

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И НОРМАЛЬНОЙ ИЛИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Иевлева К.Д.,
Данусевич И.Н.,
Аталян А.В.,
Егорова И.Ю.,
Бабаева Н.И.,
Рашидова М.А.,
Ахмедзянова М.Р.,
Шолохов Л.Ф.,
Наделяева Я.Г.,
Лазарева Л.М.,
Сутурина Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Иевлева Ксения Дмитриевна,
e-mail: asiy91@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Хронический эндометрит (ХЭ) является воспалительным заболеванием матки, приводящим к невынашиванию беременности и бесплодию. В связи с высокой инвазивностью основного метода диагностики ХЭ и смазанностью клинической картины является актуальной разработка менее инвазивных подходов установления наличия данного заболевания.

Цель исследования. Установление значимой ассоциации концентрации про- и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови с наличием хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста без сопутствующих эндокринных заболеваний.

Материалы и методы. Настоящий ре-анализ данных проведен на основе результатов кросс-секционного исследования, проведенного в период с мая 2017 по декабрь 2019 г. с участием 198 женщин репродуктивного возраста. У всех участниц измеряли массу тела и рост с расчётом индекса массы тела, определяли концентрацию С-реактивного белка, про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и проводили пайпель-биопсию с определением экспрессии CD138 в строме эндометрия. Для статистического анализа использовали непараметрические методы анализа, а также ROC-анализ.

Результаты. В ре-анализ данных включили 86 женщин, из которых у 37 подтвердили диагноз ХЭ. У женщин с ХЭ на фоне нормальной массы тела установлены статистически значимо более высокие значения концентрации интерлейкина (ИЛ) 1 ($p = 0,0028$) и отношения ИЛ-1/фактор некроза опухоли α ($p < 0,001$) с пороговыми значениями данных параметров $\geq 1,35$ пг/мл (чувствительность 75 %, специфичность 83 %; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,88; 2,15) и $\geq 1,03$ (чувствительность 85 %, специфичность 78 %; 95% ДИ: 0,81; 1,27) соответственно. У женщин с избыточной массой тела такой зависимости не выявлено.

Выводы. Полученные результаты могут быть основой для проведения более масштабного исследования с установлением концентрации цитокинов не только в сыворотке крови, но и в эндометрии женщин с ХЭ, что позволит разработать малоинвазивный метод определения риска наличия данного заболевания у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: хронический эндометрит, интерлейкин 1, фактор некроза опухоли α , цитокины, хроническое воспаление, избыточная масса тела

Для цитирования: Иевлева К.Д., Данусевич И.Н., Аталян А.В., Егорова И.Ю., Бабаева Н.И., Рашидова М.А., Ахмедзянова М.Р., Шолохов Л.Ф., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Сутурина Л.В. Диагностическая значимость уровней интерлейкинов в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом и нормальной или избыточной массой тела. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 38-48. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.4

Статья поступила: 27.03.2024

Статья принята: 05.06.2024

Статья опубликована: 15.07.2024

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN LEVELS IN BLOOD SERUM IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH CHRONIC ENDOMETRITIS AND NORMAL WEIGHT OR OVERWEIGHT

Ievleva K.D.,
Danusevich I.N.,
Atalyan A.V.,
Egorova I.Yu.,
Babaeva N.I.,
Rashidova M.A.,
Akhmedzyanova M.R.,
Sholokhov L.F.,
Nadeliaeva I.G.,
Lazareva L.M.,
Suturina L.V.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Kseniia D. Ievleva,
e-mail: asi91@mail.ru

ABSTRACT

Background. Chronic endometritis (CE) is an inflammatory hysteropathy causing miscarriage and infertility. High invasiveness of the main method of CE diagnosis and vague clinical picture necessitate the need for the development of less invasive approaches to establish the presence of this disease.

The aim of the study. To establish a significant association of the concentration of pro- and anti-inflammatory interleukins in the blood serum with the presence of chronic endometritis in premenopausal women without concomitant endocrine diseases.

Materials and methods. This re-analysis of the data is based on the results of a cross-sectional study conducted between May 2017 and December 2019 which included 198 premenopausal women. In all participants, body weight and height were measured with the calculation of the body mass index, the concentration of C-reactive protein, pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood serum was determined, and a pipelle biopsy was performed to determine the CD138 expression in the endometrial stroma. Non-parametric methods, as well as ROC analysis, were used for statistical analysis.

Results. 86 women were included in the re-analysis of the data, 37 of them had a confirmed diagnosis of chronic endometritis. Statistically significantly higher values of interleukin 1 (IL-1) concentration ($p = 0.0028$) and IL-1/tumor necrosis factor α ratio ($p < 0.001$) were determined in women with CE and normal body weight; threshold values of these parameters were ≥ 1.35 pg/ml (sensitivity 75 %, specificity 83 %; 95% confidence interval (95% CI): 0.88–2.15) and ≥ 1.03 (sensitivity 85 %, specificity 78 %; 95% CI: 0.81–1.27) respectively. Such a relationship was not revealed in women with overweight.

Conclusions. The obtained results can be the basis for conducting a larger-scale study with determining the concentration of cytokines not only in the blood serum, but also in the endometrium of women with CE, which will allow the development of a minimally invasive method for determining the risk of the presence of chronic endometritis in premenopausal women.

Key words: chronic endometritis, interleukin 1, tumor necrosis factor α , cytokines, chronic inflammation, overweight

For citation: Ievleva K.D., Danusevich I.N., Atalyan A.V., Egorova I.Yu., Babaeva N.I., Rashidova M.A., Akhmedzyanova M.R., Sholokhov L.F., Nadeliaeva I.G., Lazareva L.M., Suturina L.V. Diagnostic significance of interleukin levels in blood serum in premenopausal women with chronic endometritis and normal weight or overweight. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 38–48. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.4

Received: 27.03.2024
Accepted: 05.06.2024
Published: 15.07.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Одним из главных последствий хронического эндометрита (ХЭ) является снижение рецептивности эндометрия на фоне воспаления, что в дальнейшем может обуславливать развитие невынашивания беременности и бесплодия у женщин репродуктивного возраста. Это происходит в результате увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов в полости матки, которые подавляют факторы роста и ангиогенеза эндометрия и приводят к дисрегуляции процессов децидуализации клеток слизистой оболочки матки. Эти процессы обуславливают истончение эндометрия и снижают его способность к имплантации [1–3].

