

Оригинальная статья
УДК 618;616:612.017.1
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-5-10>

Особенности цитокинопродукции на системном и локальном уровне у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом

М.А. Левкович¹, Н.В. Ермолова¹, И.И. Крукиер¹, В.В. Авруцкая¹, Ю.А. Петров¹, А.А. Григорьянц²,
А.В. Забайрачная³

¹Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

³Городская больница скорой медицинской помощи, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Левкович Марина Аркадьевна, xlma@mail.ru.

Аннотация. Цель: установить особенности цитокинопродукции у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом при различных стадиях заболевания. **Материалы и методы:** в исследование вошли 52 пациентки с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ): I группа — 31 пациентка с I–II стадиями НГЭ, II группа — 21 больная с III–IV стадиями заболевания, контрольная группа — 20 женщин без эндометриоза. Образцы сыворотки крови были получены до анестезии, а образцы перитонеальной жидкости (ПЖ) — при эндоскопическом обследовании. Определение содержания цитокинов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости проводили методом иммуноферментного анализа на многофункциональном счётчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением Victor (Финляндия). TNF-α, IL-10 — с использованием реактивов фирмы BenderMed Systems (Austria). IL-13, IL-18 с использованием реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (США) согласно рекомендациям производителя. Для формирования базы данных и проведения статистического исследования использовали пакеты прикладных программ («Мегастат» и Statistica 10.0). Для определения статистических различий между группами для независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, для зависимых — критерий Вилкоксона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Данные представлены в виде медианы и квартилей. **Результаты:** при I–II стадиях НГЭ выявлено повышение уровня TNF-α, IL-18 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, что может стимулировать пролиферацию, инвазию клеток эндометрия и неоваскуляризацию, III–IV стадия заболевания характеризовалась повышением уровня TNF-α, IL-10, IL-13 в перитонеальной жидкости, что способствует прогрессированию заболевания за счёт уклонения эктопических клеток эндометрия от иммунного контроля. **Заключение:** выявленные особенности продукции про и противовоспалительных цитокинов на системном и локальном уровне при различных стадиях НГЭ подтверждают их значимость в развитии заболевания. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на понимание механизмов, лежащих в основе прогрессирования НГЭ и разработку способов ранней диагностики.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, цитокины, сыворотка крови, перитонеальная жидкость.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Левкович М.А., Ермолова Н.В., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Петров Ю.А., Григорьянц А.А., Забайрачная А.В. Особенности цитокинопродукции на системном и локальном уровне у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):5-10. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-5-10.

Features of cytokine production at the systemic and local level in patients of reproductive age with external genital endometriosis

M.A. Levkovich¹, N.V. Ermolova¹, I.I. Krukier¹, V.V. Avrutsкая¹, Yu.A. Petrov¹, A.A. Grigoryants²,
A.V. Zabayrachnaya³

¹Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

³City Emergency Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Marina A. Levkovich, xlma@mail.ru.

Annotation. Objective: to establish the features of cytokine production in patients of reproductive age with external genital endometriosis at various stages of the disease. **Materials and methods:** the study included 52 patients with external genital endometriosis (EGE). Group I consisted of 31 patients with stages I–II of EGE, group II — 21 patients with stages III–IV of the disease, control group — 20 women without endometriosis. Serum samples were obtained before anesthesia, and peritoneal fluid (PF) samples were obtained during endoscopic examination of patients. Determination of the content of cytokines in blood serum and peritoneal fluid was carried out by enzyme immunoassay using a multifunctional counter for enzyme immunoassays with Victor software (Finland). TNF- α , IL-10 — using reagents from BenderMed Systems (Austria). IL-13, IL-18 using reagents from Cloud-CloneCorp (USA) according to the manufacturer's recommendations. Application software packages (Megastat and Statistica 10.0) were used to create a database and conduct statistical research. To determine statistical differences between groups, the Mann-Whitney test was used for independent groups and the Wilcoxon test for dependent groups. P values less than 0.05 were considered statistically significant. Data are presented as median and quartiles. **Results:** at stages I–II of EGE, an increase in the level of TNF- α , IL-18 was detected in the blood serum and peritoneal fluid, which can stimulate proliferation, invasion of endometrial cells and neovascularization; stage III–IV of the disease was characterized by an increase in the level of TNF- α , IL-10, IL-13 in the peritoneal fluid, which promotes disease progression by evading ectopic endometrial cells from immune control. **Conclusion:** the identified features of the production of pro- and anti-inflammatory cytokines at the systemic and local level at various stages of EGE confirm their importance in the development of the disease. Further research is needed to understand the mechanisms underlying the progression of NGE and to develop methods for early diagnosis.

