

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ ВНУТРИПЕЧЁНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ И ЕГО АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ



Я. И. Бик-Мухаметова¹, Т. Н. Захаренкова¹, А. Е. Козлов²

¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

²Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Беларусь

Цель. Определить значение оксидативного стресса в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений у беременных с разным течением внутрипечёночного холестаза (ВПХ).

Материал и методы. Обследованы 59 женщин с ВПХ беременных и 30 пациенток без ВПХ. Определена суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов и тиобарбитурореактивных веществ в сыворотке крови женщин с ВПХ и проанализирована их прогностическая значимость как предикторов материнских и перинатальных осложнений.

Результаты. ВПХ сопровождается развитием оксидативного стресса ($P < 0,0001$) и эндотелиальной дисфункцией ($P(U) = 0,013$). Определение концентрации тиобарбитурореактивных веществ (TBARS) в сыворотке крови женщин с ВПХ позволяет прогнозировать меконияльное окрашивание околоплодных вод ($TBARS > 17,64$ мкмоль/л, $Se = 75,0\%$, $Sp = 84,3\%$; $AUC = 0,820$; $95\% CI 0,698-0,908$; $p = 0,0007$), преждевременные роды при симптомном течении ВПХ ($TBARS > 14,25$ мкмоль/л, $Se = 100,0\%$, $Sp = 71,4\%$; $AUC = 0,875$; $95\% CI 0,635-0,979$; $p = 0,002$) и развитие респираторного дистресс-синдрома у детей, рожденных пациентками с ВПХ ($TBARS > 17,32$ мкмоль/л, $Se = 71,4\%$, $Sp = 75,6\%$; $AUC = 0,775$; $95\% CI 0,648-0,874$; $p = 0,0005$).

Выводы. Оксидативный стресс – существенное звено патогенеза ВПХ и его акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, тиобарбитурореактивные вещества, нитрит- и нитрат-ионы, преждевременные роды, респираторный дистресс-синдром.

Для цитирования: Бик-Мухаметова, Я. И. Роль оксидативного стресса в развитии внутрипечёночного холестаза беременных и его акушерских и перинатальных осложнений / Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова, А. Е. Козлов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 3. С. 278-282. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-278-282>.

Введение

Внутрипечёночный холестаз беременных (ВПХ) – одно из самых частых осложнений со стороны печени, ассоциированное с беременностью и развивающееся во втором и третьем триместрах [1]. Патогенез ВПХ сложный и до конца не изучен [2]. ВПХ не имеет серьезных отдаленных последствий для здоровья женщин, но опасен своими акушерскими и перинатальными осложнениями, такими как преждевременные роды (ПР), меконияльное окрашивание околоплодных вод (МООВ) и респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных, которые лежат в основе высокой перинатальной заболеваемости и смертности [2, 3]. Оксидативный стресс как стереотипная патологическая реакция организма на повреждающие факторы лежит в основе патогенеза большого числа заболеваний [4]. Основные звенья оксидативного стресса – образование активных свободных радикалов, реализующих свое действие путем активации перекисного окисления липидов [4, 5]. Активные свободные радикалы весьма нестойкие, поэтому более целесообразно определять уровень не самих свободных радикалов, а метаболический результат их воздействия – тиобарбитурореактивные вещества (TBARS) [6]. Самый неоднозначный свободный радикал, обладающий как прооксидантной активностью, так и оказывающий антиоксидантный эффект (в зависимости от определенных условий) – оксид азота (NO),

конечными устойчивыми метаболитами которого выступают нитрит- и нитрат-ионы (NOx). NO играет существенную роль в вазодилатации, торможении агрегации и адгезии тромбоцитов, коррекции апоптоза. Таким образом, снижение количества и активности NO, нарушение его метаболизма лежит в основе эндотелиальной дисфункции [7]. Определение уровней тиобарбитурореактивных веществ и нитрит- и нитрат-ионов в сыворотке крови беременных женщин позволит изучить роль оксидативного стресса и дисфункции эндотелия в патогенезе материнских и перинатальных осложнений при ВПХ.

Цель исследования – определить значение оксидативного стресса в развитии акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ВПХ.

Материал и методы

В исследование были включены пациентки, родоразрешенные в период с 2017 по 2021 гг. в учреждениях здравоохранения г. Гомеля; 59 (n=59) из них были с диагнозом ВПХ и 30 (n=30) беременных не имели клинико-лабораторных признаков ВПХ, составив группу сравнения.