ХЭ является заболеванием, вызывающим затруднения у врачей, поскольку наряду со снижением рецептивности и повышением риска развития бесплодия данное состояние весьма сложно диагностировать из-за неспецифических симптомов, а у некоторых женщин оно может никак не проявляться клинически. Исходя из этого затруднительно установить точную распространённость данного заболевания в общей популяции. Согласно имеющимся данным, ХЭ встречается в среднем у 10–11 % женщин репродуктивного возраста [4].

К настоящему моменту наиболее эффективным и воспроизводимым методом диагностики ХЭ является проведение пайпель-биопсии с определением содержания плазматических клеток, экспрессирующих CD138 в строме эндометрия [5, 6]. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность данного метода исследования, имеются некоторые сложности в его использовании. В частности, процедура забора образцов эндометрия для анализа является малой гинекологической операцией и требует показаний для назначения [6, 7]. В связи с этим достаточно высок риск пропустить наличие заболевания у пациентки.

В течение многих лет исследователи пытаются разработать менее инвазивные и более доступные методы диагностики ХЭ, в том числе найти взаимосвязь некоторых показателей сыворотки крови с наличием данного заболевания [8, 9]. Особый интерес вызывают сывороточные уровни про- и противовоспалительных цитокинов, поскольку их дисбаланс регистрируется в слизистой оболочке матки женщин с ХЭ [10]. Некоторые исследователи установили повышение концентрации провоспалительных цитокинов в менструальной или венозной крови у пациенток с ХЭ [11]. Однако в этих исследованиях не учитывались дополнительные параметры, которые могут оказывать влияние на концентрацию цитокинов в крови, например, системное воспаление вследствие наличия сопутствующих заболеваний, в том числе гормональных нарушений и ожирения [12, 13].

Таким образом, **целью настоящего исследования** явилось установление значимой ассоциации концентрации про- и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови с наличием хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста без сопутствующих эндокринных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В период с мая 2017 г. по декабрь 2019 г. проведено кросс-секционное исследование, подробно описанное в ранее опубликованных нами работах [8, 14], в котором были обследованы 198 женщин репродуктивного возраста ($33,71 \pm 5,93$ года). Все участницы были рекрутированы во время ежегодных профилактических осмотров на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Все женщины, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие на обследование. В работе с пациентками соблюдены этические принципы, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 1964, 2013 гг.), Федеральном законе Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и «Правилах клинической практики в Российской Федерации», утверждённых Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 2.1 от 24.02.2016).

В качестве критериев включения в настоящий ре-анализ данных использовали: наличие или отсутствие ХЭ; наличие данных по индексу массы тела (ИМТ) и сывороточной концентрации интерлейкинов. В качестве критерия исключения использовали наличие у пациенток такого сопутствующего диагноза, как синдром поликистозных яичников. У всех пациенток на момент проведения исследования отсутствовали признаки острого локального или системного воспаления.

Инструментальные методы

Подробно инструментальные и клинические методы исследования описаны ранее [8, 14]. На основе проведённых обследований всем пациенткам рассчитывали ИМТ, а также по результатам морфологического и иммуногистохимического исследования образцов эндометрия устанавливали диагноз ХЭ.

Лабораторные методы

Для определения сывороточных концентраций интерлейкинов у каждой пациентки после 15-минутного отдыха утром натощак забирали кровь из локтевой вены. Получение сыворотки крови для исследований проводили путём центрифугирования пробирок при 3000 об/мин в течение 10 мин. Сыворотку хранили в одноразовых пробирках типа Eppendorf при температуре -80°C . Количественное определение концентрации интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона (ИНФ), а также С-реактивного белка (СРБ) проводили с использованием тест-систем ООО «Вектор-Бест» (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioTek, США) согласно инструкции производителя.

Статистические методы

Статистический анализ включал в себя описательную статистику, тестирование статистических гипотез, ROC-анализ и определение отношения шансов (ОШ). Для определения близости к нормальному закону распределения непрерывных величин использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Описание непрерывных переменных представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей. Для проверки статистической гипотезы об эквивалентности по расположению двух генеральных совокупностей для независимых случайных выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, а для нескольких генеральных совокупностей – критерий Краскала – Уоллиса. Для установления корреляционной связи между значениями параметров ИМТ и СРБ использовали тест ранговой корреляции Спирмена. Для установления пороговых значений параметров и их 95%-х доверительных интервалов (95% ДИ) проводили анализ характеристической кривой (ROC-анализ). Производился подсчёт чувствительности и специфичности, оценивали площадь под кривой (AUC, area under curve). Для каждого порогового значения также рассчитывали ОШ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 198 участниц для проведения настоящего ре-анализа, согласно критериям включения и исключения, использовали данные 86 женщин (рис. 1).

Далее женщин разделили на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них ХЭ и провели сравнение значений концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а также их отношений между группами (табл. 1).

По результатам сравнения мы обнаружили статистически значимо более высокие значения концентрации ИЛ-1 ($p = 0,0027$) и отношения ИЛ-1/ФНО- α ($p < 0,0001$) у женщин с ХЭ по сравнению со значением этих параметров у женщин контрольной группы.

Для того чтобы оценить, при каком значении концентрации ИЛ-1 или отношения ИЛ-1/ФНО- α у женщин наблюдается наличие ХЭ, мы провели ROC-анализ, по результатам которого определили пороговые значения для анализируемых параметров (рис. 2).

