

© Коллектив авторов, 2022

О.Б. АЛТУХОВА¹, В.Е. РАДЗИНСКИЙ², И.С. ПОЛЯКОВА¹, С.С. СИРОТИНА¹,
И.В. БАТЛУЦКАЯ¹, В.С. ОРЛОВА¹, О.А. ЕФРЕМОВА¹, М.И. ЧУРНОСОВ¹

РОЛЬ ГЕНОВ ХЕМОКИНОВ В РАЗВИТИИ ВНУТРЕННЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Актуальность: Внутренний генитальный эндометриоз и гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются одной из ведущих проблем в гинекологии. Причины и механизмы сочетанного развития внутреннего генитального эндометриоза и ГПЭ изучаются различными научными коллективами. Известно, что в развитие данной патологии включены гормональные и генетические нарушения. Хемокины участвуют в ангиогенезе, гемопоэзе, эмбриологическом развитии, развитии В- и Т-клеток, созревании дендритных клеток, воспалении, инфекции, росте опухоли и метастазировании, поэтому могут быть ассоциированы с развитием внутреннего генитального эндометриоза и его сочетания с ГПЭ. Роль межгенных взаимодействий генов хемокинов в формировании данного заболевания остается малоизученной.

Цель: Изучить связь между генами хемокинов и внутренним генитальным эндометриозом в сочетании с ГПЭ.

Материалы и методы: Обследована 91 женщина с внутренним генитальным эндометриозом в сочетании с ГПЭ и 789 женщин контрольной группы. Генотипирование 6 генов хемокинов *SDF1* с.*519 G>A rs1801157, *RANTES* с.-471 G>A rs2107538, *I-TAC* с.*1539 T>C rs4512021, *MCP1* с.77-109 G>C rs2857657, *MIP1β* с.*524 A>T rs1719153, *IL-8* с.-352 A>T rs4073 проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме Real-Time. Для расчета ассоциаций использовались отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки ассоциаций комбинаций аллелей и генотипов анализируемых генов с развитием внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с ГПЭ использовали программу APSampler.

Результаты: Выявлены ассоциации изученных генов с развитием заболевания. Частота встречаемости аллеля T гена rs4073 *IL-8* у больных внутренним генитальным эндометриозом в сочетании с ГПЭ (86/142, 60,56%) выше по сравнению с контрольной группой (379/744, 50,94%; p=0,04; ОШ=1,48; 95% ДИ 1,02–2,40). Распространенность аллеля A rs1801157 *SDF1* (38/152, 25,0%) выше по сравнению с контрольной группой (126/730, 17,26%; p=0,03; ОШ=1,59; 95% ДИ 1,06–2,40). Фактором риска развития заболевания является сочетание генотипа TT rs4073 *IL-8* с аллелем A rs1801157 *SDF1*, аллелем A rs4512021 *I-TAC* и аллелем G rs2857657 *MCP1* (ОШ=4,55; 95% ДИ 2,10–9,86; p=0,0002). Сочетание аллеля A rs4073 *IL-8* с аллелем G rs2107538 *RANTES* и аллелем T rs1719153 *MIP1β* является протективным фактором развития внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с ГПЭ (ОШ=0,36; 95% ДИ 0,18–0,73; p=0,002).

Заключение: Полиморфные локусы генов хемокинов *SDF1* с.*519 G>A rs1801157, *RANTES* с.-471 G>A rs2107538, *I-TAC* с.*1539 T>C rs4512021, *MCP1* с.77-109 G>C rs2857657, *MIP1β* с.*524 A>T rs1719153, *IL-8* с.-352 A>T rs4073 ассоциированы с развитием внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с ГПЭ.

Ключевые слова: внутренний генитальный эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, полиморфизм, гены хемокинов.

Вклад авторов: Радзинский В.Е., Чурносков М.И., Алтухова О.Б. – концепция и дизайн исследования; Алтухова О.Б., Чурносков М.И., Батлуцкая И.В., Орлова В.С., Сиротина С.С. – сбор и обработка материала; Полякова И.С. – написание текста; Радзинский В.Е., Чурносков М.И., Ефремова О.А. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Одобрение Этического комитета: Работа проведена с разрешения Регионального комитета по этике Медицинского института БелГУ.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Полякова И.С., Сиротина С.С., Батлуцкая И.В., Орлова В.С., Ефремова О.А., Чурносков М.И.

Роль генов хемокинов в развитии внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия.

Акушерство и гинекология. 2022; 8: 76–84
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.76-84>

©A group of authors, 2022

O.B. ALTUKHOVA¹, V.E. RADZINSKY², I.S. POLYAKOVA¹, S.S. SIROTINA¹,
 I.V. BATLUTSKAYA¹, V.S. ORLOVA¹, O.A. EFREMOVA¹, M.I. CHURNOSOV¹

THE ROLE OF CHEMOKINE GENES IN THE DEVELOPMENT OF ADENOMYOSIS WITH CONCURRENT ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Relevance: Adenomyosis and endometrial hyperplastic processes (EHPs) are among the leading problems in gynecology. The causes and underlying mechanisms of the concurrent development of adenomyosis and EHPs are studied by various research teams. Hormonal and genetic disorders are known to be involved in the development of this pathology. Chemokines are involved in angiogenesis, hematopoiesis, embryological development, B- and T-cell development, dendritic cell maturation, inflammation, infection, tumor growth and metastasis, so they may be associated with the development of adenomyosis and its combination with EHPs. The role of intergenic chemokine gene interactions in the formation of this disease remains poorly understood.

