



### Выводы

Нерубрифицированный ЗКД (хронологическая регистрация симптомов, отсутствие рубрик основного заболевания и смертельного осложнения, точной датировки оперативных вмешательств и важнейших составляющих лечебных и реанимационных мероприятий) объективно отражает дефекты диагностики первона-

чальной причины случаев материнских смертей и ошибочную лечебную тактику.

Детальный клинический анализ причин материнских смертей, сопоставление ЗКД и ПАД уточняет фактический нозологический профиль материнской смертности, интенсивные показатели и определяет резервы её дальнейшего снижения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Причины и технология анализа репродуктивных потерь / Г.М. Бурдули, О.Г. Фролова. – М.: Триада-Х, 2008. – 128с.
2. Милованов А.П. Анализ причин материнской смертности / Руководство для врачей / Под редакцией профессора А.П. Милованова. – М.: МДВ, 2008. – 228с.
3. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Автандилов Г.Г. Формулировка и сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов / Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Автандилов Г.Г. // Методические рекомендации. – М, 2008 г.- 45с.
4. Фролова О.Г. Региональные аспекты материнской смертности в Российской Федерации (2010) / Фролова О.Г., Гусева Е.В., Шувалова М.П., Долгушина Н.В. / Методическое письмо. – М., 2011. – 32с.
5. Лебеденко Е.Ю. Пути снижения акушерских потерь / Лебеденко Е.Ю., Милованов А.П., Михельсон А.Ф. // Журнал акуш. и гин. – 2012. - №4-1. – С. 74-78.
6. Лебеденко Е.Ю. Экономические аспекты материнских потерь в Ростовской области // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2008. - №5. –С. 75-84.

ПОСТУПИЛА 29.05.2013

УДК 615.211:617-089.5

О.А. Махарин, Ю.С. Макляков, В.М. Женило

## ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА М-ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА НА ТЕЧЕНИЕ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии и клинической фармакологии*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: olegmaharin@yandex.ru*

Цель: изучение влияния полиморфизма  $\mu$ -опиоидного рецептора на течение тотальной внутривенной анестезии.

Материалы и методы: в исследование вошло 100 пациенток, которым выполнялись различные гинекологические операции с вхождением в брюшную полость. Интраоперационно у всех пациенток оценивали изменение биспектрального индекса, артериального давления, сатурации кислорода. Анализировали частоту полиморфизма гена  $\mu$ -опиоидного рецептора — OPRM1 (A118G).

Результаты: установлено, что у носительниц полиморфного генотипа изучаемого гена отмечался повышенный расход наркотических анальгетиков во время операции, позже выполнялась экстубация, чаще регистрировались послеоперационные осложнения (тошнота и рвота) и отмечался более высокий балл по визуально-аналоговой шкале в раннем послеоперационном периоде.

Заключение: носительницы полиморфного генотипа  $\mu$ -опиоидного рецептора A118G, как гетерозиготные, так и гомозиготные, нуждаются в больших дозах наркотических анальгетиков во время операции и в более тщательном наблюдении в раннем послеоперационном периоде из-за возможных осложнений.

*Ключевые слова:* анестезия, полиморфизм,  $\mu$ -опиоидный рецептор.



O.A. Maharin, Y.S. Maklyakov, V.M. Genilo

# RESEARCH OF INFLUENCE OF POLYMORPHISM M-OPIOID RECEPTOR GENE ON THE TOTAL INTRAVENOUS ANAESTHESIA

Rostov State Medical University,  
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: olegmaharin@yandex.ru

**Purpose:** To study the influence of polymorphism  $\mu$ -opioid receptor for the total intravenous anesthesia.

**Materials and methods:** The study included 100 patients, which were performed by various gynecological operations with the entry into the abdominal cavity. Intraoperative in all patients evaluated the change bispectral index, blood pressure, oxygen saturation. Analyzed the frequency of the polymorphism of gene  $\mu$ -opioid receptor OPRM1 (A118G).

**Results:** We found that the carriers of polymorphic genotype of the study of the gene was observed increased consumption of narcotic analgesics during the operation, later performed extubation, often recorded postoperative complications (nausea and vomiting) and there was a higher score on the visual-analogue scale in the early postoperative period.

**Summary:** The carriers of polymorphic genotype of  $\mu$ -opioid receptor A118G, as heterozygous and homozygous are need of higher doses of narcotic analgesics during surgery and the more careful observation in the early postoperative period because of the possible complications.