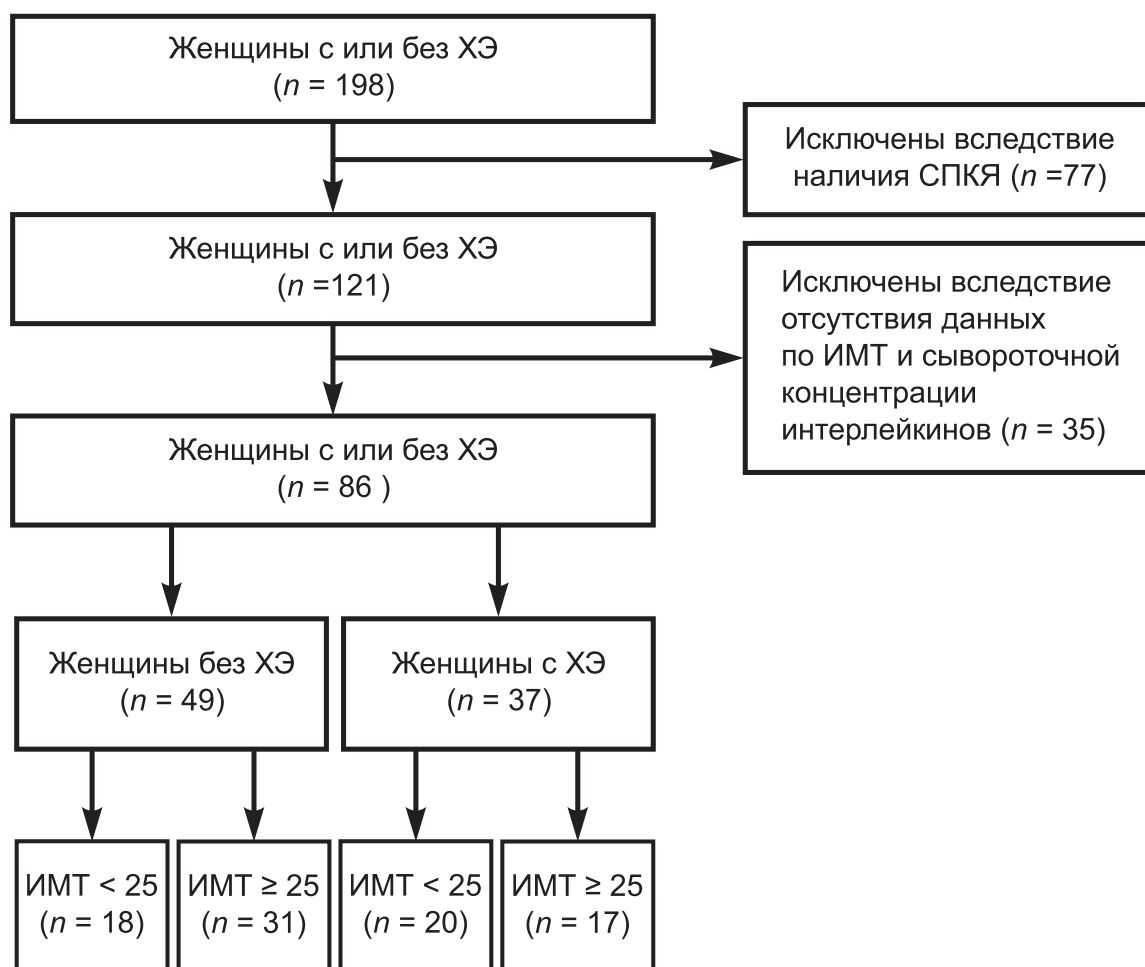


РИС. 1.

Дизайн исследования: СПКЯ – синдром поликистозных яичников

FIG. 1.

Study design: СПКЯ – polycystic ovarian syndrome

ТАБЛИЦА 1

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КОНЦЕНТРАЦИЯ
ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА С ИЛИ БЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

TABLE 1

MAIN CHARACTERISTICS AND CONCENTRATION
OF INTERLEUKINS IN PREMENOPAUSAL WOMEN
WITH OR WITHOUT CHRONIC ENDOMETRITIS

Параметры	Контроль (n = 49)	ХЭ (n = 37)	p
Возраст, лет	38 (34; 41)	39 (36; 43)	0,330
ИМТ, кг/м ²	25,92 (22,51; 30,14)	23,84 (21,05; 28,38)	0,105
Провоспалительные цитокины			
ИЛ-1, пг/мл	0,95 (0,70; 1,85)	1,7 (1,10; 2,25)	0,0027
ИЛ-6, пг/мл	1,4 (0,75; 2,25)	0,9 (0,50; 2,10)	0,1640
ИЛ-8, пг/мл	14 (6,75; 33,00)	13 (7,30; 28,30)	0,7762
ФНО-α, пг/мл	1,7 (1,30; 2,20)	1,3 (0,85; 1,85)	0,0976
ИНФ, пг/мл	0,6 (0,30; 1,05)	0,9 (0,35; 1,40)	0,1271
Противовоспалительные цитокины			
ИЛ-10, пг/мл	1,5 (0,27; 2,25)	1,6 (0,70; 3,40)	0,3135
Отношения про- и противовоспалительных цитокинов			
ИНФ/ИЛ-10	0,44 (0,145; 0,790)	0,43 (0,205; 0,89)	0,6712
ИЛ-6/ИЛ-10	1 (0,52; 1,55)	0,46 (0,255; 1,435)	0,0862
ИЛ-1/ИЛ-10	0,68 (0,275; 1,465)	0,88 (0,54; 1,89)	0,1496
ИЛ-8/ИЛ-10	9,6 (5,75; 35,31)	7,5 (2,58; 22,00)	0,1608
ИЛ-6/ФНО-α	0,73 (0,510; 1,820)	0,64 (0,395; 1,450)	0,5163
ИЛ-10/ФНО-α	0,94 (0,310; 1,680)	1 (0,470; 2,630)	0,1788
ИЛ-1/ФНО-α	0,77 (0,43; 1,1)	1,19 (0,890; 2,295)	< 0,0001

Примечание. Данные представлены в виде медиан и нижнего и верхнего квартилей; p – уровень статистической значимости при сравнении значений параметров между группами с использованием критерия Манна – Уитни.

