

Исследование ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов MUC2 и CYP11B2 с развитием наружного генитального эндометриоза у пациенток славянской популяции Северо-Западного федерального округа России

Н.В. Куликова^{1,2}, И.И. Коваленко², Л.С. Литвинова¹, Н.В. Шперлинг³, А.В. Иванов², Д.С. Скуратовская¹, Д.В. Байбуз², Я.А. Лебедева^{2,4}, Е.М. Пестун⁴

¹ФГАУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉ dockulikova@rambler.ru

Аннотация

Цель. Провести исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов C(-15161)T (rs10902088) и T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 и C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 с развитием генитального эндометриоза у пациенток славянской популяции.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 85 пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз» (от 19 до 44 лет) и 79 здоровых женщин (от 20 до 42 лет). Было проведено генотипирование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Установлено, что генотип CC полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 и генотип CC полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 являются протективными в отношении развития эндометриоза, а генотип TT полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 способствует развитию данного заболевания.

Заключение. Поиск молекулярно-генетических аспектов в развитии генитального эндометриоза необходим для ранней диагностики и прогнозирования заболевания.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, SNP, MUC2, CYP11B2.

Для цитирования: Куликова Н.В., Коваленко И.И., Литвинова Л.С. и др. Исследование ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов MUC2 и CYP11B2 с развитием наружного генитального эндометриоза у пациенток славянской популяции Северо-Западного федерального округа России. Гинекология. 2020; 22 (2): e. 22. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200011

Original Article

Association of MUC2 and CYP11B2 genes single nucleotide polymorphisms with the external genital endometriosis development in female patients of the Slavic population of the Russian Northwestern Federal District

Natal'ia V. Kulikova^{1,2}, Inna I. Kovalenko², Larisa S. Litvinova¹, Natal'ia V. Shperling³, Andrei V. Ivanov², Daria A. Skuratovskaia¹, Dmitrii V. Baibuz², Ianina A. Lebedeva^{2,4}, Evgeniia M. Pestun⁴

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³Medical University "Reavis", Saint Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

✉ dockulikova@rambler.ru

Abstract

Aim. Search for the association of polymorphisms C(-15161)T (rs10902088) and T(-12150)C (rs10794288) of the MUC2 gene and C(-344)T (rs1799998) of the CYP11B2 gene with the increased risk of genital endometriosis development in the Slavic population.

Materials and methods. The study included 85 female patients (from 19 to 44 years old) with a diagnosis of genital endometriosis and 79 healthy women (from 20 to 42 years old). Genotyping was performed by real-time PCR using a Light Cycler 480 Instrument II amplifier (Roche, Switzerland). Polymorphism determination kits, MUC2 C(-15161)T (rs10902088), MUC2 T(-12150)C (rs10794288), CYP11B2 C(-344)T (rs1799998) (CJSC Syntol).

Results. It was found that the CC genotype of the T(-12150)C (rs10794288) C polymorphism of the MUC2 gene and the C(-344)T (rs1799998) CC polymorphism genotype of CYP11B2 gene are protective against endometriosis, and the TT genotype of C(-344)T polymorphism (rs1799998) of the CYP11B2 gene contributes to the development of this disease.

Conclusion. The search for molecular genetic aspects in the development of genital endometriosis is necessary for early diagnosis and prognosis of the disease.

Key words: endometriosis, SNP, MUC2, CYP11B2.

For citation: Kulikova N.V., Kovalenko I.I., Litvinova L.S. et al. Association of MUC2 and CYP11B2 genes single nucleotide polymorphisms with the external genital endometriosis development in female patients of the Slavic population of the Russian Northwestern Federal District. Gynecology. 2020; 22 (2): e. 22. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200011

Актуальность

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) – это хроническое воспалительное заболевание, встречающееся у женщин репродуктивного возраста, ассоциированное с болевым синдромом и нарушением фертильности. НГЭ определяется как аномальное присутствие эндометрия (желез и стромы) вне матки, чаще всего в брюшной полости таза и яичниках [1].