Objective: To investigate the relationship between chemokine genes and adenomyosis with concurrent EHPs.

Materials and methods: The study included 91 women with adenomyosis and concurrent EHPs and 789 control women. Genotyping of six chemokine genes *SDF1* c.*519 G>A rs1801157, *RANTES* c.-471 G>A rs2107538, *I-TAC* c.*1539 T>C rs4512021, *MCPI* c.77-109 G>C rs2857657, *MIP1β* c.*524 A>T rs1719153, *IL-8* c.-352 A>T rs4073 was performed by real-time PCR. The odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI) were used to evaluate associations. ARSampler software was used to assess the association of combinations of alleles and genotypes of the analyzed genes with the development of adenomyosis with concurrent EHPs.

Results: Associations of the studied genes with the development of the disease were revealed. Patients with adenomyosis and concurrent EHPs were more likely to have the T allele of the rs4073 *IL-8* gene (86/142, 60.56%) than controls (379/744, 50.94%; $p=0.04$, OR=1.48 95% CI 1.02–2.40). The prevalence of the rs1801157 *SDF1* A allele (38/152, 25.0%) was higher compared with controls (126/730, 17.26%; $p=0.03$, OR=1.59 95% CI 1.06–2.40). The combination of TT genotype rs4073 *IL-8* with A allele rs1801157 *SDF1*, A allele rs4512021 *I-TAC*, and G allele rs2857657 *MSR1* (OR=4.55, 95% CI 2.10–9.86, $p=0.0002$) was a risk factor for disease. The combination of the A allele rs4073 *IL-8* with the G allele rs2107538 *RANTES* and the T allele rs1719153 *MIR1β* is protective against the development of adenomyosis with concurrent EHPs (OR=0.36 95% CI 0.18–0.73, $p=0.002$).

Conclusion: Polymorphic chemokine gene loci *SDF1* c.*519 G>A rs1801157, *RANTES* c.-471 G>A rs2107538, *I-TAS* c.*1539 T>C rs4512021, *MSR1* c.77-109 G>C rs2857657, *MIR1β* c.*524 A>T rs1719153, *IL-8* c.-352 A>T rs4073 are associated with the development of adenomyosis with concurrent EHPs.

Keywords: genital endometriosis, hyperplastic processes, polymorphism, chemokine genes.

Authors' contributions: Radzinsky V.E., Churnosov M.I., Altukhova O.B. – conception and design of the study; Altukhova O.B., Churnosov M.I., Batlutskaya I.V., Orlova V.S., Sirotina S.S. – data collection and processing; Polyakova I.S. – manuscript drafting; Radzinsky V.E., Churnosov M.I., Efremova O.A. – manuscript editing.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: There was no funding for this study.

Ethical Approval: The study was approved by the Research Ethics Committee of the Medical Institute of BelSU.

Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Polyakova I.S., Sirotina S.S., Batlutskaya I.V., Orlova V.S., Efremova O.A., Churnosov M.I. The role of chemokine genes in the development of adenomyosis with concurrent endometrial hyperplastic processes. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2022; 8: 76–84 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.76-84>

Внутренний генитальный эндометриоз и гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются одной из ведущих проблем в гинекологии. Они нарушают репродуктивное здоровье женщин, снижают качество жизни и влияют на трудоспособность женщин всех возрастов [1–4]. Внутренний генитальный эндометриоз встречается у 7–12%, ГПЭ – у 10–15% женщин репродуктивного возраста [5]. Все чаще отмечается увеличение числа пациенток с сочетанием данных заболеваний. Эта проблема имеет важное медико-социальное зна-

чение, так как от 12 до 50% операций в гинекологических стационарах приходится на внутренний генитальный эндометриоз и его сочетание с ГПЭ [6–8].

Причины и механизмы сочетанного развития внутреннего генитального эндометриоза и ГПЭ изучаются различными научными коллективами [9–12]. Известно, что в развитие данной патологии включены гормональные и генетические нарушения [11, 13, 14]. Растет число исследований, направленных на определение влияния генетических факторов в

формировании данной патологии [15, 16]. Среди генов-кандидатов гиперпластических заболеваний матки важное значение играют гены хемокинов. Хемокины – семейство малых белков, обладающих способностью действовать как хемотаксические посредники путем передачи сигналов через рецепторы, сопряженные с G-белком. Известно, что они участвуют в ангиогенезе, гемопоэзе, эмбриологическом развитии, развитии В- и Т-клеток, созревании дендритных клеток, воспалении, инфекции, росте опухоли и метастазировании [17, 18], поэтому могут быть ассоциированы с развитием внутреннего генитального эндометриоза и его сочетания с ГПЭ. Роль межгенных взаимодействий генов хемокинов в формировании данного заболевания остается малоизученной.

Цель исследования: изучить связь между полиморфными вариантами генов хемокинов и развитием внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с ГПЭ.

Материалы и методы

Исследуемые группы сформированы в отделении гинекологии ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа: 91 женщина с установленным диагнозом внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с ГПЭ и 789 женщин без заболеваний репродуктивной системы. Все обследуемые – коренные русские жительницы Центрального федерального округа России [19]. Средний возраст больных – 40,89 (9,81) года, контрольной группы – 37,89 (7,76) года, сопоставимы по *U*-критерию Манна–Уитни, $p > 0,05$.