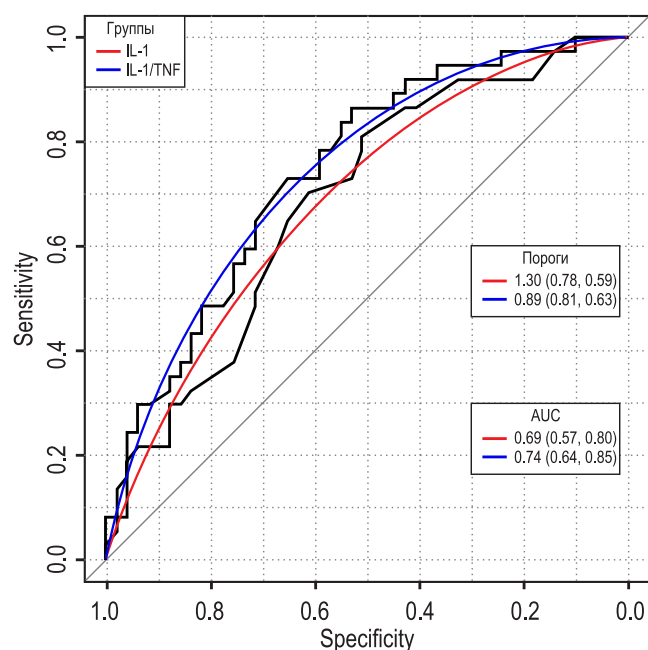


РИС. 2.

ROC-кривая концентрации ИЛ-1 или отношения ИЛ-1/ФНО-α у женщин репродуктивного возраста с или без хронического эндометрита на фоне нормальной или избыточной массы тела: ИЛ-1 – ROC-кривая концентрации ИЛ-1 у пациенток с или без хронического эндометрита; ИЛ-1/TNF – ROC-кривая отношения ИЛ-1/ФНО-α у пациенток с или без хронического эндометрита; Sensitivity – чувствительность; Specificity – специфичность; точка отсечения концентрации ИЛ-1 – 1,3 (95% ДИ: 0,76; 2,15); точка отсечения отношения ИЛ-1/ФНО-α – 0,89 (95% ДИ: 0,69; 1,37)

FIG. 2.

ROC curve of IL-1 concentration or IL-1/TNF-a ratio in premenopausal women with or without chronic endometritis against the background of normal weight or overweight: IL-1 – ROC curve of IL-1 concentration in patients with or without chronic endometritis; IL-1/TNF – ROC curve of IL-1/TNF-a ratio in patients with or without chronic endometritis; the cut-off point for IL-1 concentration is 1.3 (95% CI: 0.76; 2.15); the cut-off point for IL-1/TNF-a ratio is 0.89 (95% CI: 0.69; 1.37)

Так, у женщин с ХЭ значения концентрации ИЛ-1 составили $\geq 1,3$ пг/мл (чувствительность 78 %, специфичность 59 %; 95% ДИ: 0,76; 2,15 пг/мл), а значение отношения ИЛ-1/ФНО- α составило $\geq 0,89$ (чувствительность 81 %, специфичность 63 %; 95% ДИ: 0,69; 1,37). Также мы рассчитали ОШ для установленных пороговых значений, которое для ИЛ-1 составило 3,732 (95% ДИ: 1,503; 9,267), для отношения ИЛ-1/ФНО- α – 6,243 (95% ДИ: 2,356; 16,546).

Низкая специфичность полученных пороговых точек могла быть обусловлена тем, что в группы входили как женщины с нормальной массой тела, так и женщины с избыточной массой тела и ожирением, у ко-

торых на фоне повышенных значений ИМТ могло наблюдаться хроническое воспаление. При этом стоит отметить, что нами не выявлена статистическая значимость различий значения ИМТ в исследованных группах: 25,92 (22,51; 30,14) кг/м² у здоровых женщин против 23,84 (21,05; 28,38) кг/м² у пациенток с ХЭ ($p = 0,105$). Поэтому далее мы сравнили значения концентрации интерлейкинов и их отношений между женщинами с или без ХЭ в зависимости от ИМТ. Также у женщин изученных групп мы оценили концентрацию СРБ в крови в качестве маркера хронического системного воспаления при избыточной массе тела и ожирении (табл. 2) [15].

ТАБЛИЦА 2

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ИЛИ БЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА

TABLE 2

MAIN CHARACTERISTICS AND CONCENTRATION OF INTERLEUKINS IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH OR WITHOUT CHRONIC ENDOMETRITIS DEPENDING ON BODY MASS INDEX

Параметры	Контроль (n = 49)		ХЭ (n = 37)		p ^a
	ИМТ < 25 кг/м ² (n = 18)	ИМТ ≥ 25 кг/м ² (n = 31)	ИМТ < 25 кг/м ² (n = 20)	ИМТ ≥ 25 кг/м ² (n = 17)	
	1	2	3	4	
Возраст	38 (33,5; 41)	38 (34; 41)	39 (36; 43)	39 (36; 42,75)	p _{все} = 0,4031
ИМТ, кг/м ²	21,48 (20,13; 23,29)	28,42 (26,27; 31,78)	21,18 (20,06; 23,28)	28,79 (27,12; 29,77)	p _{все} < 0,001 p ₁₋₃ = 0,704 ^b p ₁₋₄ < 0,001 ^b p ₂₋₄ = 0,1069 ^b
p ^b	< 0,001		< 0,001		
Провоспалительные цитокины					
ИЛ-1, пг/мл	0,8 (0,5; 1,25)	1,2 (0,72; 1,9)	1,65 (1,013; 2,975)	1,8 (1,1; 2,15)	p _{все} = 0,0103 p ₁₋₃ = 0,0059 ^b p ₁₋₄ = 0,0024 ^b p ₂₋₄ = 0,1069 ^b
p ^b	0,1187		0,982		
ИЛ-6, пг/мл	0,955 (0,575; 1,825)	1,5 (1,04; 2,4)	0,9 (0,425; 2,5)	0,9 (0,55; 2,1)	0,2159
ИЛ-8, пг/мл	18,5 (6,775; 45,4)	12 (5,4; 33)	12 (7,05; 30)	14 (7,65; 28,3)	0,7762
ФНО-α, пг/мл	1,8 (1,325; 2,4)	1,7 (1,3; 2)	1,3 (0,8; 1,775)	1,4 (1; 2)	0,342
ИНФ, пг/мл	0,75 (0,25; 1,35)	0,6 (0,3; 0,9)	0,85 (0,325; 1,575)	0,9 (0,4; 1,3)	0,4036
СРБ, МЕ/л	1,3 (0,55; 2,20)	2,3 (1,15; 6,35)	0,7 (0,40; 1,90)	2,8 (1,00; 3,05)	p _{все} = 0,0018 p ₁₋₃ = 0,2803 ^b p ₁₋₄ = 0,1036 ^b p ₂₋₄ = 0,5538 ^b
p ^b	0,0130		0,0142		
Противовоспалительные цитокины					
ИЛ-10, пг/мл	1,55 (0,55; 2,3)	1,5 (0,09; 2,3)	2 (0,75; 3,4)	1,3 (0,6; 3,1)	0,6008
Отношения про- и противовоспалительных цитокинов					
ИНФ/ИЛ-10	0,465 (0,215; 0,805)	0,375 (0,095; 0,553)	0,385 (0,178; 0,618)	0,430 (0,270; 1,620)	0,3679
ИЛ-6/ИЛ-10	0,870 (0,658; 1,485)	0,895 (0,588; 1,615)	0,595 (0,248; 1,160)	0,440 (0,260; 2,000)	0,2020
ИЛ-1/ИЛ-10	0,705 (0,338; 1,833)	0,655 (0,230; 1,225)	0,610 (0,420; 2,833)	1,130 (0,690; 1,600)	0,4176
ИЛ-8/ИЛ-10	18,66 (7,95; 36,82)	8,03 (5,28; 28,06)	7,37 (2,64; 24,84)	7,50 (2,39; 20,00)	0,2687
ИЛ-6/ФНО-α	0,725 (0,545; 1,678)	0,880 (0,580; 2,190)	0,655 (0,425; 1,495)	0,640 (0,385; 1,305)	0,6363
ИЛ-10/ФНО-α	1,000 (0,410; 1,343)	0,940 (0,050; 1,880)	1,775 (0,405; 3,093)	0,890 (0,540; 2,425)	0,4826
ИЛ-1/ФНО-α	0,675 (0,315; 0,9475)	0,79 (0,44; 1,19)	1,260 (1,015; 2,683)	1,140 (0,815; 2,015)	p _{все} = 0,0022 p ₁₋₃ = 0,0011 ^b p ₁₋₄ = 0,0157 ^b p ₂₋₄ = 0,2661 ^b
p	0,7619		0,2661		