Распространенность эндометриоза варьирует от 5 до 50% среди женщин фертильного возраста. Частота возникновения НГЭ в популяции достаточно тяжела для регистрации из-за различий в клинических проявлениях, диагностических критериях и большого числа бессимптомных случаев [2], однако в последние годы отмечается тенденция к росту [3, 4].

НГЭ представляет собой классическое многофакторное заболевание [5–7]. Существует множество теорий патогенеза НГЭ, в том числе описывающих роль генетических факторов в развитии заболевания. До сих пор продолжается поиск причин развития данного заболевания [8, 9].

НГЭ характеризуется усилением процессов неангиогенеза, эстрогензависимой воспалительной реакцией, повышенной клеточной пролиферацией нейрогенеза и снижением уровня апоптоза. Аналогичное влияние на ткани имеет простагландин E_2 , реализующий свое действие по циклооксигеназному пути-2 (COX-2). Выявлено, что простагландин E_2 обладает опосредованным иммуносупрессивным действием, ингибируя образование цитокинов интерферона- γ , фактора некроза опухоли α , интерлейкина-12 и уменьшает активность НК-клеток, формируя иммуносупрессивный фон, характерный для эндометриоза [10–12].

В свою очередь, формирование высокомолекулярного вязко-эластического слоя, защищающего слизистые оболочки, происходит за счет секреции гельобразующих муцинов (в частности, MUC2) – высокомолекулярных гликопротеиновых компонентов слизи, экспрессирующихся бокаловидными клетками [13, 14]. В нашем предыдущем исследовании было обнаружено, что экспрессия MUC2 увеличивается во время секреторной фазы менструального цикла, что способствует защите эпителия [15].

Таким образом, определение полиморфных вариантов и мутаций генов-предикторов эндометриоза может иметь важное прогностическое значение для установления риска развития эндометриоза и разработки патогенетического лечения этого заболевания. В связи с этим целью исследования – поиск ассоциации полиморфизмов C(-15161)T (rs10902088) и T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 и C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 с риском развития генитального эндометриоза в славянской популяции.

Материалы и методы

После подписания информированного согласия в исследование были включены 85 пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз» репродуктивного возраста (от 19 до 44 лет) и 79 условно здоровых женщин (группа сравнения), сопоставимых по возрасту с 1-й группой женщин (от 20 до 42 лет).

Все участницы исследования были представительницами славянской популяции. Диагноз эндометриоза у пациенток 1-й группы был установлен в результате обследования брюшины на наличие гетеротопических эндометриозидных очагов при проведении лапароскопических операций, а также после гистероскопического исследования матки и подтвержден с помощью гистологического исследования.

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с использованием амплификатора LightCycler 480 Instrument II (Roche, Швейцария) и наборов для определения полиморфизмов MUC2 C(-15161)T (rs10902088), MUC2 T(-12150)C (rs10794288), CYP11b2 C(-344)T (rs1799998) (ЗАО «Синтол», Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.20.0. Для измеряемых показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение. Оценку распределений переменных на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Достоверность отличий в группах определяли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных данных. Проверку гипотезы о равенности частот осуществляли с помощью критерия χ^2 , кроме случая, когда хотя бы одна из ожидаемых частот меньше 10. В этом случае использовали точный критерий Фишера. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В структуре гинекологических заболеваний эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки, вызывая серьезные нарушения репродуктивной функции, стойкий болевой синдром (71–87%) и бесплодие (21–47%). В результате страдает социальная жизнь женщин, нарушается их сексуальное и психологическое благополучие и в целом происходит существенное снижение качества жизни пациенток [2].

При опросе пациенток с генитальным эндометриозом выявлено, что 59% предъявляли жалобы на бесплодие. Половину (49%) женщин беспокоил болевой синдром. Нарушения менструального цикла были зафиксированы у пациенток в 33% случаев (из них дисменорея наблюдалась у 17%, меноррагия – у 5%, метроррагия – у 10%). Диспареуния отмечена в 32% случаев. При проведении лапароскопии наиболее часто диагностированы эндометриозидные кисты – в среднем в 84% (из них двусторонние – в 30% случаев). Эндометриоз снижает овариальный резерв и возможность на реализацию репродуктивных планов [16, 17].