Исследование одобрено комитетом по биоэтике, проводилось после получения добровольного информированного согласия на участие в нем.

Основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от срока родоразрешения (<259 дней – подгруппа 1А (n=6) и ≥259 дней –

подгруппа 1В (n=23)); наличия мекония в околоплодных водах (МООВ – подгруппа 2А (n=8) и со светлыми околоплодными водами – подгруппа 2В (n=51)); развития дыхательных расстройств у новорожденных (РДС у детей – подгруппа 3А (n=14) и без дыхательных расстройств у новорожденных – подгруппа 3В (n=45)).

Суммарная концентрация NOx и TBARS определялась спектрофотометрическим методом на мультифункциональном микропланшетном ридере Infinite M200, Tecan (Tecan Group Ltd, Swiss) при длине волны 550 нм и 532 нм, соответственно.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ «Statistica 13.2» и «MedCalc 10.2.0.0», с помощью анализа медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию Манна-Уитни с поправкой Йетса (P(U)). Анализ связи между количественными параметрами осуществляли с использованием теста ранговой корреляции Спирмена (rs). Клиническую значимость количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа с определением порогового значения и прогностической эффективности. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По возрасту, паритету беременности и родов, особенностям репродуктивного анамнеза женщины в группах и подгруппах исследования значимо не различались.

У пациенток с ВПХ концентрация TBARS оказалась значимо выше уровня основных продуктов перекисного окисления липидов у женщин без ВПХ: 16,42 (12,47; 18,32) мкм/л для женщин основной группы против 10,42 (5,37; 11,48) мкм/л у беременных женщин группы сравнения (P(U)<0,0001; rs=0,603, 95% CI 0,452–0,721; $p < 0,0001$). ВПХ коррелировал также с более низким уровнем NOx в крови беременных женщин: 10,20 (6,21; 14,45) мкм/л в основной группе и 16,08 (8,48; 25,11) мкм/л в группе сравнения (rs=-0,265, 95% CI -0,449–0,060; $p = 0,013$).

Клинически бессимптомное течение ВПХ имели 40,7% (24 из 59) женщин. При симптомной форме ВПХ основными жалобами пациенток были: зуд кожи – 55,9% (33 из 59) женщин; диспепсические расстройства – 18,6% (11 из 59) женщин, в том числе изжога – 16,9% (10 из 59),

тошнота – 8,5% (5 из 59), рвота – 1,7% (1 из 59) и нарушение акта дефекации по типу диареи – 1,7% (1 из 59) женщин; боль в животе – 11,9% (7 из 59) женщин; бессонница, связанная с усилением зуда кожи в ночное время – 8,5% (5 из 59) беременных; общая слабость – 1,7% (1 из 59) пациенток. Для уточнения возможной роли оксидативного стресса в развитии симптомов ВПХ мы определили уровни TBARS и NOx у женщин с симптомным и бессимптомным течением ВПХ. Результаты представлены в таблице 1.

Таким образом, клинически симптомное течение ВПХ сопряжено со снижением антиоксидативной активности оксида азота (P(U)=0,025; rs=-0,294, 95% CI -0,511–0,041; $p = 0,025$).

Пациентки с ВПХ и ПР были сопоставимы по параметрам оксидативного стресса с женщинами основной группы, но срочными родами: концентрация TBARS составила 15,97 (11,04; 17,54) и 14,15 (12,24; 17,20) мкм/л (P(U)=0,554), а концентрация NOx – 8,31 (6,14; 11,21) и 10,20 (7,02; 14,55) мкм/л (P(U)=0,258), соответственно, в подгруппах 1А и 1В. Но среди женщин с симптомным течением ВПХ концентрация TBARS в подгруппе 1А составила 17,07 (15,97; 19,41) мкм/л и была выше, чем у женщин из подгруппы 1В – 13,93 (12,42; 15,56) мкм/л (P(U)=0,026; rs=0,541, 95% CI 0,099–0,805; $p = 0,026$). Установлено, что концентрация TBARS в крови женщин с симптомным течением ВПХ более 14,25 мкмоль/л позволяет прогнозировать ПР (Se=100,0%, Sp=71,4%, AUC=0,875; 95% CI 0,635–0,979; $p = 0,002$). Модель прогнозирования ПР у женщин с симптомным течением ВПХ на основании определения концентрации TBARS в сыворотке крови представлена на рисунке 1.