Примечание. Данные представлены в виде медиан и верхних и нижних квартилей; а – уровень статистической значимости при сравнении значений параметров между группами с использованием критерия Краскела – Уоллиса; б – уровень статистической значимости при попарном сравнении значений параметров между группами с использованием критерия Манна – Уитни.

Мы обнаружили статистически значимо более высокие концентрацию ИЛ-1 и значение отношения ИЛ-1/ФНО- α у женщин с ХЭ вне зависимости от ИМТ по сравнению с результатами у женщин без ХЭ с нормальной массой тела. При этом мы не выявили существенных различий значений данных показателей у женщин без ХЭ и с ХЭ на фоне избыточной массы тела и ожирения. Это можно объяснить предположительным наличием у женщин с избыточной массой тела и ожирением хронического системного воспаления [15], что подтверждается статистически значимо повышенным уровнем СРБ у таких женщин вне зависимости от наличия ХЭ. Кроме того, у женщин с избыточной массой тела и ожирением нами установлена статистически значимая положительная корреляция СРБ с ИМТ ($r = 0,495; p < 0,001$), которая отсутствовала у женщин с нормальной массой тела ($r = 0,050; p = 0,763$).

Далее мы провели ROC-анализ для установления пороговых значений риска наличия ХЭ для ИЛ-1 или отношения ИЛ-1/ФНО- α у женщин с нормальной массой тела (рис. 3).

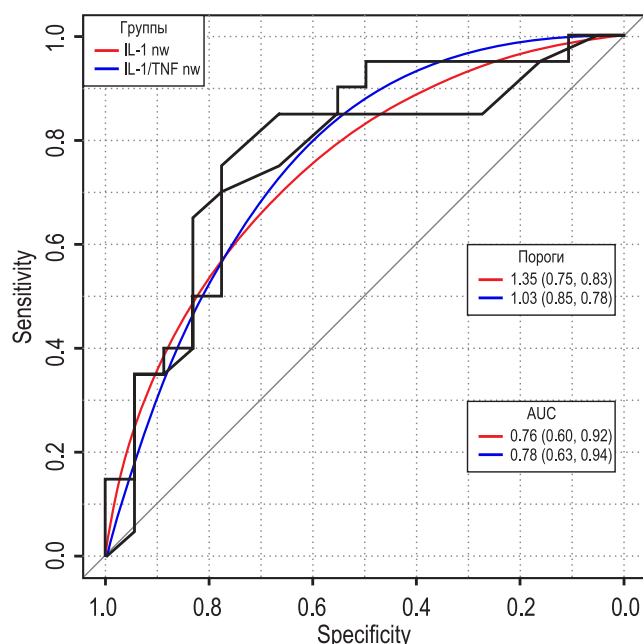


РИС. 3.

ROC-кривая концентрации ИЛ-1 или отношения ИЛ-1/ФНО- α у женщин репродуктивного возраста с или без хронического эндометрита на фоне нормальной массы тела: IL1 nw – ROC-кривая концентрации ИЛ-1 у пациенток с нормальной массой тела; IL1/TNF nw – ROC-кривая отношения ИЛ-1/ФНО- α у пациенток с нормальной массой тела; Sensitivity – чувствительность; Specificity – специфичность; точка отсечения концентрации ИЛ-1 – 1,35 (95% ДИ: 0,88; 2,15); точка отсечения отношения ИЛ-1/ФНО- α – 1,03 (95% ДИ: 0,81; 1,27)

FIG. 3.