В результате исследования установлено, что распространенность ретроцервикального эндометриоза как наиболее «агрессивного» варианта заболевания, плохо поддающегося гормональной терапии и требующего повторных операций, не превышала 16%. Наиболее часто выявлялся умеренно выраженный спаечный процесс органов малого таза: 1–2-я степень составила 36%, 3 и 4-я степень – соответственно, 10 и 4%.

Оценка индекса массы тела (ИМТ) показала, что в основной группе пациенток с избыточной массой тела было 17% (10 человек), а в группе контроля – 22% (17 человек); $\chi^2=0,69$, $p=0,41$. Распространенность ожирения была выше среди женщин в контрольной группе. Полученные результаты согласуются с данными других авторов о наличии обратной зависимости между возникновением эндометриоза и ИМТ [9].

Наличие артериальной гипертензии ассоциировано с возникновением эндометриоза [18]. Частота артериальной гипертензии была в 1,5 раза выше у пациенток с эндометриозом ($p=0,04$). Более подробно данные о распространенности метаболических нарушений у исследуемых женщин представлены в табл. 1.

При генотипировании полиморфизма C(-15161)T (rs10902088) гена MUC2 нами установлено соответствие

Таблица 1. Распространенность соматической патологии в исследуемых группах
Table 1. The prevalence of somatic pathology in the studied groups

Сопутствующая патология	Основная группа (n=85)		Контрольная группа (n=79)		p
	абс.	%	абс.	%	
Ожирение	2	2,35	8	10,1	0,11
Артериальная гипертензия	16	18,8	10	12,6	0,04
Сахарный диабет	2	2,35	4	5,06	0,586
Без сопутствующей патологии	65	76,5	57	72,24	0,036

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма C(-15161)T (rs10902088) гена MUC2 в исследуемых группах Table 2. Frequency distribution of alleles and genotypes of C(-15161)T (rs10902088) polymorphism of the MUC2 gene in the studied groups					
Полиморфизм C(-15161)T (rs10902088) гена MUC2	Распределение частот генотипов, %			Распределение частот аллелей, %	
	CC	CT	TT	C	T
Контрольная группа (n=79)	82,3	15,2	2,5	89,9	10,1
Пациентки с генитальным эндометриозом (n=85)	69,4	24,7	5,9	81,8	18,2
	$p=0,06$ $\chi^2=3,68$	$p=0,13$ $\chi^2=2,31$	$p=0,45$ Fisher's exact=1,06	$p=0,49$ $\chi^2=2,4$	

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4 – $p<0,05$.
Note. Hereinafter in the table 3, 4 – $p<0,05$.

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 в исследуемых группах Table 3. Frequency distribution of alleles and genotypes of T(-12150)C (rs10794288) polymorphism of the MUC2 gene in the studied groups					
Полиморфизм T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2	Распределение частот генотипов, %			Распределение частот аллелей, %	
	CC	CT	TT	C	T
Контрольная группа (n=79)	10,1	20,3	69,4	20,3	79,7
Пациентки с генитальным эндометриозом (n=85)	1,2	21,2	77,6	11,8	88,2
	$p=0,0015$ Fisher's exact=6,3	$p=0,88$ $\chi^2=0,02$	$p=0,24$ $\chi^2=1,36$	$p=0,14$ $\chi^2=2,21$	

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 в исследуемых группах Table 4. Frequency distribution of alleles and genotypes of C(-344)T (rs1799998) polymorphism of CYP11B2 gene in the studied groups					
Полиморфизм C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2	Распределение частот генотипов, %			Распределение частот аллелей, %	
	CC	CT	TT	C	T
Контрольная группа (n=79)	59,5	27,8	12,7	73,4	26,6
Пациентки с генитальным эндометриозом (n=85)	21,2	41,2	37,6	41,8	58,2
	$p=0,001$ $\chi^2=25,13$	$p=0,07$ $\chi^2=3,21$	$p=0,01$ $\chi^2=13,42$	$p=0,49$ $\chi^2=2,41$	

распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга в группе здоровых женщин ($\chi^2=0,01$, $p=1$) и среди пациенток с генитальным эндометриозом ($\chi^2=0,52$, $p=0,04$); табл. 2. В исследуемых группах взаимосвязи аллелей и генотипов полиморфизма C(-15161)T (rs10902088) гена MUC2 с риском развития генитального эндометриоза выявлено не было.