**Key words:** anaesthesia, polymorphism,  $\mu$ -opioid receptor.

## Введение

Исследования влияния генетических факторов на возникновение, течение и терапию различных заболеваний посвящено множество работ [1-4]. Сложность изучения данного вопроса в анестезиологической практике заключается в том, что, помимо генетических факторов, на фармакодинамику и фармакокинетику средств для общей анестезии влияют также возраст, функциональное состояние печени, почек, сердечно-сосудистой системы, объем распределения анестетиков, перекрестный метаболизм средств для анестезии сразу несколькими ферментами и т.д. [5]. В настоящее время установлено, что большинство фармакогенетических вариаций обусловлены так называемыми однонуклеотидными полиморфизмами. Однонуклеотидный полиморфизм (англ. Single-nucleotide polymorphism — SNP) — это разница в последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С). Касательно опиоидных рецепторов было показано, что у носителей изоформы опиоидного рецептора OPRM1 существенно снижена эффективность наркотических анальгетиков [6]. Ряд исследователей показали, что у носителей полиморфного варианта гена OPRM1 A118G снижается ответ на введение фентанила и альфентанила и такие пациентки нуждаются в больших дозах наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде [7]. Кроме того, у носительниц полиморфных аллелей данного гена в раннем послеоперационном периоде чаще отмечались побочные эффекты (тошнота, рвота), связанные с введением наркотических анальгетиков [8-9]. Однако другие авторы не выявили каких-либо статистически достоверных разли-

чий в расходе наркотических анальгетиков среди носительниц OPRM1 [10].

Цель исследования - изучение влияния полиморфизма A118G  $\mu$ -опиоидного рецептора на течение тотальной внутривенной анестезии.

## Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом РостГМУ (протокол № 20112 от 20.12.2012 г).

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови пациенток, вошедших в исследование (всего 100 человек).

Схема анестезиологического пособия была одинаковой во всех группах и включала преднаркозную подготовку, которая подразумевала назначение диазепама в дозе 10 мг в/м на ночь накануне операции. При поступлении пациенток в операционную им вводили внутривенно атропин в дозе 0,5 мг, сибазон 10 мг, промедол 20 мг и кетамин в дозе 0,4-0,5 мг/кг. Индукцию проводили внутривенным ступенчатым введением пропофола по 10 мг каждые 5 секунд до тех пор, пока уровень BIS-индекса не опускался до уровня менее 60. Интубацию трахеи производили через 3-5 минут после введения сукцинилхолина в дозе 1,5-2 мг/кг, при значениях BIS-индекса в пределах от 45 до 55. ИВЛ проводилась смесью воздуха и кислорода в соотношении 2:1 в режиме умеренной гипервентиляции с дыхательным объемом 6-7 мл/кг. За 2 минуты до начала операции вводили фентанил в дозе  $0,005 \pm 0,0007$  мг/кг. Миорелаксация поддерживалась введением пипекурония в дозе 0,06-0,07 мг/кг. Медикаментозный сон поддержи-



вался микроструйным введением пропофола в дозе 100-150 нг/кг/мин и микроструйным введением кетамина в дозе 0,2 мг/кг/час. Анальгезия поддерживалась струйным введением фентанила в дозе  $0,003 \pm 0,00045$  мг/кг при увеличении ЧСС более чем на 20%.

Изучение биоэлектрической активности головного мозга проводили путем анализа изменений значений би-спектрального индекса (монитор «Митар-01-Р»). Параллельно с этим монитировали АД (неинвазивный метод), ЭКГ, сатурацию кислорода.

Все изучаемые показатели регистрировались на следующих этапах исследования:

- при поступлении пациентки в операционную (данные показатели принимались за исходные);
- после введения индукционной дозы и оротрахеальной интубации, но до кожного разреза;
- во время лапаротомии (на этапе наиболее выраженного соматического компонента боли);
- на этапе экстирпации, ампутации матки, энуклеации узла (на этапе наиболее выраженного висцерального компонента боли);
- в раннем послеоперационном периоде, после выхода пациентки из наркоза.

Исследование полиморфизма A118G гена  $\mu$ -опиоидного рецептора OPRM1 проводилось методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции. Анализ основан на одновременном проведении двух реакций амплификации с двумя парами аллельспецифичных праймеров — прямым (CAGAAGAGTGTCCAGTGAAGA) и обратным (TACCTCCCTCTTTCATCCTC). Праймеры были расположены в фланкирующей последовательности интрона. OPRM1 экзона 1 (номер генома NC000006 последовательность нуклеотидов 154402000-2800). Данный анализ позволяет выявлять как гетерозиготное, так

и гомозиготное носительство. Все пациентки, вошедшие в исследование по результатам гено-типирования, были распределены на три группы. В первую (контрольную) группу вошло 66 женщин с нормальным генотипом  $\mu$ -опиоидного рецептора AA, во вторую группу вошло 24 гетерозиготных носительницы  $\mu$ -опиоидного рецептора AG, в третью группу вошло 10 пациенток с гомозиготным генотипом  $\mu$ -опиоидного рецептора GG.

Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью пакета программ Microsoft Excel XP, SPSS 17,0 с применением однофакторного дисперсионного анализа и критерия Фишера. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены результаты сопоставления расхода средств для тотальной внутривенной анестезии в зависимости от генотипа пациентов. Как видно из представленных результатов, у носительниц генотипа AG и GG  $\mu$ -опиоидного рецептора отмечался больший расход наркотического анальгетика (фентанила) по сравнению с носительницами генотипа AA. Так, по сравнению с первой группой, за первый час операции расход фентанила был выше на  $21,32 \pm 0,89\%$  ( $p \leq 0,01$ ) во второй группе и на  $78,54 \pm 3,62\%$  ( $p \leq 0,01$ ) у пациенток, вошедших в третью группу. Суммарный расход фентанила был выше у носительниц генотипа AG на  $23,73 \pm 1,37\%$  ( $p \leq 0,01$ ) и на  $69,49 \pm 2,32\%$  ( $p \leq 0,01$ ) у носительниц генотипа GG гена OPRM1 в сравнении с носительницами нормального генотипа AA. У носительниц генотипа GG  $\mu$ -опиоидного рецептора также отмечался более высокий суммарный расход дроперидола в сравнении с носительницами генотипа AA на  $42,15 \pm 2,36\%$  ( $p \leq 0,01$ ).

Таблица 1.

### Межгрупповое сопоставление расхода средств для анестезии

Препарат	Индукционная доза, мг/кг			За первый час операции, мг/кг			Суммарная доза, мг/кг		
	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)
1. Пропофол	$3,18 \pm 0,16$	$3,21 \pm 0,16$	$3,33 \pm 0,18$	$4,06 \pm 0,19$	$4,19 \pm 0,21$	$4,26 \pm 0,24$	$4,21 \pm 0,18$	$4,66 \pm 0,18$	$4,78 \pm 0,22$
2. Кетамин	$0,42 \pm 0,014$	$0,39 \pm 0,012$	$0,41 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,017$	$0,83 \pm 0,014$	$0,83 \pm 0,04$	$1,21 \pm 0,014$	$1,24 \pm 0,018$	$1,32 \pm 0,016$
3. Фентанил	$0,0029 \pm 0,0004$	$0,003 \pm 0,0003$	$0,003 \pm 0,0002$	$0,0045 \pm 0,0003$	$0,0054 \pm 0,0004^*$	$0,0081 \pm 0,0008^*$	$0,0059 \pm 0,0006$	$0,0073 \pm 0,0007^*$	$0,01 \pm 0,0015^*$
4. Пипекуроний	$0,04 \pm 0,003$	$0,041 \pm 0,004$	$0,046 \pm 0,002$	$0,059 \pm 0,004$	$0,06 \pm 0,008$	$0,073 \pm 0,004$	$0,073 \pm 0,007$	$0,076 \pm 0,008$	$0,89 \pm 0,005$
5. Дроперидол	$0,05 \pm 0,006$	$0,072 \pm 0,011$	$0,058 \pm 0,006$	$0,24 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,014$	$0,34 \pm 0,019^{**}$	$0,31 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,09^*$

\*- $p < 0,01$  при сравнении с носительницами генотипа AA  $\mu$ -опиоидного рецептора (ANOVA)

\*\*- $p < 0,05$  при сравнении с носительницами генотипа AA  $\mu$ -опиоидного рецептора (ANOVA)



Таблица 2.

Межгрупповой анализ показателей биспектрального индекса у носительниц различных аллелей  $\mu$ -опиоидного рецептора

Показатели BIS-индекс	Фон	Интубация	Кожный разрез	Травматич- ный этап	Пробуждение
Носительницы генотипа AA рецептора (n=66)	93,94±0,2	51,6±0,36	47,1±0,36	53,15±0,34	82,31±0,43
Носительницы генотипа AG (n=24)	94,21±0,34	53,1±0,6	53,79±0,61*	52,54±0,58	80,46±0,73
Носительницы генотипа GG(n=10)	94,63±0,58	55±1,1*	57,63±1,05*	55,63±1,01	74,63±1,3*

\*-p<0,01 при сравнении с носительницами генотипа AA  $\mu$ -опиоидного рецептора (ANOVA)