ROC curve of IL-1 concentration or IL-1/TNF- α ratio in premenopausal women with or without chronic endometritis against the background of normal weight: IL1 nw – ROC curve of IL-1 concentration in patients with normal weight; IL1/TNF nw – ROC curve of IL-1/TNF- α ratio in patients with normal weight; the cut-off point for IL-1 concentration is 1.35 (95% CI: 0.88; 2.15); the cut-off point for IL-1/TNF- α ratio is 1.03 (95% CI: 0.81; 1.27)

Нами обнаружено, что у женщин с ХЭ на фоне нормальной массы тела концентрация ИЛ-1 составляет $\geq 1,35$ пг/мл (чувствительность 75 %, специфичность 83 %; 95% ДИ: 0,88; 2,15), а значение отношения ИЛ-1/ФНО- α составило $\geq 1,03$ (чувствительность 85 %, специфичность 78 %; 95% ДИ: 0,81; 1,27). ОШ для установленных пороговых значений составило: для ИЛ-1 – 8,167 (95% ДИ: 1,885; 35,381), для отношения ИЛ-1/ФНО- α – 15 (95% ДИ: 3,027; 74,32).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы изучили уровни про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин с или без ХЭ, в том числе в зависимости от ИМТ. По результатам исследования мы установили, что у женщин с ХЭ вне зависимости от ИМТ наблюдаются статистически значимо более высокие значения сывороточной концентрации ИЛ-1, а также отношения ИЛ-1/ФНО- α . Также с помощью ROC-анализа нами определены пороговые значения для данных параметров в отношении наличия ХЭ. Однако чувствительность определённых пороговых значений концентрации ИЛ-1 и ИЛ-1/ФНО- α оказалась относительно невысокой, в связи с чем мы решили проанализировать уровни про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с или без ХЭ в зависимости от ИМТ, так как наличие избыточной массы тела и ожирения может провоцировать хроническое системное воспаление и оказывать влияние на уровень сывороточных цитокинов [12], что клинически может проявляться повышением уровня СРБ [15]. Согласно проведённому анализу, мы также обнаружили статистически значимую ассоциацию более высоких значений ИЛ-1 и ИЛ-1/ФНО- α с наличием ХЭ только у женщин с нормальной массой тела, но не у женщин с избыточной массой тела и ожирением. При этом у женщин с избыточной массой тела вне зависимости от наличия или отсутствия ХЭ мы выявили существенно более высокий уровень СРБ, чем у женщин с нормальной массой тела, что косвенно подтверждает вклад повышенного ИМТ в развитие системного воспаления. Последующий ROC-анализ с установлением пороговых значений показал более выраженные чувствительность и специфичность для определённых точек по сравнению со значениями, установленными для женщин, без учёта ИМТ. Таким образом, мы выявили, что для женщин репродуктивного возраста с нормальной массой тела ХЭ сопровождается повышением концентрации ИЛ-1 $\geq 1,35$ пг/мл и значения отношения ИЛ-1/ФНО- α $\geq 1,03$.

Провоспалительные цитокины в слизистой оболочке матки вырабатываются нейтрофилами, макрофагами, а также эпителиальными клетками в ответ на действие регуляторных факторов в физиологических условиях и антигенов бактерий и вирусов в случае развития патологического процесса. Так, нейтрофилы, находящиеся в слизистой оболочке матки, под воздействием липополисахаридов (ЛПС) бактерий могут продуцировать ИФН- γ , а также ИЛ-12 и ФНО- α . ИФН- γ в свою очередь активирует макрофаги [16], которые располага-

ются в субэпителиальной строме эндометрия и первыми распознают чужеродные антигены [17]. ЛПС могут также напрямую стимулировать макрофаги на продукцию провоспалительного ИЛ-1 β , который обуславливает секрецию эндометриальными эпителиальными клетками человеческого β -дефензина-2 для противостояния бактериальной инвазии [18]. Развитию воспаления в эндометрии также могут способствовать Т-хелперы 1 (Th1, T helpers 1), которые продуцируют ФНО- α [19]. Кроме того, на эпителиальных клетках, моноцитах и дендритных клетках эндометрия экспрессируются белки, которые обеспечивают прямое стимулирование продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) [20]. Таким образом, при развитии ХЭ под действием ЛПС бактерий и других провоспалительных факторов в полости матки значительно повышается экспрессия цитокинов, ответственных за воспалительную реакцию.

Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, ФНО- α) наряду со множеством гормонов (эстроген, прогестерон) и факторов децидуализации и деградации внеклеточного матрикса эндометрия (интегрин β 3, IGFBP1 и металлопротеиназы) являются факторами регуляции рецептивности эндометрия, которая определяет успешность имплантации эмбриона. У пациенток с ХЭ отмечают изменения экспрессии и функционирования данных факторов, что может обуславливать развитие бесплодия и привычного невынашивания на фоне данного заболевания [3].

Так W.J. Wang и соавт. (2019) показали, что в эндометрии у женщин репродуктивного возраста с ХЭ повышена экспрессия провоспалительного ИЛ-17 и снижена экспрессия противовоспалительного ИЛ-10 [2]. В наших предыдущих исследованиях мы обнаружили повышение секреции ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, а также ИНФ- γ и ФНО- α в эндометрии женщин с ХЭ по сравнению с результатами у здоровых женщин [21, 22]. С. Tortorella и соавт. (2014) также установили повышенную концентрацию провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также ФНО- α в менструальной крови у женщин с хроническим эндометритом. При этом в отношении скрининга ХЭ выявили более высокую чувствительность для таких показателей, как отношение ИЛ-6/ФНО- α и ИЛ-6/ИЛ-1 β [23].

На настоящий момент наиболее эффективным и воспроизводимым методом диагностики ХЭ является выявление CD138⁺ клеток в строме эндометрия при проведении пайпель-биопсии [5]. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность данного метода диагностики, он имеет ряд ограничений. В частности, пайпель-биопсия является малой гинекологической операцией, и её назначение требует наличия показаний. При этом известно, что ХЭ зачастую может протекать бессимптомно. Такие затруднения обуславливают необходимость поиска новых менее инвазивных методов диагностики ХЭ [4, 6, 7].

Так, некоторые исследователи предпринимали попытки выявить ассоциацию между уровнем цитокинов в сыворотке крови и наличием ХЭ. По результатам исследования Л.В. Ткаченко и соавт. (2020) в аспиратах полости матки, а также в сыворотке крови женщин с ХЭ обнаружили повышение концентрации провоспалитель-

ных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α и ИНФ- γ [10]. И.П. Кольцов и соавт. (2011) зарегистрировали повышенную секрецию ИЛ-8 моноцитами крови у женщин с хроническим эндометритом [24]. Ю.А. Сорокин и соавт. (2022) в исследовании эффективности лечения ХЭ введением в полость матки кавитированного 0,9%-го раствора хлорида натрия выявили статистически значимо более высокие сывороточные значения ИЛ-1 β (7,65 [6,3–8,98] против 1,22 [0,99–1,45]; $p < 0,05$) и ФНО- α (2,75 [1,42–4,08] против 1,48 [1,29–1,67]; $p < 0,05$) у пациенток репродуктивного возраста с ХЭ по сравнению со значениями аналогичных параметров у женщин без ХЭ [25]. Эти результаты частично соотносятся с данными нашего исследования о том, что у женщин с ХЭ концентрация ИЛ-1 в сыворотке крови $\geq 1,3$ –1,35 мг/мл.