Изучение у беременных с ВПХ оксидативного стресса, как патогенетического звена МООВ, которое как ни одно другое из материнских и перинатальных осложнений ассоциируют с дефицитом кислорода, показало значимые различия в подгруппах 2А и 2В. Концентрация TBARS у женщин с ВПХ и МООВ составила 19,09 (16,49; 20,81) мкм/л и значимо превышала их уровень у женщин из основной группы со светлыми околоплодными водами – 15,25 (11,35; 17,28) мкм/л (P(U)=0,004; rs=0,379, 95% CI 0,137–0,579; $p = 0,004$), а уровень TBARS более 17,64 мкмоль/л с чувствительностью 75,0% и специфичностью 84,3% позволял прогнозировать МООВ у женщин с ВПХ (AUC=0,820; 95%

Таблица 1. – Показатели оксидативного стресса у пациенток с симптомными и бессимптомными формами ВПХ, Me [25; 75]

Table 1. – Indicators of oxidative stress in patients with symptomatic and asymptomatic forms of IHC, Me [25; 75]

Показатели окислительного стресса	Симптомное течение (n=35)	Бессимптомное течение (n=24)	Результат межгруппового сравнения
TBARS, мкм/л	16,60 (13,82; 20,12)	16,37 (11,01; 7,79)	P(U)=0,359
NOx, мкм/л	7,39 (5,38; 14,08)*	11,75 (9,37; 15,03)	P(U)=0,025

Примечание – * Различия статистически значимы с группой сравнения

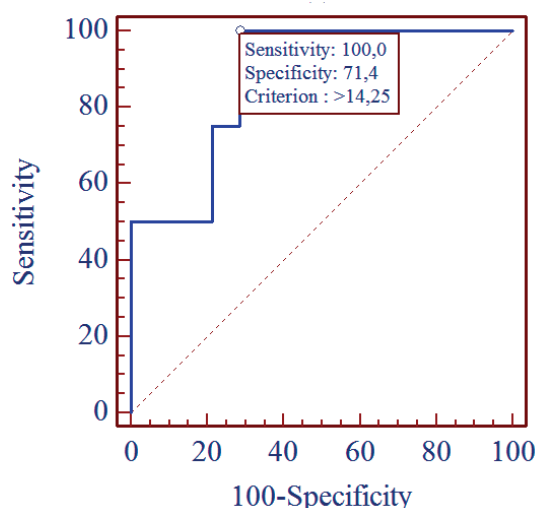


Рисунок 1. – ROC-кривая прогнозирования ПР у женщин с симптомным течением ВПХ в зависимости от концентрации TBARS в сыворотке крови

Figure 1. – ROC-curve for predicting PL in women with symptomatic IHC depending on the concentration of TBARS in the blood serum

CI 0,698-0,908; $p=0,0007$). На рисунке 2 представлена модель прогнозирования МООВ у женщин с ВПХ на основании определения концентрации TBARS в сыворотке крови.

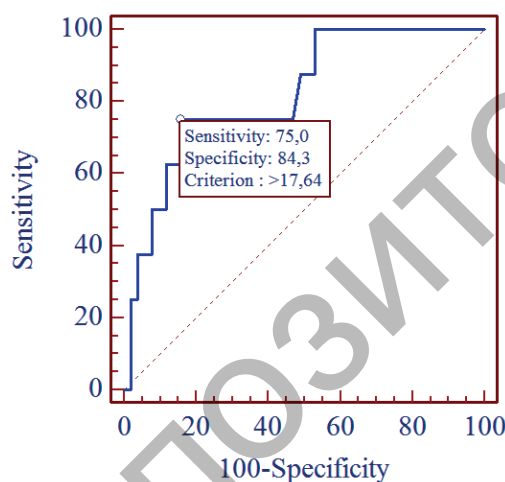


Рисунок 2. – ROC-кривая прогнозирования МООВ у пациенток с ВПХ в зависимости от уровня TBARS в сыворотке крови

Figure 2. – ROC-curve for predicting MSAF in patients with IHC depending on the level of TBARS in blood serum

Концентрация TBARS у женщин с симптомным течением ВПХ в подгруппе 2А составила 20,15 (15,33; 21,00) мкМ/л и превышала его уровни у женщин при симптомной форме ВПХ в подгруппе 2В – 15,33 (12,44; 17,00) мкМ/л ($P(U)=0,034$; $rs=0,364$, 95% CI 0,035-0,622; $p=0,034$). При этом концентрации TBARS более 17,64 мкмоль/л в крови женщин с симптомным

течением ВПХ также позволяет прогнозировать МООВ ($Se=66,7\%$, $Sp=89,7\%$, $AUC=0,779$; 95% CI 0,607-0,901; $p=0,019$).