При сравнении гемодинамики установлены следующие закономерности. У носительниц генотипа AA  $\mu$ -опиоидного рецептора на этапе вводного наркоза отмечалось повышение ЧСС на 8,32±0,09% и САД на 5,73±0,08%. У носительниц генотипа AG  $\mu$ -опиоидного рецептора показатели ЧСС на втором этапе были выше исходных на 11,94±0,11%, а САД на 11,95±0,18%. Аналогичная ситуация наблюдалась и у носительниц генотипа GG, где показатели ЧСС и САД на втором этапе были выше исходных значений на 17,64±0,19% и 13,48±0,17% соответственно.

В последующем у пациенток первой группы отмечалось снижение ЧСС и САД на 3,61±0,11% и 3,68±0,09% (третий этап) и 5,72±0,09% и 5,11±0,07% (четвертый этап), соответственно, по сравнению с исходными значениями.

У пациенток второй группы на третьем этапе отмечалось повышение ЧСС на 2,84±0,08%, а САД на 8,21±0,11% соответственно на третьем этапе исследования. На четвертом этапе средние значения ЧСС были ниже исходных на 4,29±0,07%, а показали САД выше исходных значений на 4,42±0,08% соответственно.

У пациенток, вошедших в третью группу (генотип GG), на третьем этапе ЧСС было выше исходных значений в среднем на 8,31±0,12%, а АД на 18,97±0,12% соответственно. На четвертом этапе средние значения ЧСС были выше исходных на 4,11±0,07%, а показали САД выше на 15,11±0,06% (четвертый этап). Таким образом, у носительниц генотипа GG отмечались более значимые колебания показателей ЧСС и САД на третьем (p≤0,01) и четвертом (p≤0,01) этапах исследования по сравнению с носительницами генотипа AA, несмотря на более высокий расход фентанила и дроперидола.

В раннем послеоперационном периоде у носительниц нормального генотипа  $\mu$ -опиоидного рецептора показате-

ли ЧСС были ниже исходных значений на 6,32±0,12%, а показатели АД были снижены по сравнению с исходными значениями на 4,27±0,09%. У носительниц генотипа AG ЧСС была ниже исходных значений на 3,64±0,08%, а показатели САД были выше исходных значений на 5,54±0,06%. У носительниц генотипа GG на пятом этапе ЧСС были выше исходных значений на 3,02±0,18%, а показатели САД были выше исходных значений на 9,33±0,11%. Таким образом, при поступлении в палату пробуждения гемодинамика во всех группах приближалась к исходным значениям, что косвенно указывало на адекватную анальгезию в раннем послеоперационном периоде.

Среднее время начала выполнения вербальных команд отмечалось в пределах 9,86±1,26 минут у пациенток с генотипом AA, а время экстубации у пациенток, вошедших в данную группу, колебалось в пределах 12,92±1,48 минут после оперативного вмешательства. В группе носительниц генотипа AG пациентки начинали выполнять вербальные команды на 11,17±1,39 минуте, а экстубация выполнялась в среднем на 15,73±1,64 минуте. У носительниц генотипа GG время начала выполнения вербальных команд находилось в пределах 31,5±3,69 минут, а время экстубации колебалось в пределах 41,25±7,72 минут, что было достоверно выше (p≤0,01) в сравнении с пациентками первой и второй групп.

При анализе встречаемости послеоперационной тошноты и рвоты мы установили, что данное осложнение отмечалось у 9 (13,64%) пациенток в первой группе, у 6 (25%) пациенток во второй группе и у 7 (70%) пациенток в третьей группе. Таким образом, это осложнение значительно чаще встречалось у носительниц генотипа GG  $\mu$ -опиоидного рецептора (p≤0,01 при сравнении с пациентками первой группы и p≤0,01 при сопоставлении с пациентками второй группы по критерию Фишера).



Таблица 3

Межгрупповое сравнение изменений гемодинамики и SatO<sub>2</sub>

Исследуемые показатели	Этапы исследования														
	I			II			III			IV			V		
	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)
ЧСС (в мин)	86,22± 0,54	89,21± 0,92	83,38± 1,6	96,27± 0,46	98,71± 0,78	98,13± 1,35	83,06± 0,38	91,71± 0,64*	90,25± 1,11*	81,34± 0,53	85,38± 0,89*	86,75± 1,53*	80,77± 0,55	85,96± 0,93*	85,88± 1,61*
САД (мм рт.ст.)	79,5± 0,46	79,21± 0,78	80,38± 1,35	84,02± 0,43	88,67± 0,73	86,38± 1,26	76,6± 0,49	85,75± 0,82*	95,63± 1,42*	75,47± 0,51	82,71± 0,86#	92,5± 1,49*	73,13± 0,35	84,79± 0,59*	87,88± 1,03*
SatO <sub>2</sub> (%)	95,85± 1,28	94,42± 0,99	95,25± 0,96	96,88± 0,91	96,25± 1,14	96,75± 0,96	97,18± 0,72	96,42± 1,31	96,1± 0,82	96,97± 0,9	95,83± 1,59	95,75± 0,96	97,32± 0,65	95,83± 0,94	96,25± 0,96