Keywords: external genital endometriosis, cytokines, blood serum, peritoneal fluid.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Levkovich M.A., Ermolova N.V., Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Petrov Yu.A., Grigoryants A.A., Zabayrachnaya A.V. Features of cytokine production at the systemic and local level in patients of reproductive age with external genital endometriosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):5-10. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-5-10.

Введение

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) — хроническое воспалительное гинекологическое заболевание, характеризующееся имплантацией эндометриоидных образований за пределами матки, которое поражает около 6–10% женщин репродуктивного возраста. При этом пациентки страдают от изнурительных болей в области таза, дисменореи, диспареунии, бесплодия [1,2,3]. Для объяснения патогенеза эндометриоза было предложено множество теорий и гипотез. Наиболее широко распространённой теорией, объясняющей этиологию эндометриоза, является гипотеза ретроградной менструации, при этом жизнеспособные менструальные фрагменты проходят обратно через фаллопиевы трубы в брюшную полость, что впоследствии приводит к имплантации этих клеток во внematочные ectopические участки. Однако эта теория не объясняет наличие заболевания в раннем пубертатном периоде у подростков и то, почему эндометриоз встречается только у определенной части женского населения [4].

В последние годы выдвинуто предположение о возможной роли нарушения иммунного гомеостаза в патогенезе НГЭ [5]. Воспаление брюшины и дисрегуляция работы иммунной системы являются основными компонентами в патогенезе эндометриоза. У больных с эндометриоидными поражениями наблюдаются выраженные изменения факторов иммунитета в циркулирующей крови и перитонеальной жидкости. Иммунные клетки, такие как макрофаги, естественные клетки-киллеры (NK), дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, T- и B-лимфоциты. Также медиаторы воспаления способствуют имплантации и фиброгенезу эндометриоидных поражений [6]. Известно, что цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ. При НГЭ в сыворотке крови и перитонеальной жидкости значительно возрастает концентрация провоспалительных цитокинов, продуцируемых в основном макрофагами, которые могут способствовать

образованию эндометриоидных кист яичников, вызывая воспалительные реакции и нарушая течение постовульторных процессов [7].

Продemonстрировано повышение перитонеального уровня IL-18 у больных НГЭ, что приводило к выработке простагландинов и болевому синдрому [8]. Более того, цитокины в перитонеальной жидкости могут напрямую стимулировать пролиферацию, инвазию клеток эндометрия и неоваскуляризацию, ускоряя прогрессирование эндометриоидных поражений [9]. Хотя НГЭ считается воспалительным заболеванием, однако все большее число исследований предполагает, что дифференциальная экспрессия противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-13) происходит у женщин с эндометриозом, в том числе в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и ectopических поражениях. Эти противовоспалительные цитокины также могут играть роль в прогрессировании эндометриоза, в том числе путём содействия выживанию, росту, инвазии, дифференцировке, ангиогенезу и уклонению эндометриоидных поражений от иммунного надзора [10]. Дисфункция иммунного микроокружения усиливает адгезию, пролиферацию и инвазию клеток эндометрия, способствуя развитию эндометриоза. На сегодняшний день очевидно, что в формировании НГЭ значительную роль играют нарушения иммунной системы, однако данные, полученные различными исследователями достаточно противоречивы. Необходимы новые сведения для разработки диагностических биомаркеров и стратегий терапии эндометриоза.

Цель исследования — установить особенности цитокинопродукции у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом при различных стадиях заболевания.