По уровню NOx женщины с ВПХ и МООВ были сопоставимы с пациентками основной группы со светлыми водами: 10,49 (5,32; 12,61) мкМ/л – в подгруппе 2А и 10,06 (6,47; 14,76) мкМ/л в подгруппе 2В ($P(U)=0,479$).

Концентрация TBARS в крови женщин с ВПХ, у новорожденных которых развился РДС, значимо превышала его уровни среди пациенток основной группы, у детей которых не было дыхательных расстройств в неонатальном периоде: 18,38 (16,60; 29,28) мкМ/л у женщин в подгруппе 3А против 15,56 (12,16; 17,40) мкМ/л среди женщин в подгруппе 3В ($P(U)=0,004$; $rs=0,406$, 95% CI 0,167-0,600; $p=0,002$). При уровне TBARS в сыворотке крови у женщин с ВПХ более 17,32 мкмоль/л с чувствительностью 71,4% и специфичностью 75,6%, возможно прогнозирование РДС у их новорожденных ($AUC=0,775$; 95% CI 0,648-0,874; $p=0,0005$). Модель прогнозирования РДС у детей, рожденных женщинами с ВПХ на основании определения концентрации TBARS в сыворотке крови представлена на рисунке 3.

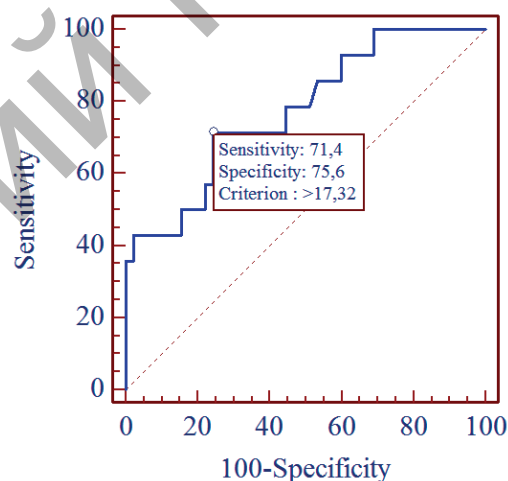


Рисунок 3. – ROC-кривая прогнозирования РДС у детей, рожденных женщинами с ВПХ, в зависимости от уровня TBARS в сыворотке крови

Figure 3. – ROC-curve for predicting RDS in children born to women with IHC, depending on the level of TBARS in blood serum

По уровню NOx женщины в основных подгруппах 3А и 3В не различались: 8,65 (6,14; 14,14) мкМ/л и 10,47 (6,20; 14,53) мкМ/л ($P(U)=0,359$).

Выявлены также различия показателей оксидативного стресса у женщин с ВПХ и дыхательными расстройствами у рожденных ими детей в зависимости от наличия клинических проявлений ВПХ (табл. 2).

При этом уровень TBARS у женщин с бессимптомной формой ВПХ более 17,32 мкмоль/л с чувствительностью 83,3% и специфичностью 72,2% позволял прогнозировать РДС у их новорожденных ($AUC=0,796$; 95% CI 0,584-0,931; $p=0,013$).