Критерии включения в группу больных: наличие диагноза внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с ГПЭ, подтвержденного эхографически, гистероскопически и морфологически. Работа проведена с разрешения Регионального комитета по этике Медицинского института БелГУ. Перед началом исследования все женщины подписали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных и манипуляций. Образцы периферической крови, собранные в пробирки с ЭДТА, подвергали выделению ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции.

Для анализа отобраны 6 однонуклеотидных полиморфизмов генов хемокинов: хемокиновый лиганд-5 (*RANTES* rs2107538), интерфероном- γ -индуцируемый хемоаттрактант Т-клеток альфа (*I-TAC* rs4512021), макрофагальный воспалительный белок-1 (*MIP1 β* rs1719153), интерлейкин-8 (*IL-8* rs4073), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (*MCP1* rs2857657), стромальный клеточный фактор-1 (*SDF1* rs1801157). Отобранные для исследования гены-кандидаты имеют важное медико-биологическое значение в организме человека и могут участвовать в патогенезе внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с гиперплазией эндометрия.

Анализ молекулярно-генетических локусов проведен методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением олигонуклеотидных праймеров и зондов (ООО «Синтол», Россия).

Статистический анализ

Для сравнения частот аллелей и генотипов между группами больных и контроля использовали таблицы сопряженности 2×2 и критерий χ^2 с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Эмпирическое распределение частот генотипов в группе больных и контроля по сравнению с теоретически ожидаемым определяли по закону Харди–Вайнберга с введением поправки Бонферрони, учитывающей множественные сравнения в соответствии с количеством изучаемых полиморфизмов ($n=6$); за статистически значимый уровень принимали $p_{\text{bonf}} < 0,05:6 = 0,009$.

Для выявления ассоциаций изучаемых генов с формированием внутреннего генитального эндометриоза и ГПЭ использовали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA for Windows 10.0.

Поиск комбинаций аллелей и генотипов хемокинов, ассоциированных с развитием заболевания, проводили с помощью программы APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>), использующей метод Монте–Карло–Марковских цепей (МСМС) и байесовские статистические методы [20, 21]. Для валидации найденных ассоциаций при множественных сравнениях использовали пермутационный анализ (p_{perm}). За статистически значимый уровень принимали $p_{\text{perm}} < 0,05$.

С помощью базы данных GTExportal (<https://www.gtexportal.org/>) проведена оценка влияния изученных полиморфных вариантов на уровень транскрипционной активности генов [22]. Для этого мы использовали результаты регрессионного анализа, представленного в онлайн-базе данных GTExportal [23]. Связь аллелей с уровнем экспрессии генов оценивали с помощью коэффициента линейной регрессии (β), определяющего изменение нормализованного показателя генной экспрессии на один полиморфный (альтернативный) генетический вариант [24]. С целью минимизации ошибок, связанных с ложноположительными результатами, в работе использовали данные с $p < 8 \times 10^{-5}$ и показателем FDR (False Discovery Rate) $\leq 0,05$. Регуляторные эффекты изучаемых генов оценивали по данным программы SNPinfo (<https://npinfo.niehs.nih.gov/>).

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика групп больных и контроля по медико-биологическим показателям, наличию сопутствующих заболеваний представлена в таблице 1.

Группы больных и контроля не отличаются по основным медико-биологическим характеристикам, таким как возраст ($p=0,058$), рост ($p=0,678$), вес ($p=0,135$), индекс массы тела ($p=0,236$), возраст менархе ($p=0,124$), длительность менструации ($p=0,785$), продолжительность менструального цикла ($p=0,147$). В то же время среди больных выше процент наследственной отягощенности ($p=0,001$), большее количество аборт ($p=0,0005$), больший удельный вес заболеваний эндокринной системы

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики групп больных внутренним генитальным эндометриозом в сочетании с ГПЭ и группы контроля

Характеризуемый признак	Основная группа	Контроль	P
Антропометрические показатели, M (SD)			
Возраст, лет	40,89 (9,81)	37,89 (7,76)	0,058
Рост, м	1,65 (0,01)	1,64 (0,01)	0,678
Вес, кг	70,92 (1,07)	68,97 (0,74)	0,135
Индекс массы тела, кг/м ²	25,80 (0,54)	25,11 (0,35)	0,236
Менархе и менструальный цикл, M (SD)			
Возраст менархе, лет	13,40 (0,14)	12,64 (0,04)	0,124
Длительность менструации, дни	4,90 (0,15)	4,97 (0,03)	0,785
Продолжительность менструального цикла, дни	27,32 (0,27)	28,17 (0,08)	0,147
Применение контрацепции, % (n)			
Внутриматочная контрацепция	24,18 (22)	17,11 (135)	0,128
Гормональная контрацепция	7,69 (7)	10,18 (80)	0,579
Другие виды контрацепции	37,36 (34)	60,11 (474)	0,001
Без контрацепции	30,77 (28)	12,60 (100)	0,001
Количество родов, % (n)			
Нет	38,47 (35)	0,00 (0)	0,0005
Да, в том числе:	61,53 (56)	100 (789)	
1-2	58,23 (53)	93,02 (734)	0,0005
3 и более	3,30 (3)	6,98 (55)	0,266
Количество абортов (артифициальные), % (n)			
Нет	40,66 (37)	68,57 (541)	0,0005
Да, в том числе:	59,34 (54)	31,43 (248)	
1-2	45,05 (41)	26,49 (209)	0,001
3 и более	14,29 (13)	4,94 (39)	0,001
Наследственная отягощенность по пролиферативным заболеваниям матки, % (n)			
Наличие	32,97 (30)	17,23 (136)	0,001
Отсутствие	67,03 (61)	82,76 (653)	
Соматические заболевания, % (n)			
Заболевания сердечно-сосудистой системы	25,27 (23)	26,86 (212)	0,842
Заболевания иммунной системы	1,09 (1)	0 (0)	0,193
Заболевания эндокринной системы	15,38 (14)	6,33 (50)	0,004
Заболевания нервной системы	3,29 (3)	3,04 (24)	1,000
Заболевания дыхательной системы	1,09 (1)	0,76 (6)	1,000
Без заболеваний	45,05 (41)	57,03 (450)	0,039