Распределение частот генотипов полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 соответствовало равновесию Харди–Вайнберга в группе пациенток с генитальным эндометриозом ($\chi^2=0,37$, $p=0,83$) и контроля ($\chi^2=0,0001$, $p=0,97$); табл. 3.

По результатам нашего исследования установлена ассоциация генотипа CC полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 с пониженным риском развития генитального эндометриоза (отношение шансов – ОШ 0,12, 95% доверительный интервал – ДИ 0,01–2,23, $p=0,0015$). Известно, что полиморфный вариант rs10794288 гена MUC2 является «немой мутацией», однако наличие полиморфизма rs10902088 приводит к аминокислотной замене аспарагина на лизин Asn1149Lys [16, 18], что, в свою очередь, влияет на процесс гликозилирования нескольких соседних серинов, в том числе Asn1154 [19]. Следовательно, этот полиморфизм может изменить статус гликозилирования MUC2, который впоследствии способен влиять на его функциональную активность, усиливая защиту эпителия [13, 19].

Интересно то, что распределение частот генотипов полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 соответствовало равновесию Харди–Вайнберга в группе здоровых женщин ($\chi^2=0,06$, $p=0,81$) и группе пациенток с генитальным эндометриозом ($\chi^2=0,21$, $p=0,65$). Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма CYP11b2 (rs1799998) гена COX-2 представлено в табл. 4.

По результатам проведенного анализа отмечено, что в исследуемых группах взаимосвязи аллелей и генотипов по-

лиморфизма с риском развития генитального эндометриоза выявлено не было.

Установлена ассоциация генотипа CC (ОШ 0,16, 95% ДИ 0,01–3,43, $p=0,001$) полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 с пониженным риском развития эндометриоза, так же ассоциация генотипа TT (ОШ 4,17, 95% ДИ 0,01–2,1, $p=0,01$) полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 с повышенным риском развития генитального эндометриоза

Заключение

Поиск молекулярно-генетических аспектов развития генитального эндометриоза является важным шагом на пути к разработке новых методов ранней диагностики и прогнозирования данной патологии, а также является основой для создания персонализированного подхода к лечению этого заболевания. В результате проведенного генетического анализа выявлены полиморфные варианты и мутации генов-предикторов эндометриоза. Установлено, что генотип CC полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 и генотип CC полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 являются протективными в отношении развития эндометриоза, а генотип TT полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 способствует развитию данного заболевания.

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и КО в рамках научного проекта №19-415-393004_p_мол_a и 19-44-390005_p_a.