Таблица 2. – Показатели оксидативного стресса у пациенток с симптомным и бессимптомным течением ВПХ в зависимости от наличия дыхательных расстройств у их новорожденных, Ме [25; 75]
Table 2. – Indicators of oxidative stress in patients with symptomatic and asymptomatic ICP, depending on the presence of respiratory disorders in their newborns, Me [25; 75]

Показатели оксидативного стресса	Симптомное течение (n=35)		Бессимптомное течение (n=24)		Результат межгруппового сравнения
	3А (n=8)	3В (n=27)	3А (n=6)	3В (n=18)	
ТВARS, мкм/л	19,27* (15,97; 26,15)	15,56 (13,03; 17,28)	18,38* (17,33; 32,90)	14,53 (10,40; 17,77)	P(U) _{симптомное} =0,027 P(U) _{бессимптомное} =0,033
NOx, мкм/л	7,11 (5,05; 16,59)	8,92 (5,38; 13,77)	10,26 (8,06; 11,80)	12,55 (10,47; 15,29)	P(U) _{симптомное} =1,000 P(U) _{бессимптомное} =0,257

Примечание – * различия статистически значимы с основной подгруппой 3В

Заключение

ВПХ сопровождается оксидативным стрессом (P(U)<0,0001) и эндотелиальной дисфункцией (P(U)=0,013). Значение в развитии клинических проявлений ВПХ имеет не сам факт оксидативного стресса (P(U)=0,359), а снижение антиоксидативной активности оксида азота (P(U)=0,025), что может указывать на более выраженную эндотелиальную дисфункцию у женщин с симптомным течением ВПХ. Изменение показателей оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции коррелирует с частотой материнских и перинатальных осложнений. При уровне ТВARS в сыворотке крови более 14,25 мкмоль/л для пациенток с симптомным течением ВПХ

возможно прогнозирование ПР (Se=100,0%, Sp=71,4%; AUC=0,875; 95% CI 0,635-0,979; p=0,002). При уровне ТВARS в сыворотке крови женщин с ВПХ более 17,64 мкмоль/л возможно прогнозирование МООВ (Se=75,0%, Sp=84,3%; AUC=0,820; 95% CI 0,698-0,908; p=0,0007), данный уровень также позволяет прогнозировать МООВ у пациентов с симптомными формами ВПХ (Se=66,7%, Sp=89,7%; AUC=0,779; 95% CI 0,607-0,901; p=0,019). Оксидативный стресс можно рассматривать и как предиктор развития дыхательных расстройств у детей, рожденных женщинами с ВПХ (ТВARS>17,32 мкмоль/л, Se=71,4%, Sp=75,6%; AUC=0,775; 95% CI 0,648-0,874; p=0,0005).

Литература

- Успенская, Ю. Б. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных / Ю. Б. Успенская, А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 96-101. – doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-96-101. – edn: ZIDXJB.
- Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy / S. Ozkan [et al.] // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, iss. 23. – P. 7134-7141. – doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7134.
- Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis / K. Turunen [et al.] // Scand J Prim Health Care. – 2010. – Vol. 28, iss. 2. – P. 102-107. – doi: 10.3109/02813431003784001.
- Рыбакова, А. А. Оксидативный стресс и его роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / А. А. Рыбакова, Н. М. Платонова, Е. А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 451-457. – doi: 10.14341/probl1827. – edn: QFBMCA.
- Жук, Т. В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс / Т. В. Жук, С. Д. Яворская, В. В. Востриков // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 16-22. – doi: 10.14341/omet2017416-22. – edn: YLAUKU.
- Impact of oxidative stress on treatment outcomes in adult patients with sepsis / S. Y. Hsiao [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, iss. 26. – P. e20872. – doi: 10.1097/MD.00000000000020872.
- Двойственная природа активных форм кислорода, азота, галогенов: их эндогенные источники,

взаимопревращения и способы нейтрализации азота и галогенов / Н. Т. Молдогазиева, И. М. Мохосоев, Т. И. Мельникова, С. П. Завадский, А. Н. Кузьменко, А. А. Терентьев // Успехи биологической химии : сб. статей / отв. ред. Л. П. Овчинников. – Москва, 2020. – Т. 60. – С. 123-172.

References

- Uspenskaya YuB, Sheptulin AA. Klinika, diagnostika i lechenie vnutriphechenochnogo holestaza beremennyh [Clinical presentation, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2017;27(4):96-101. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-96-101. edn: ZIDXJB. (Russian).
- Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7134-7141. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7134.
- Turunen K, Sumanen M, Haukilahti RL, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(2):102-107. doi: 10.3109/02813431003784001.
- Rybakova AA, Platonova NM, Troshina EA. Oksidativnyj stress i ego rol v razvitii autoimunnyh zaboolevanij shhitovidnoj zhelezy [Oxidative stress and its role in the development of autoimmune thyroid diseases]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2019;65(6):451-457. doi: 10.14341/probl1827. edn: QFBMCA. (Russian).