($p=0,004$), меньшее число родов ($p=0,0005$) и меньшее число женщин без соматических заболеваний ($p=0,039$).

Частоты аллелей и генотипов изучаемых хемокинов в основной группе и контроле представлены в таблицах 2 и 3. Следует отметить, что для полиморфного локуса rs4073 гена *IL-8* в группе контроля был зарегистрирован более высокий уровень наблюдаемой гетерозиготности по сравнению с

ожидаемой согласно равновесию Харди–Вайнберга ($H_0=0,546$, $H_E=0,500$, $P_{HWE}=0,012$). По локусу rs2857657 гена *MCP1* в группе контроля зарегистрирован более низкий уровень наблюдаемой гетерозиготности по сравнению с ожидаемой ($H_0=0,273$, $H_E=0,300$, $P_{HWE}=0,015$), но при введении поправки Бонферрони, учитывающей множественные сравнения в соответствии с количеством изучаемых полиморфизмов ($n=6$, $p_{bonf}<0,009$), данные различия

Таблица 2. Распределение аллелей полиморфных генов хемокинов у женщин с внутренним генитальным эндометриозом в сочетании с ГПЭ и в контрольной группе

Локус	Аллели	Основная группа (N=91) абс. (%)	Контроль (N=789) абс. (%)	p	ОШ (95% ДИ)
<i>IL-8</i> с.-352 A>T rs4073	n	142 (100,00)	1488 (100,00)	0,036	0,677 (0,469–0,975)
	A	56 (39,44)	730 (49,06)		
	T	86 (60,56)	758 (50,94)		
<i>SDF1</i> с.*519 G>A rs1801157	n	152 (100,00)	1460 (100,00)	0,025	0,626 (0,417–0,944)
	G	114 (75,00)	1208 (82,74)		
	A	38 (25,00)	252 (17,26)		
<i>RANTES</i> с.- 471 G>A rs2107538	n	142 (100,00)	1492 (100,00)	0,393	1,276 (0,763–2,153)
	G	122 (85,92)	1234 (82,71)		
	A	20 (14,08)	258 (17,29)		
<i>I-TAC</i> с.*1539 T>C rs4512021	n	146 (100,00)	1508 (100,00)	0,157	1,306 (0,909–1,879)
	T	90 (61,64)	832 (55,17)		
	C	56 (38,36)	676 (44,83)		
<i>MCP1</i> с.77-109 G>C rs2857657	n	134 (100,00)	1536 (100,00)	0,991	1,031 (0,638–1,679)
	C	110 (82,09)	1254 (81,64)		
	G	24 (17,91)	282 (18,36)		
<i>MIP1β</i> с.*524 A>T rs1719153	n	132 (100,00)	1460 (100,00)	0,419	1,212 (0,787–1,875)
	A	100 (75,76)	1052 (72,19)		
	T	32 (24,24)	408 (27,81)		

Примечание: N – объем выборки, n – количество анализируемых аллелей.

оказались недостоверны и исследуемые полиморфные локусы прошли тест на HWE. Распределение частот генотипов по остальным локусам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (табл. 2, 3).

В результате сравнительного анализа установлено, что аллель T rs4073 *IL-8* встречается чаще в группе больных (86/142, 60,56%) по сравнению с контрольной группой (379/744; 50,94%; $\chi^2=3,32$; $p=0,04$; ОШ=1,479; 95% ДИ 1,027–2,135). Генотип TT rs4073 *IL-8* встречается в 1,7 раза чаще (28/71, 39,44%) в группе больных по сравнению с группой контроля (88/372; 23,67%; $\chi^2=5,74$; $p=0,01$; ОШ=2,102; 95% ДИ 1,230–3,582). Выявлена более высокая частота аллеля A rs1801157 *SDF1* (38/152, 25,00%) у женщин с внутренним генитальным эндометриозом в сочетании с ГПЭ по сравнению с контрольной группой (126/730; 17,26%; $\chi^2=4,47$; $p=0,03$; ОШ=1,598; 95% ДИ 1,060–2,403).