#-p&lt;0,05 при сравнении с носителями гено типа AA μ-опиоидного рецептора (ANOVA)

\*-p&lt;0,01 при сравнении с носителями гено типа AA μ-опиоидного рецептора (ANOVA)



Оценка болевого синдрома по визуальноаналоговой шкале у носительниц генотипа AA через час после окончания операции была в пределах  $2,54 \pm 0,46$  и через шесть часов после операции -  $2,07 \pm 0,59$  баллов. У носительниц генотипа AG через час после окончания операции она колебалась в пределах  $3,19 \pm 0,35$  и  $2,81 \pm 0,33$  баллов - через шесть часов после окончания операции. У носительниц генотипа GG значения данного показателя колебались в пределах  $4,75 \pm 1,26$  балла, а через шесть часов -  $4,25 \pm 0,5$  балла, что также было достоверно выше в сравнении с пациентками первой ( $p \leq 0,01$ ) и второй групп ( $p \leq 0,05$ ).

### Выводы

1. Носительницы полиморфного генотипа A118G и G118G  $\mu$ -опиоидного рецептора, в первую очередь GG, имеют толерантность к наркотическим анальгетикам, и требуют более высоких доз наркотических анальгетиков для достижения адекватной аналгезии как интраоперационно, так и в раннем послеоперационном периоде.

2. У носительниц генотипа G118G восстановление дыхания и уровня сознания наступало значительно позже и чаще отмечалась послеоперационная тошнота и рвота, что требовало большего контроля за этими пациентками и, возможно, связано с большими дозами наркотических анальгетиков, вводимых интраоперационно.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Гущина Н.Н. Изучение генетических маркеров и традиционных факторов риска развития ишемической болезни сердца//Российский медицинский вестник. - 2009. - Т.14, №1. - С. 47-54.
2. Панченко Е.П., Комаров А.Л. Фармакогенетика клопидогреля и ее клиническая значимость//Кардиология. - 2012. - Т. 52, №9. - С.44-52.
3. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека//Acta Naturae. - 2009. - №3. - С. 57-63.
4. Grover S Genetic polymorphisms in sex hormone metabolizing genes and drug response in women with epilepsy// Pharmacogenomics. - 2010. - №11. - P.1525-1534.
5. Restrepo J.G., Garcia-Martin I, Martinez C. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia//Curr Drug Metabolism. - 2009. - Vol. 10, №3. - P. 236-246.
6. Shabalina S.A. Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants// Human molecular genetics. - 2009. - Vol. 18, №6. - P. 1037-1051.
7. Ginosar Y. Mu-opioid receptor (A118G) single-nucleotide polymorphism affects alfentanil requirements for extracorporeal shock wave lithotripsy: a pharmacokinetic-pharmacodynamic study//Br. J. Anaesth. - 2009. - Vol. 103, №3. - P. 420-427.
8. Kolesnikov Y, Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects//Anesth Analg. - 2011. - Vol. 112, №2. - P. 448-453.
9. Zhang W., Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients//Anaesthesia. - 2010. - Vol. 65, №2. - P. 130-135.
10. Walter C., Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment//Pain. - 2009. - Vol. 146, №3. - P. 270-275.

ПОСТУПИЛА 27.05.2013

УДК 618.31-089-08

**А.А. Михельсон<sup>1</sup>, Ю.М. Макаренко<sup>2</sup>, А.Ф. Михельсон<sup>3</sup>,  
Е.Ю. Лебеденко<sup>3</sup>, В.В. Волошин<sup>4</sup>, И.М. Розенберг<sup>3</sup>**

## **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ЕДВА НЕ ПОГИБШИХ БОЛЬНЫХ (NEAR MISS) ОТ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

*Ростовский государственный медицинский университет,*

*<sup>1</sup>кафедра акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС,*

*<sup>3</sup>кафедра акушерства и гинекологии №1,*

*<sup>4</sup>кафедра патологической анатомии,*