5. Zhuk TV, Yavorskaya SD, Vostrikov VV. Ozhirenie, reprodukcija i oksidativnyj stress [Obesity, reproduction and oxidative stress]. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2017;14(4):16-22. doi: 10.14341/omet2017416-22. edn: YLAUKU. (Russian).
6. Hsiao SY, Kung CT, Su CM, Lai YR, Huang CC, Tsai NW, Wang HC, Cheng BC, Su YJ, Lin WC, Chiang YF, Lu CH. Impact of oxidative stress on treatment outcomes in adult patients with sepsis: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(26):e20872. doi: 10.1097/MD.00000000000020872.
7. Moldogazieva NT, Mohosoev IM, Melnikova TI, Zavadskij SP, Kuzmenko AN, Terentev AA. Dvojtvennaja priroda aktivnyh form kisloroda, azota, galogenov: ih jendogennye istochniki, vzaimoprevrashhenija i sposoby nejtralizacii azota i galogenov. In: Ovchinnikov LP, editor. *Uspehi biologicheskoy himii*. Moscow: GEOS; 2020. Vol. 60; p. 123-172. (Russian).

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY AND ITS OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS

Ya. I. Bik-Mukhametova¹, T. N. Zakharenkova¹, A. Ye. Kozlov²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

Objective. To determine the significance of oxidative stress in the pathogenesis of obstetric and perinatal complications in pregnant women with different course of intrahepatic cholestasis (IHC).

Material and methods. 59 women with IHC of pregnancy and 30 patients without IHC were examined. The total concentration of nitrite and nitrate ions and thiobarbituric reactive substances (TBARS) in the blood serum of women with IHC was determined, their prognostic significance as predictors of maternal and perinatal complications was analyzed.

Results. IHC is accompanied by the development of oxidative stress ($P < 0.0001$) and endothelial dysfunction ($P(U) = 0.013$). Determination of the concentration of TBARS in the blood serum of women with IHC allows predicting meconium staining of amniotic fluid (TBARS $> 17.64 \mu\text{mol/l}$, Se=75.0%, Sp=84.3%; AUC=0.820; 95% CI 0.698-0.908; $p=0.0007$), preterm labour with a symptomatic course of IHC (TBARS $> 14.25 \mu\text{mol/l}$, Se=100.0%, Sp=71.4%; AUC=0.875; 95% CI 0.635-0.979; $p=0.002$) and the development of respiratory distress-syndrome in children born to patients with IHC (TBARS $> 17.32 \mu\text{mol/l}$, Se=71.4%, Sp=75.6%; AUC=0.775; 95% CI 0.648-0.874; $p=0.0005$).

Conclusion. Oxidative stress is an essential link in the pathogenesis of IHC and its obstetric and perinatal complications.

Keywords: oxidative stress, endothelial dysfunction, thiobarbituric reactive substances, nitrite and nitrate ions, preterm labor, meconium staining of amniotic fluid, neonatal respiratory distress syndrome.

For citation: Bik-Mukhametova YaI, Zakharenkova TN, Kozlov AYe. The role of oxidative stress in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy and its obstetric and perinatal complications. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(3):278-282. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-272-282>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена за счет бюджетного ассигнования на содержание высших учебных заведений в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить в клиническую практику метод медицинской профилактики акушерских, перинатальных и младенческих осложнений при внутрипечёночном холестазе беременных» (№ государственной регистрации 20200378 от 25.03.2020 г).

Financing. The work was carried out at the expense of the budget allocation for the maintenance of higher educational institutions within the framework of the research work "Develop and introduce into clinical practice a method for the medical prevention of obstetric, perinatal and infantile complications in intrahepatic cholestasis of pregnant women" (state registration number 20200378 dated 03/25/2020).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, получено письменное добровольное информированное согласие пациентов.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee, written voluntary informed consents were obtained from patients.

Об авторах / About the authors

*Бик-Мухаметова Янина Игоревна / Bik-Mukhametova Yanina, e-mail: yaninaBM@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6134-4275
Захаренкова Татьяна Николаевна / Zakharenkova Tatsiana, e-mail: tera03@yandex.by, ORCID: 0000-0002-0718-8881

Козлов Александр Евгеньевич / Kozlov Aleksander, e-mail: kozlov.aleksander@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3220-250X

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 14.03.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.05.2022