J Biol Macromol.* 2018 Jan;106:1032-40. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.111. Epub 2017 Aug 23.
5. Pavlov VN, Yashchuk AG, Kazikhinurov AA, Musin II, Zauinullina RM, Kulavskii VA, et al. Structural-morphological changes of the connective tissue of the vaginal mucosa and perineal skin in women with stress urinary incontinence. *Urology.* 2017;5:15-20. (In Russian).
6. Ertugay OC, Ata P, Kalaycik Ertugay C, Kaya KS, Tatlipinar A, Kulekci S. Association of COL1A1 polymorphism in Turkish patients with otosclerosis. *Am J Otolaryngol.* 2013 Sep-Oct;34(5):403-6. DOI: 10.1016/j.amjoto.2013.02.001. Epub 2013 Apr 17.
7. Yang Q, Xu H, Luo J, Zhang Q, Xie B, Yi S, et al. A novel variant of osteogenesis-imperfecta type IV and low serum phosphorus level caused by a Val94Asp mutation in COL1A1. *Mol Med Rep.* 2018 Mar;17(3):4433-9. DOI: 10.3892/mmr.2018.8436. Epub 2018 Jan 16.
8. Yashchuk AG. Development of genital prolapse: Genetic aspects. *Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist.* 2008;8(4):31-7. (In Russian).
9. Buyanova SN, Smol'nova TYu, Ioseliani MN, Kulikov VF. K patogenezu opushcheniya i vypadeniya vnutrennikh polovoykh organov. *Vestnik Rossiiskoi assotsiatsii akusherov-ginekologov.* 1998;1:77-9. (In Russian).

Информация о соавторах:

Ящук Альфия Галимовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 264-9650
E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Фаткуллина Ирина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 Башкирского государственного медицинского университета, заместитель главного врача по лечебной работе родильного дома № 3 г. Уфа
Адрес: 450032, Уфа, ул. Кольцевая, 131
Телефон: (347) 264-6961
E-mail: fib1971@mail.ru

Трубин Владимир Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 264-9650
E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Муслимова Софья Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 264-9650
E-mail: sjmus1956@yandex.ru

Рахматуллина Ирина Робинзоновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО, проректор по научной и инновационной работе Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 237-4358
E-mail: PRFG@mail.ru

Information about co-authors:

Alfiya G. Yashchuk, MD, PhD, DSc, professor at the department of obstetrics and gynaecology No 2, Bashkir State Medical University
Address: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation
Phone: (347) 264-9650
E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Irina B. Fatkullina, MD, PhD, DSc, professor at the department of obstetrics and gynaecology No 2, Bashkir State Medical University, deputy chief physician for medicine of the Ufa Maternity Clinic No 3
Адрес: 131 Kol'tsevaya str., Ufa, 450032, Russian Federation
Phone: (347) 264-6961
E-mail: fib1971@mail.ru

Vladimir B. Trubin, MD, PhD, DSc, professor at the department of obstetrics and gynaecology No 2, Bashkir State Medical University
Address: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation
Phone: (347) 264-9650
E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Sofia Yu. Muslimova, MD, PhD, DSc, associate professor at the department of obstetrics and gynaecology No 2, Bashkir State Medical University
Address: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation
Phone: (347) 264-9650
E-mail: sjmus1956@yandex.ru

Irina R. Rakhmatullina, MD, PhD, DSc, professor at the department of oncology with the course of oncology and pathological anatomy, pro-rector for science and innovation of the Bashkir State Medical University
Address: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation
Phone: (347) 237-4358
E-mail: PRFG@mail.ru

Не для тиражирования