Материалы и методы

В исследовании вошли 52 пациентки с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ): I группа — 31 пациентка с

I–II стадиями НГЭ, II группа — 21 больная с III–IV стадиями заболевания, контрольная группа — 20 женщин без эндометриоза. Образцы сыворотки крови были получены до анестезии, а образцы перитонеальной жидкости (ПЖ) — при эндоскопическом обследовании пациенток. Определение содержания цитокинов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости проводили методом иммуноферментного анализа на многофункциональном счетчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением Victor (Финляндия), TNF- α , IL-10 — с использованием реактивов фирмы BenderMed Systems (Austria), IL-13, IL-18 — с использованием реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (США) согласно рекомендациям производителя. Для формирования базы данных и проведении статистического исследования использовали пакеты прикладных программ («Мегастат» и Statistica 10.0). Для определения статистических различий между группами применялся критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Данные представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый преимущественно активированными макрофагами. Он способствует выработке других провоспалительных цитокинов, участвует в нормальной физиологии пролиферации и отторжения эндометрия [11]. У женщин в I группе по сравнению с контрольной выявлено статистически значимое повышение содержания TNF- α в сыворотке крови

($p < 0,05$). При сравнении показателей между группами обнаружено, что уровень TNF- α в I группе превышал показатели во II группе в 1,4 раза ($p < 0,05$). Исследование уровня TNF- α в перитонеальной жидкости в обеих исследуемых группах показало статистически значимое повышение по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), наибольший его уровень отмечен в I группе, что превышало показатели в контрольной группе в 1,3 раза (табл.).

IL-18 может регулировать провоспалительные цитокины, действовать как мощный ангиогенный фактор, индуцируя миграцию эндотелиальных клеток и увеличивая выработку матриксных металлопротеиназ, является доминирующим цитокином, участвующим в менструальном цикле.

В I группе по сравнению с контрольной выявлено статистически значимое повышение содержания IL-18 в сыворотке крови ($p < 0,05$). При сравнении показателей между группами различий не обнаружено. Исследование уровня IL-18 в перитонеальной жидкости показало статистически значимое его повышение у пациенток с различными стадиями эндометриоза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Наибольший его уровень зарегистрирован в I группе, что превышало показатели в контрольной группе в 2,4 раза (табл.).

IL-10 оказывает супрессивное действие, подавляя Th17 и развитие воспаления, приводя к редукции иммунного ответа против имплантатов эндометрия, способствуя развитию эндометриоза. У пациенток с НГЭ по сравнению с контрольной группой отмечается статистически значимое повышение IL-10 только в перитонеальной жидкости ($p < 0,05$), наибольшие значения отмечены

Таблица / Table

Показатель, пг/мл Indicator, pg/ml	Клинические группы Clinical groups		
	I группа I group (n=31)	II группа II group (n=21)	Контроль Control (n=20)
TNF- α (сыворотка крови / blood serum)	12,11(9,1;13,8)* ▲	8,67(6,9;14,45)	7,9(6,25;14,91)
TNF- α (ПЖ / peritoneal fluid)	14,1(8,6;20,8)*	13,7 (7,54;18,8)*	10,6(7,16;16,8)
IL-18 (сыворотка крови / blood serum)	33,7(25,3;44,9) *	26,4(18,9;32,3)	19,7(16,3;25,9)
IL-18 (ПЖ / peritoneal fluid)	76,9(50,3;85,6)* ▲	55,4(48,4;60,1)*	32,4(22,3;40,9)
IL-10 (сыворотка крови / blood serum)	7,71(3,8;10,05)	7,12(2,58;7,4)	7,23(2,0;11,1)
IL-10 (ПЖ / peritoneal fluid)	9,24(6,9;14,5)*	12,2(6,9;20,33)*	6,9(3,98;12,1)
IL-13 (сыворотка крови / blood serum)	7,95(5,9;9,2)	6,62(4,44;13,3)	6, 1(3,9;9,8)
IL-13(ПЖ / peritoneal fluid)	5,5(3,2;7,5)	9,9(8,2;11,9)* ▲	4,2(3,5;6,9)

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ▲ — статистически значимые различия между I и II группой ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant differences compared to the control group ($p < 0.05$); ▲ — statistically significant differences between groups I and II ($p < 0.05$).

во II группе, что превышало уровень в контрольной группе в 1,77 раз (табл.).

IL-13-противовоспалительный цитокин может способствовать изменению иммунной регуляции при эндометриозе, ограничивая местное воспаление, а также приводя к удалению апоптотических клеток. У женщин с поздней стадией заболевания по сравнению с контрольной и I группой отмечается статистически значимое повышение IL-13 только в перитонеальной жидкости ($p < 0,05$) (табл.).