Сывороточный уровень цитокинов может изменяться под действием не только локального, но и системного воспаления. Одной из распространённых причин развития хронического системного воспаления является ожирение. Так, у людей с ожирением могут наблюдаться повышенные уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [12], а также СРБ [15]. Исходя из данного факта мы провели анализ уровней провоспалительных цитокинов у женщин репродуктивного возраста с или без ХЭ в зависимости от индекса массы тела. В результате мы выявили, что повышение сывороточного уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 и отношения ИЛ-1/ФНО- α статистически значимо только в группе женщин с ХЭ на фоне нормальной массой тела. При этом существенное повышение уровня СРБ наблюдалось только у женщин с избыточной массой тела и ожирением вне зависимости от наличия ХЭ. Это косвенно может подтверждать вклад избыточной массы тела в развитие хронического системного воспаления, выражающийся в относительном повышении уровня СРБ.

Преимуществом настоящего исследования является то, что уровень интерлейкинов у женщин с ХЭ оценивали в том числе с учётом ИМТ и уровня СРБ, так как наличие избыточной массы тела и ожирения может провоцировать хроническое системное воспаление [12, 15]. Также одним из критериев исключения служило наличие синдрома поликистозных яичников у пациенток, так как данное заболевание также ассоциировано с системным воспалением и может оказывать влияние на сывороточные уровни цитокинов [13]. К недостаткам настоящего исследования относится небольшой размер выборки пациенток, что не позволяет экстраполировать результаты исследований на общую популяцию. Также отсутствие данных об уровнях провоспалительных цитокинов непосредственно в тканях эндометрия с определением их корреляции с концентрацией цитокинов в сыворотке крови не позволяет в полной мере утверждать, что установленные закономерности в виде повышенных уровней ИЛ-1 и отношения ИЛ-1/ФНО- α напрямую связаны с наличием у пациенток ХЭ. Кроме того, мы не проводили оценку наличия у пациенток других хронических заболеваний, которые могут сопровождаться развитием хронического системного или локального воспаления, что могло оказать влия-

ние на результаты анализа уровня интерлейкинов и СРБ у обследованных пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый ре-анализ данных кросс-секционного исследования женщин репродуктивного возраста с или без ХЭ выявил существенно более высокую сывороточную концентрацию ИЛ-1 и более высокие значения отношения ИЛ-1/ФНО-α у пациенток с ХЭ на фоне нормальной массы тела по сравнению с результатами у здоровых пациенток с нормальной массой тела с установлением пороговых значений данных параметров. При этом мы не обнаружили существенных изменений уровня сывороточных цитокинов у пациенток с или без ХЭ на фоне избыточной массы тела и ожирения, что можно объяснить наличием у них системного воспаления, которое также влияет на уровень про- и противовоспалительных цитокинов. Отсутствие значительного изменения концентраций ИЛ у пациенток данной группы, возможно, связано с дисрегуляцией иммунного ответа на фоне избыточной массы тела и ожирения, ассоциированных с повышенным уровнем СРБ.

Таким образом, необходимо проведение дополнительных исследований с большим объёмом выборки, а также с оценкой уровня цитокинов не только в сыровотке крови, но и в эндометрии женщин с или без ХЭ для подтверждения полученных результатов и выявления прямой взаимосвязи между исследуемыми параметрами в сыровотке крови и эндометрии. Это позволит разработать новый метод малоинвазивной диагностики или определения степени риска наличия ХЭ у женщин репродуктивного возраста.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Данусевич И.Н. Частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений. *Acta biomedica scientifica*. 2013; 4(92): 14-16. [Danusevich IN. The frequency of occurrence of chronic endometritis in women with different variants of reproductive disorders. *Acta biomedica scientifica*. 2013; 4(92): 14-16. (In Russ.)].
2. Wang WJ, Zhang H, Chen ZQ, Zhang W, Liu XM, Fang JY, et al. Endometrial TGF-β, IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019; 17(1): 1-9. doi: 10.1186/s12958-018-0444-9
3. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017; 15(1): 1-10. doi: 10.1186/s12958-017-0233-x
4. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66(5): 410-415. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x
5. Асатунова А.В., Бадлаева А.С., Трегубова А.В., Табеева Г.И. Воспроизводимость диагностики хронического эндометрита до и после применения иммуногистохимического исследования плазматических клеток в эндометрии. *Новости клинической цитологии России*. 2023; 27(1): 5-10. [Asaturova AV, Badlaeva AS, Tregubova AV, Tabeeva GI. Reproducibility of diagnosis of chronic endometritis before and after the use of immunohistochemical examination of plasma cells in the endometrium. *Russian News of Clinical Cytology*. 2023; 27(1): 5-10. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1562-4943-2023-1-0001
6. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in clinical diagnosis and management of chronic endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(11): 2711. doi: 10.3390/diagnostics12112711
7. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации. М.; 2021. [Inflammatory diseases of the female pelvic organs. Clinical recommendations. Moscow; 2021. (In Russ.)]. URL: <https://www.infomed39.ru/upload/iblock/007/t7cdo4j9ro5jyc55f0524xi4d2i730iw/Vospalitelnye-bolezni-zhen-skikh-tazovykh-organov.pdf> [дата доступа: 03.05.2021].
8. Шарифулин Э.М., Игумнов И.А., Круско О.В., Аталян А.В., Сутурина Л.В., Особенности хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 27-36. [Sharifulin EM, Igumnov IA, Krusko OV, Atalyan AV, Suturina LV. Features of chronic endometritis in women of reproductive age with polycystic ovary syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 27-36. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.3
9. Иевлева К.Д., Данусевич И.Н., Аталян А.В., Шарифулин Э.М., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г., и др. Уровень адипокинов и их ассоциация с хроническим эндометритом у женщин репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023; 22(5): 60-68. [Ievleva KD, Danusevich IN, Atalyan AV, Sharifulin EM, Lazareva LM, Nadelyaeva IG, et al. Adipokine levels and their association with chronic endometritis in reproductive-aged women. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023; 22(5): 60-68. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1726-1678-2023-5-60-68
10. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Жаркин Н.А., Бурова Н.А., Белан Э.Б. Оценка цитокинового статуса у пациенток с хроническим эндометритом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10(4): 762-768. [Tkachenko LV, Sviridova NI, Zharkin NA, Burova NA, Belan EB. Assessing cytokine status of patients with chronic endometritis combined with endometrial hyperplastic processes in reproductive period. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10(4): 762-768. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-AOC-1357
11. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Гречканев Г.О., Боровкова Л.В., Зиновьев А.Н., Николаева О.А., и др. Определение биомаркеров в менструальной крови как возможность неинвазивной диагностики воспалительного процесса в полости матки. *Медицинский альманах*. 2016; 45(5): 88-91. [Motvilova TM, Kachalina TS, Grechkanev GO, Borovkova LV, Zinov'ev AN, Nikolaeva OA, et al. Determining of biomarkers in menstrual blood as possibility of non-invasive diagnostics of inflammatory process in uterine cavity. *Medical Almanac*. 2016; 45(5): 88-91. (In Russ.)].