С использованием программы APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>) выявлены сочетания аллелей и генотипов, имеющих значение в развитии заболевания. Так, сочетание аллелей A rs1801157 *SDF1*, A rs4512021 *I-TAC* и G rs2857657 *MCP1* с генотипом TT rs4073 *IL-8* в группе больных встречается значимо чаще (22,95%) по сравнению с группой контроля (6,13%; $p=0,0002$; $p_{perm}=0,001$; ОШ=4,55; 95% ДИ 2,10–9,86). Данное сочетание является рисковым фактором развития внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с

ГПЭ. Протективным фактором развития заболевания является сочетание аллелей A rs4073 *IL-8*, G rs2107538 *RANTES* и T rs1719153 *MIP1β*. Частота распространенности данной комбинации в группе больных внутренним генитальным эндометриозом в сочетании с ГПЭ составляет 18,33%, в группе контроля – 37,85% ($p=0,002$; ОШ=0,36; 95% ДИ 0,18–0,73).

Выявлены 4 гена хемокинов, оказывающие влияние на экспрессию мРНК 8 генов в разных органах (<http://www.gtexportal.org/>). Установлено, что аллель T rs2107538 гена *RANTES* ассоциирован с повышенной экспрессией гена *C17ORF50* в базальных ганглиях головного мозга ($\beta=0,82$; $FDR\leq 0,05$), гипофизе ($\beta=0,39$; $FDR\leq 0,05$), гиппокампе ($\beta=0,63$; $FDR\leq 0,05$), щитовидной железе ($\beta=0,28$; $FDR\leq 0,05$), надпочечниках ($\beta=0,46$; $FDR\leq 0,05$) и с низким уровнем транскрипции гена *RDM1* в базальных ганглиях головного мозга ($\beta=-0,41$; $FDR\leq 0,05$), гипоталамусе ($\beta=-0,51$; $FDR\leq 0,05$), гена *AC015849.16* в базальных ганглиях головного мозга ($\beta=-0,41$; $FDR\leq 0,05$). Аллель T rs4073 гена *IL-8* снижает уровень экспрессии гена *CXCL6* в подкожной жировой клетчатке ($\beta=-0,13$; $FDR\leq 0,05$).

Аллель G гена rs4512021 *I-TAC* ассоциирован с низким уровнем экспрессии гена *NAAA* в яичниках ($\beta=-0,72$; $FDR\leq 0,05$), матке ($\beta=-0,62$; $FDR\leq 0,05$), влагалище ($\beta=-0,61$; $FDR\leq 0,05$), щитовидной железе ($\beta=-0,34$; $FDR\leq 0,05$), фибробластах

Таблица 3. Распределение генотипов полиморфных генов хемокинов у женщин с внутренним генитальным эндометриозом в сочетании с ГПЭ и в контрольной группе

Ген	Генотип	Основная группа (N=91) абс. (%)	Контроль (N=789) абс. (%)	p	ОШ (95% ДИ)
<i>IL-8</i> с.-352 A>T rs4073	n	71 (100,00)	744 (100,00)		
	AA	13 (18,31)	162 (21,77)	0,598	0,806 (0,410–1,559)
	AT	30 (42,25)	406 (54,56)	0,062	0,610 (0,362–1,024)
	TT	28 (39,44)	176 (23,67)	0,006	2,102 (1,230–3,582)
	H ₀ /H _E (P _{HWE})	0,423/0,478 (0,331)	0,546/0,500 (0,012)		
<i>SDF1</i> с.*519 G>A rs1801157	n	76 (100,00)	730 (100,00)		
	GG	45 (59,21)	504 (69,04)	0,105	0,651 (0,392–1,086)
	AG	24 (31,57)	200 (27,39)	0,522	1,223 (0,712–2,094)
	AA	7 (9,22)	26 (3,57)	0,039	2,750 (1,044–6,953)
	H ₀ /H _E (P _{HWE})	0,316/0,375 (0,169)	0,274/0,286 (0,271)		
<i>RANTES</i> с.- 471 G>A rs2107538	n	71 (100,00)	746 (100,00)		
	GG	54 (76,05)	510 (68,36)	0,229	1,470 (0,810–2,698)
	AG	14 (19,71)	214 (28,68)	0,142	0,611 (0,318–1,157)
	AA	3 (4,24)	22 (2,96)	0,814	1,452 (0,337–5,284)
	H ₀ /H _E (P _{HWE})	0,197/0,242 (0,119)	0,287/0,286 (0,937)		
<i>I-TAC</i> с.*1539 T>C rs4512021	n	73 (100,00)	754 (100,00)		
	TT	27 (36,98)	230 (30,50)	0,313	1,338 (0,788–2,265)
	CT	36 (49,31)	372 (49,33)	1,001	0,999 (0,602–1,660)
	CC	10 (13,71)	152 (20,17)	0,241	0,629 (0,296–1,302)
	H ₀ /H _E (P _{HWE})	0,493/0,473 (0,714)	0,493/0,495 (0,943)		
<i>MCP1</i> с.77-109 G>C rs2857657	n	67 (100,00)	768 (100,00)		
	CC	44 (65,67)	522 (67,96)	0,803	0,902 (0,518–1,579)
	CG	22 (32,83)	210 (27,34)	0,413	1,299 (0,736–2,283)
	GG	1 (1,50)	36 (4,70)	0,364	0,309 (0,016–2,142)
	H ₀ /H _E (P _{HWE})	0,328/0,294 (0,340)	0,273/0,300 (0,015)		
<i>MIP1β</i> с.*524 A>T rs1719153	n	66 (100,00)	730 (100,00)		
	AA	39 (59,09)	378 (51,78)	0,313	1,346 (0,784–2,315)
	AT	22 (33,33)	298 (40,82)	0,291	0,725(0,412–1,272)
	TT	5 (7,58)	54 (7,40)	1,001	1,027 (0,348–2,801)
	H ₀ /H _E (P _{HWE})	0,333/0,367 (0,452)	0,408/0,402 (0,651)		

Примечание: N – объем выборки, n – количество анализируемых генотипов.