Полученные данные свидетельствуют о том, что решающее значение в прогрессировании заболевания имеют изменения, происходящие в перитонеальной полости на локальном уровне.

Обсуждение

Наружный генитальный эндометриоз определяется как заболевание, при котором железы и строма эндометрия периодически разрастаются и распространяются за пределы полости матки, что приводит к тяжёлой хронической боли в области таза и бесплодию. Нарушенный иммунный ответ против клеток эндометрия не только не может эффективно удалять остатки эндометрия в полости таза из менструального кровотока, но также может способствовать его имплантации, неоангиогенезу и пролиферации.

TNF- α является воспалительным цитокином, играющим решающую роль в активации факторов транскрипции, участвующих в воспалении, стимулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ эндометриоидными тканями, которые участвуют в инвазии и ремоделировании матрикса эндометриоидных поражений. Нами выявлено повышение уровня TNF- α в сыворотке крови и перитонеальной жидкости только при ранних стадиях заболевания, что согласуется с данными [12] о роли TNF- α в возникновении и закреплении эндометриоидных имплантатов.

IL-18 может активировать Th1-опосредованный иммунный ответ, стимулировать синтез провоспалительных цитокинов, являясь индуктором воспалительного процесса в брюшной полости. Наше исследование показало статистически значимое повышение уровня IL-18 в перитонеальной жидкости в обеих исследуемых группах,

а в сыворотке крови — при 1–2 стадии заболевания по сравнению с пациентками без эндометриоза. Повышение уровня IL-18 может приводить к усилению адгезии и пролиферации эктопических клеток эндометрия.

Хроническое воспаление играет важную роль в возникновении и развитии эндометриоза, особенно на ранних стадиях заболевания. Поэтому часто утверждается, что эндометриоз — это с иммунологической точки зрения воспалительное заболевание, однако противовоспалительные цитокины также участвуют в патогенезе НГЭ.

Продукция IL-10 клетками имеет решающее значение для ограничения аутоиммунных и воспалительных реакций. У женщин с НГЭ по сравнению с контрольной группой отмечается статистически значимое повышение уровня IL-10 только в перитонеальной жидкости, при этом наибольшие значения отмечены при поздних стадиях заболевания.

IL-13, секретируемый преимущественно клетками Th2-типа, может стимулировать дифференцировку В-лимфоцитов, ингибировать продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов и хемокинов. У женщин с поздней стадией заболевания (II группа) по сравнению с контрольной и I группой отмечается статистически значимое повышение IL-13 только в перитонеальной жидкости. Повышение уровня противовоспалительных цитокинов на поздних стадиях заболевания может играть двоякую роль в иммунной регуляции эндометриоидного микроокружения. С одной стороны, противовоспалительные цитокины ускоряют развитие заболевания за счёт уклонения от иммунного контроля эктопических клеток эндометрия, а с другой — они ограничивают процесс воспаления.

Заключение

Таким образом, выявленные особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов на системном и локальном уровне при различных стадиях НГЭ подтверждают их значимость в развитии заболевания. Необходимо дальнейшие исследования, направленные на понимание механизмов, лежащих в основе прогрессирования эндометриоза и разработку способов ранней диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;21(4):8–16. Adamyan L.V., Farkhat K.N., Makiyan Z.N., Savilova A.M. Molekulyarno-biologicheskaya kharakteristika eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriya (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 2015;21(4):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20152158-16>
2. Ермолова Н.В., Левкович М.А., Петров Ю.А., Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Савченко А.В. Значение метаболических нарушений при бесплодии и невынашивании беременности у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022;71(4):21–31. <https://doi.org/10.17816/JOWD106001> Ermolova N.V., Levkovich M.A., Petrov Y.A., Avrutskaya V.V., Krukier I.I., Savchenko A.V. Significance of metabolomic disorders in infertility and miscarriage in patients with endometriosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2022;71(4):21–31. <https://doi.org/10.17816/JOWD106001>
3. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
4. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(2):191–198. <https://doi.org/10.1111/jog.13559>
5. Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Особенности планирования и ведения беременности у женщин с генитальным эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;3:176–185.

- Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A. Peculiarities of pregnancy planning and management of pregnancy in women with pelvic endometriosis. *Journal of obstetrics and womans diseases*. 2011;3:176–185. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 16895207
6. Левкович М.А., Ермолова Н.В., Аванесова Т.Г., Маркарян И.В. Современные взгляды на патогенез генитального эндометриоза: роль гормональных, иммунологических, генетических факторов. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(2-2):185–189.
Levkovich M.A., Yermolova N.V., Avanesova T.G., Markaryan I.V. Modern views on the pathogenesis of genital endometriosis: the role of hormonal, immunological, genetic factors. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2017;20(2-2):185–189. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 29947645
 7. Аванесова Т.Г., Левкович М.А., Ермолова Н.В., Палиева Н.В., Петров Ю.А. Роль интерлейкина-8 и полиморфизма его гена в формировании наружного генитального эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:124–129.
Avanesova T.G., Levkovich M.A., Yermolova N.V., Paliyeva N.V., Petrov YU.A. The role of interleukin-8 (IL-8) and polymorphism of IL-8 gene in formation of external genital endometriosis in patients of reproductive age. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021;3:124–129. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.124-129>
 8. Chen LH, Chan SH, Li CJ, Wu HM, Huang HY. Altered Expression of Interleukin-18 System mRNA at the Level of Endometrial Myometrial Interface in Women with Adenomyosis. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(11):5550–5561.
<https://doi.org/10.3390/cimb44110376>
 9. Zhang T, De Carolis C, Man GCW, Wang CC. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):945–955.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.017>
 10. Zhou WJ, Yang HL, Shao J, Mei J, Chang KK, et al. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(11):2111–2132.
<https://doi.org/10.1007/s00018-019-03056-x>
 11. Malutan AM, Drugan T, Costin N, Ciortea R, Bucuri C, et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(1):96–102.
<https://doi.org/10.5114/ceji.2015.50840>
 12. Babaabasi B, Ahani A, Sadeghi F, Bashizade-Fakhar H, Khorram Khorshid HR. The Association between TNF-alpha Gene Polymorphisms and Endometriosis in An Iranian Population. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):6–11.
<https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5542>

Информация об авторах

Левкович Марина Аркадьевна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии научно исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; xlma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Ермолова Наталья Викторовна, д.м.н., доцент, руководитель акушерско-гинекологического отдела научно исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; n.ermolova@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6537-3436>

Крукиер Ирина Ивановна, д.б.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела научно исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; biochem@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>

Авруцкая Валерия Викторовна, д.м.н., доцент, руководитель амбулаторно-консультативного отделения научно исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; v.avrutskaya@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Петров Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии N 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; mr.doktorpetrov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Григорьянц Армен Александрович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; mr.vanhelsink@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Забайрачная Анастасия Викторовна, врач акушер-гинеколог, Городская больница скорой медицинской помощи, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Marina A. Levkovich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher employee of the department of allergic and autoimmune diseases in pediatrics, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; xlma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Natalya V. Ermolova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; n.ermolova@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6537-3436>

Irina I. Krukier, Dr. Sci. (Bio.), Leading Researcher of the Obstetrics and Gynecology Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; biochem@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>

Valeria V. Avrutskaya, Dr. Sci. (Med.), associate professor, and supervisor. outpatient consultation department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; v.avrutskaya@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Yuri A. Petrov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head. Department of Obstetrics and Gynecology N 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; mr.doktorpetrov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Armen A. Grigoryants, Cand. Sci. (Med.), assistant at the department of obstetrics and gynecology with a further vocational training course, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; mr.vanhelsink@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Anastasia V. Zabayrachnaya, obstetrician-gynecologist, City Emergency Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Вклад авторов

М.А. Левкович, Н.В. Ермолова, Крукиер И.И. — концепция и дизайн исследования;

А.А. Григорьянц, А.В. Забайрачная — сбор и обработка материала;

М.А. Левкович, Н.В. Ермолова, И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, Ю.А. Петров — анализ полученных данных, написание текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contribution

M.A. Levkovich, N.V. Ermolova, Krukier I.I. — concept and design of the study;

A.A. Grigoryants, A.V. Zabayrachnaya — collection and processing of material;

M.A. Levkovich, N.V. Ermolova, I.I. Krukier, V.V. Avrutskaya, Yu.A. Petrov — analysis of the data obtained, writing the text of the article.

All authors made significant contributions to the research and preparation of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 12.09.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 23.10.2023