12. Bays HE, Bindlish S, Clayton TL. Obesity, diabetes mellitus, and cardiometabolic risk: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS). *Obesity Pillars*. 2023; 2023: 100056. doi: 10.1016/j.obpill.2023.100056
13. Daan NMP, Koster MPH, de Wilde MA, Dalmeijer GW, Evelein AMV, Fauser BCJM, et al. Biomarker profiles in women with PCOS and PCOS offspring; a pilot study. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0165033. doi: 10.1371/journal.pone.0165033
14. Шарифулин Э.М., Лазарева Л.М., Каня О.В., Стефаненкова А.А., Белых Д.В., Сутурина Л.В. Состояние эндометрия при синдроме поликистозных яичников в репродуктивном возрасте. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 136-142. [Sharifulin EM, Lazareva LM, Kanya OV, Stefanenkova AA, Belykh DV, Suturina LV. Endometrial morphology in women of reproductive age with PCOS. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 136-142. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.21
15. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ETH. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: Linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6): 1112-1113. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.017
16. Yeaman GR, Collins JE, Currie JK, Guyre PM, Wira CR, Fanger MW. IFN gamma is produced by polymorphonuclear neutrophils in human uterine endometrium and by cultured peripheral blood polymorphonuclear neutrophils. *J Immunol*. 1998; 160: 5145-5153.
17. Soares MJ, Chakraborty D, Kubota K, Renaud SJ, Rumi MA. Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy. *Int J Dev Biol*. 2014; 58: 247-259. doi: 10.1387/ijdb.140083ms
18. Pioli PA, Weaver LK, Schaefer TM, Wright JA, Wira CR, Guyre PM. Lipopolysaccharide-induced IL-1 beta production by human uterine macrophages up-regulates uterine epithelial cell expression of human beta-defensin 2. *J Immunol*. 2006; 176: 6647-6655. doi: 10.4049/jimmunol.176.11.6647
19. D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Pontecorvi A, Gratta M, Scambia G, Di Simone N. Endometrial microbes and microbiome: Recent insights on the inflammatory and immune "players" of the human endometrium. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 80: e13065. doi: 10.1111/aji.13065
20. Zhu N, Yang X, Liu Q, Chen Y, Wang X, Li H, et al. "Iron triangle" of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium. *Front Immunol*. 2022; 13: 928475. doi: 10.3389/fimmu.2022.928475
21. Danusevich IN, Sharifulin EM, Nemchenko UM, Kolesnikova LI. Features of the immune system functioning with persistence of infectious agents in women with chronic endometrial inflammation and reproductive disorders. *Int J Biomed*. 2020; 10(4): 362-368. doi: 10.21103/Article10(4)_OA6
22. Danusevich IN, Lazareva LM, Nemchenko UM, Kolesnikova LI. Endometrial cytokines in women with reproductive disorders. *Int J Biomed*. 2021. 11(4): 526-531. doi: 10.21103/Article11(4)_OA20
23. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabbà C, et al. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2014; 101(1): 242-247. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041
24. Кольцов И.П., Храмова И.А. Взаимосвязь секреторно-синтетических процессов в моноцитах/макрофагах с уровнем секреции интерлейкина-8 моноцитами крови при эндометрите. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011; (3): 58-60. [Koltsov IP, Khramova IA. Interrelation between secretory and synthetic processes in monocytes/macrophages and level of interleukine-8 secretion by blood monocytes in case of endometritis. *Pacific Medical Journal*. 2011; (3): 58-60. (In Russ.)].
25. Сорокин Ю.А., Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Клинико-иммунологическое обоснование ультразвуковой кавитации в комплексном лечении бесплодия при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2022; 24(5): 355-361. [Sorokin YuA, Gizinger OA, Radzinsky VE. A clinical and immunological rationale for ultrasonic cavitation use in the complex treatment of infertility in chronic endometritis. *Gynecology*. 2022; 24(5): 355-361. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20795696.2022.5.201866

Сведения об авторах

Иевлева Ксения Дмитриевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: asiya91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>

Данусевич Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: irinaemails@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Аталян Алина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально-значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Егорова Ирина Юрьевна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: egorovairina1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-9810>

Бабаева Наталья Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Рашидова Мария Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rashidovama@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Ахмедзянова Маргарита Рашидовна – младший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: margarita.ahmedzyanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1677-3054>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Наделяева Яна Геннадьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Лазарева Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Сутурина Лариса Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

Information about the authors

Kseniia D. Ievleva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: asi91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>

Irina N. Danusevich – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: irinaemails@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Alina V. Atalyan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Socially Significant Problems of Reproduction, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Irina Yu. Egorova – Postgraduate at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: egorovairina1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-9810>

Natalia I. Babaeva – Junior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Maria A. Rashidova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rashidovama@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Margarita R. Akhmedzyanova – Junior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: margarita.axmedzyanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1677-3054>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Iana G. Nadeliaeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Lyudmila M. Lazareva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Larisa V. Suturina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>