($\beta=-0,85$; $FDR\leq 0,05$), скелетной мускулатуре ($\beta=-0,67$; $FDR\leq 0,05$), молочной железе ($\beta=-0,50$; $FDR\leq 0,05$), надпочечниках ($\beta=-0,59$; $FDR\leq 0,05$) и с высокой экспрессией гена *ART3* ($\beta=0,78$; $FDR\leq 0,05$) в гипофизе, гена *NUP54* в щитовидной железе ($\beta=0,24$; $FDR\leq 0,05$), матке ($\beta=0,46$; $FDR\leq 0,05$), скелетной мускулатуре ($\beta=0,18$; $FDR\leq 0,05$), в гипофизе ($\beta=0,44$; $FDR\leq 0,05$). Полиморфный вариант T гена rs1719153 *MIP1β* ассоциирован с высоким уровнем экспрессии гена *CCL4* в молочной железе ($\beta=0,30$; $FDR\leq 0,05$), скелетной мускулатуре ($\beta=0,26$; $FDR\leq 0,05$), щитовидной железе ($\beta=0,24$; $FDR\leq 0,05$).

Таким образом, данные базы GTExportal свидетельствуют о значимом влиянии изученных полиморфизмов на уровень экспрессии генов *CCL4*, *ART3*, *CXCL6*, *C17ORF50*, *RDM1*, *AC015849.16*,

NUP54, *NAAA* в органах женской репродуктивной системы (матка, влагалище, яичники) и в органах, принимающих непосредственное участие в регуляции их деятельности (щитовидная железа, надпочечники, подкожная жировая клетчатка, скелетная мускулатура) и вовлеченных, соответственно, в патогенез внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с ГПЭ.

Полиморфный локус *SDF1* с.*519 G>A rs1801157 участвует в синтезе микро-РНК hsa-miR-149 (Score=153, Energy=-21,42), hsa-miR-1827 (Score=140, Energy=-14,97), miR-298 (Score=149, Energy=-28,51), miR-631 (Score=152, Energy=-21,69), miR-650 (Score=146, Energy=-25,03), miR-892b (Score=158, Energy=-24,45), miR-940 (Score=153, Energy=-29,24). В базе данных SNPinfo регуляторный потенциал (RegPotential) локуса rs1801157 гена

SDF1 равен 0,43 (SNPinfo <https://manticore.niehs.nih.gov/>). Следует отметить, что показатель регуляторного потенциала характеризует степень участия локуса в регуляции экспрессии гена. Выявленное нами *in silico* значение регуляторного потенциала для локуса rs1801157, равное 0,43, указывает на его значимую роль в регуляции транскрипционной активности гена *SDF1*.

Аллель С гена *RANTES* с.-471 G>A rs2107538 является сайтом связывания факторов транскрипции ETS_Q6 (Core Match Score=0,86), GATA4_Q3 (Core Match Score=0,68), GRE_C (Core Match Score=0,71), HAND1E47_01 (Core Match Score=0,86), PAX4_04 (Core Match Score=0,86) и др. Аллель G гена *MCP1* с.77-109 G>C rs2857657 служит сайтом связывания факторов транскрипции AR_Q2 (Core Match Score=0,75), GATA_C (Core Match Score=0,60), GRE_C (Core Match Score=0,76), PAX4_04 (Core Match Score=0,86), HNF3B_01 (Core Match Score=0,93). Полиморфный вариант Т гена *IL-8* rs4073 – сайт связывания транскрипционных факторов CDP3R3_01 (Core Match Score=0,74), CDP_02 (Core Match Score=0,68), EBOX_Q6_01 (Core Match Score=0,86), FXR_Q3 (Core Match Score=0,90).

Полученные нами данные доказывают важную роль хемокинов в организме [25]. Хемокин *IL-8* инициирует направленную миграцию нейтрофилов и способен запускать процессы ангиогенеза повышением пролиферации эндотелиальных и мышечных клеток. *IL-8* является фактором роста для эндометриальных клеток [26].

Согласно имеющимся литературным источникам, высокие концентрации *RANTES* наблюдаются в перитонеальной жидкости у пациенток с внутренним генитальным эндометриозом. Ген *RANTES* проявляет важную регулируемую активность в отношении ангиогенеза во время некоторых патофизиологических процессов. *RANTES* высвобождается многими типами клеток, такими, как тромбоциты или гладкомышечные клетки. Этот хемокин взаимодействует с GPCR (рецепторами, связанными с G-белками) и цепями GAG (гликозаминогликанов), связанными с HSPG, и участвует в процессах ангиогенеза путем повышения пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия и апоптоза, поддерживает развитие сосудистого кровоснабжения в месте воспаления [27].

Ген *I-TAC*, согласно литературным данным, является фактором риска внутреннего генитального эндометриоза, оказывая стимулирующее воздействие на стромальные клетки эндометрия [28]. *MCP-1* играет важную роль в процессах тканевой инфильтрации моноцитами, а также служит маркером активности воспалительных реакций. Анализ концентрации хемокина *MCP-1* в перитонеальной жидкости у пациенток с внутренним генитальным эндометриозом показывает его достоверное повышение в сравнении с группой контроля [29]. Ген *SDF1* усиливает ангиогенез в эндометрии и повышает выживаемость клеток, ингибируя апоптоз, повышает патологическую пролиферацию эндометрия [30].

Заключение

В результате проведенного исследования установлена значимая роль молекулярно-генетических маркеров *SDF1* с.*519 G>A rs1801157, *RANTES* с.-471 G>A rs2107538, *I-TAC* с.*1539 T>C rs4512021, *MCP1* с.77-109 G>C rs2857657, *MIP1β* с.*524 A>T rs1719153, *IL-8* с.-352 A>T rs4073 в формировании внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с ГПЭ. Факторами риска развития заболевания являются аллель Т гена rs4073 *IL-8* ($p=0,04$; ОШ=1,479; 95% ДИ 1,027–2,135) и аллель А rs1801157 *SDF1* ($p=0,03$; ОШ=1,598; 95% ДИ 1,060–2,403). Также фактором риска развития заболевания является комбинация генотипа ТТ rs4073 *IL-8* с аллелями А rs1801157 *SDF1*, А rs4512021 *I-TAC* и G rs2857657 *MCP1* (ОШ=4,55; 95% ДИ 2,10–9,86; $p=0,0002$). Сочетание аллеля А rs4073 *IL-8* с аллелем G rs2107538 *RANTES* и аллелем Т rs1719153 *MIP1β* является протективным фактором развития данной патологии (ОШ=0,361; 95% ДИ 0,181–0,730; $p=0,002$).

Полученные нами данные могут быть использованы для определения групп риска развития внутреннего генитального эндометриоза в сочетании с ГПЭ с целью проведения в них профилактических мероприятий.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Гарданова Ж.Р., Яроцкая Е.Л., Овакимян А.С., Козаченко И.Ф. Особенности болевого синдрома, психоэмоционального состояния и качества жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2016; 22(3): 77-83. [Adamyany L.V., Gardanova Zh.R., Iarotskaia E.L., Ovakimian A.S., Kozachenko I.Ph. The characteristics of pain syndrome and the women's psycho-emotional status as well as life quality in women with external genital endometriosis. Russian Journal of Human Reproduction. 2016; 22(3): 77 83. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/repro201622377-83>.
2. Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A., Krivoshei I.V., Evdokimov V.I., Batlutskaia I.V., Polonikov A.V. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2014; 5(6): 1344-7.
3. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Кахиани М.И., Коган И.Ю. Гиперплазия эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом и миомой матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(6): 90-5. [Tolibova G.Kh., Tral T.G., Kakhiani M.I., Kogan I.Yu. Endometrial hyperplasia in women with external genital endometriosis and uterine myoma. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(6): 90 5. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202006190>.
4. Saunders P.T.K., Horne A.W. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. Cell. 2021; 184(11): 2807-24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>.
5. Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K., Missmer S.A., Taylor R.N., Viganò P. Endometriosis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2018; 4(1): 9. <https://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>.
6. Gante I., Medeiros-Borges C., Águas F. Hysterectomies in Portugal (2000–2014): what has changed? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 208: 97-102. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.021>.
7. Abrao M.S., Andres M.P., Miller C.E., Gingold J.A., Rius M., Neto J.F. et al. AAGL 2021 endometriosis classification: an anatomy-based surgical complexity score. J. Minim. Invasive Gynecol. 2021; 28(11): 1941-1950.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2021.09.709>.
8. Пучков К.В., Попов А.А., Федоров А.А., Федотова И.С. Эндометриоз-ассоциированные злокачественные опухоли, связанные с глубоким

- инфильтративным эндометриозом: обзор литературы и клинические наблюдения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019; 19(4): 42-6. [Puchkov K.V., Popov A.A., Fedorov A.A., Fedotova I.S. Endometriosis-associated malignant tumors associated with deep infiltrative endometriosis: review of the literature and clinical observations. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019; 19(4): 42-6. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20191904142>.
9. *Габидулина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., Валеева Е.В., Орлова Ю.И., Шакиров А.А.* Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. *Consilium Medicum*. 2019; 21(6): 53-8. [Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Nuhbala F.R., Valeeva E.V., Orlova Yu.I., Shakirov A.A. Hyperplastic processes of the endometrium: modern tactics of patient management. *Consilium Medicum*. 2019; 21(6): 53-8. (in Russian)]. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190472>.
 10. *Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Polonikov A.V., Churnosov M.I.* Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. *Res. J. Pharm. Biolog. Chem. Sci.* 2015; 6(5): 1563-6.
 11. *Asghari S., Valizadeh A., Aghebati-Maleki L., Nouri M., Yousefi M.* Endometriosis: perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 106: 163-74. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.109>.
 12. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И.* Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2019; 3: 26-31. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; 3: 26-31. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
 13. *Szymanowski K., Mikołajczyk M., Wirstlein P.* Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) and transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2) expression in eutopic endometrium of women with peritoneal endometriosis. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2016; 23(4): 649-53. <https://dx.doi.org/10.5604/12321966.1226861>.
 14. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И.* Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019; 4: 66-72. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of ESR2 RS4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; 4: 66-72. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
 15. *Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V., Orlova V.S., Polonikov A.V., Churnosov M.I.* Genetic factors of hysteromyoma. *Res. J. Med. Sci.* 2015; 9(4): 182-5. <https://dx.doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>.
 16. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И.* Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. *Акушерство и гинекология*. 2019; 1: 13-8. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; 1: 13-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
 17. *Радзинский В.Е., Алтухова О.Б.* Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018; 4(3): 28-37. [Radzinsky V.E., Altuchova O.B. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018; 4(3): 28-37 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
 18. *Miller M.C., Mayo K.H.* Chemokines from a structural perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(10): 2088. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms18102088>.
 19. *Полоников А.В., Клёсова Е.Ю., Азарова Ю.Э.* Биоинформатические инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021; 7(1): 15-31. [Polonikov A.V., Klyosova E.Yu., Azarova I.E. Bioinformatic tools and internet resources for functional annotation of polymorphic loci detected by genome wide association studies of multifactorial diseases (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):15-31. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2>.
 20. *Favorov A.V., Andreevski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani M.F., Ochs M.F.* A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005; 171(4): 2113-21. <https://dx.doi.org/10.1534/genetics.105.048090>.
 21. *Lvoys D., Favorova O.O., Favorov A.V.* A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae*. 2012; 4(3): 59-71.
 22. *Battle A., Brown C.D., Engelhardt B.E., Montgomery S.B.;* GTEx Consortium. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*. 2017; 550(7675): 204-13. <https://dx.doi.org/10.1038/nature24277>.
 23. *Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И.* Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019; 2: 98-104. [Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus RS314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the central black earth region of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; 2: 98-104 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
 24. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Верзилина И.Н., Чурносов М.И.* Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18(1): 82-6. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Verzilina I.N., Churnosov M.I. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii/Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(1): 82-6. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.
 25. *Nasibullin T.R., Yagafarova L.F., Yagafarov I.R., Timasheva Y.R., Erdman V.V., Tuktarova I.A., Mustafina O.E.* Combinations of polymorphic markers of chemokine genes, their receptors and acute phase protein genes as potential predictors of coronary heart diseases. *Acta Naturae*. 2016; 8(1): 111-6.
 26. *Rabbanizadeh F., Kohan L., Najib F.* Association between Interleukin-8-251T/A polymorphism and endometriosis in Iranian women. *Res. Mol. Med.* 2015; 3(2): 45-9. <https://dx.doi.org/10.7508/rmm.2015.02.007>.
 27. *Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Кочетова О.В., Азнабаева Ю.Г., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В.* Роль генов сывороточного амилоидного белка A1, молекул адгезии, хемокинов и их рецепторов в развитии хронической обструктивной болезни легких. *Генетика*. 2019; 55(1): 100-9. [Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Kochetova O.V., Viktorova T.V., Aznabaeva Y.G., Zagidullin Sh.Z., Viktorova T.V. The role of serum amyloid A1, adhesion molecules, chemokines, and chemokine receptors genes in chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Journal of Genetics*. 2019; 55(1):100-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.1134/S0016675818120056>.
 28. *Hirota Y., Osuga Y., Koga K., Yoshino O., Hirata T., Morimoto C. et al.* The expression and possible roles of chemokine CXCL11 and its receptor CXCR3 in the human endometrium. *J. Immunol.* 2006; 177(12): 8813-21. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8813>.
 29. *Heidari S., Kolahdouz-Mohammadi R., Khodaverdi S., Tajik N., Delbandi A.A.* Expression levels of MCP-1, HGF, and IGF-1 in endometriotic patients compared with non-endometriotic controls. *BMC Womens Health*. 2021; 21(1): 422. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-021-01560-6>.
 30. *Liu Y., Ren C.C., Yang L., Xu Y.M., Chen Y.N.* Role of CXCL12-CXCR4 axis in ovarian cancer metastasis and CXCL12-CXCR4 blockade with AMD3100 suppresses tumor cell migration and invasion in vitro. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234(4): 3897-909. <https://dx.doi.org/10.1002/jcp.27163>.

Поступила 29.06.2022

Принята в печать 12.07.2022

Received 29.06.2022

Accepted 12.07.2022

Сведения об авторах:

Алтухова Оксана Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Радзинский Виктор Евсеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик Международной академии наук Высшей школы, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского факультета, Российский университет дружбы народов, +7(495)360-46-69, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Полякова Ирина Сергеевна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, polyakovairina@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0228-3513>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Орлова Валентина Семеновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, orlova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Батлуцкая Ирина Витальевна, д.б.н., доцент, заведующая кафедрой биотехнологии и микробиологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, bat@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Ефремова Ольга Алексеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, efremova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Сиротина Светлана Сергеевна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, sirotina@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4163-7863>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Автор, ответственный за переписку: Ирина Сергеевна Полякова, polyakovairina@bsu.edu.ru

Authors' information:

Oksana B. Altukhova, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Viktor E. Radzinsky, Dr. Med. Sci., Professor, Merited Scholar of the Russian Federation, Academician of the International Academy of Sciences of the Higher School, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, RUDN University, +7(495)360-46-69, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.

Irina S. Polyakova, PhD (Bio), Associate Professor at the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, polyakovairina@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0228-3513>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Mikhail I. Churnosov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Valentina S. Orlova, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, orlova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Irina V. Batlutskaya, Dr. Bio. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology and Microbiology, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, bat@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Olga A. Efremova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, efremova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Svetlana S. Sirotina, PhD (Bio), Associate Professor at the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, sirotina@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4163-7863>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Corresponding author: Irina S. Polyakova, polyakovairina@bsu.edu.ru