Source of funding: the study was carried out with the financial support of the RFBR and RS as a part of the scientific project №19-415-393004_p_мол_a и 19-44-390005_p_a.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Адамян Л.В., Азнаурова Я.В. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2015; 21 (2): 67–77. [Adamian L.V., Aznaurova Ya.V. Molekuliarnye aspekty patogeneza endometrioz. *Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2015; 21 (2): 67–77 (in Russian).]
- Борисова А.В., Козаченко А.В., Стародубцева Н.Л. Диагностика наружного генитального эндометриоза с помощью методов масс-спектрометрии (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015; 5: 59–68. [Borisova A.V., Kozachenko A.V., Starodubtseva N.L. Diagnostika naryzhnogo genital'nogo endometrioz. *Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2015; 5: 59–68 (in Russian).]
- Денисова В.М., Ярмолинская М.И., Потин В.В., Тимофеева Е.М. Активность овариальной ароматазы при эндометриозе. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013; 2: 17–22. [Denisova V.M., Iarmolinskaia M.I., Potin V.V., Timofeeva E.M. Aktivnost' ovarial'noi aromatazy pri endometrioze. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013; 2: 17–22 (in Russian).]
- Дубинская Е.Д., Лаптева Н.В. Клинико-анамнестические и генетические особенности пациенток с бесплодием и перитонеальной формой эндометриоза. *Академический журнал Западной Сибири*. 2013; 9 (4): 36–7. [Dubinskaia E.D., Lapteva N.V. Kliniko-anamnesticheskie i geneticheskie osobennosti patientsok s besplodiem i peritoneal'noi formoi endometrioz. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*. 2013; 9 (4): 36–7 (in Russian).]
- Тагиева Ф.А. Метаболический синдром в акушерстве и гинекологии. *Свит медицины та биологii*. 2016; 2 (56): 204–6. [Tagieva F.A. Metabolicheskii sindrom v akusherstve i ginekologii. *Svit meditsini ta biologii*. 2016; 2 (56): 204–6 (in Russian).]
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 261–75.
- Yang CW, Chang CY, Lai MT et al. Genetic variations of MUC17 are associated with endometriosis development and related infertility. *BMC Med Genet* 2015; 16: 60.
- Прозорова В.К., Вертким А.Л., Сычев Д.А. Нестероидные противовоспалительные средства. *Клиническая фармакология. Учебник для вузов*. Под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Prozorova V.K., Vertkim A.L., Sychev D.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Pharmacology. Textbook for high schools*. Pod red. V.G. Kukesa. Moscow: GEOTAR-Media, 2006 (in Russian).]
- Hebbar V, Damera G, Sachdev GP. Differential expression of MUC genes in endometrial and cervical tissues and tumors. *BMC Cancer* 2005; 5: 124.
- Ярмолинская М.И., Русина Е.И., Хачатурян А.Р., Флорова М.С. Клиника и диагностика генитального эндометриоза. 2016. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2016; 5: 4–21. [Iarmolinskaia M.I., Rusina E.I., Khachaturian A.R., Florova M.S. Klinika i diagnostika genital'nogo endometrioz. 2016. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2016; 5: 4–21 (in Russian).]
- Alameda F, Mejias-Luque R, Garrido M et al. Mucin genes (MUC2, MUC4, MUC5AC, and MUC6) detection in normal and pathological endometrial tissues. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26 (1): 61–5.
- Ivanov AV. The Application of SNP Testing in the Practice of Treatment for Female Reproductive System Disorders. In: *Advances in Health and Disease*. New York, Nova Science, 2018; 5: 64–129.
- Chang CY, Chen Y, Lin WC et al. MUC2 polymorphisms are associated with endometriosis development and infertility: a case-control study. *BMC Med Genet* 2012; 13: 15.
- Morassutto C, Monasta L, Ricci G et al. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. *PLoS One* 2016; 11: e0154227. 10.1371/journal.pone.0154227.
- Efstathiou JA, Sampson DA, Levine Z et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 2005; 83 (1): 171–81.
- Gao M, Allebeck P, Mishra GD, Koupil I. Developmental origins of endometriosis: A Swedish cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2019; 73 (4): 353–9.
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Slim women have a greater risk of developing endometriosis than obese women: study. *ScienceDaily*, 2013 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/05/130514213053.htm>).
- Jankovic Velickovic L, Katic V, Hattori T et al. Differences in the expression of mucins in various forms of cystitis glandularis. *Pathol Res Pract* 2007; 203 (9): 653–8.
- Kitajima M, Defrere S, Dolmans M et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011; 96: 685–91.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Куликова Наталья Владимировна – аспирант лаб. иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: dockulikova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-0934>

Коваленко Инна Ильинична – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Литвинова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной медицины Медицинского института, дир. центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5231-6910>

Шперлинг Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз». E-mail: shperling2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>

Иванов Андрей Владимирович – канд. биол. наук, биолог КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1676-7754>

Скуратовская Дарья Александровна – канд. биол. наук, биолог лаб. иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»

Байбуз Дмитрий Васильевич – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Лебедева Янина Александровна – зав. амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ, сотр. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Пестун Евгения Михайловна – врач-ординатор каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Natal'ia V. Kulikova – Graduate Student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Saint Petersburg State University. E-mail: dockulikova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-0934>

Inna I. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University

Larisa S. Litvinova – D. Sci. (Med.), Prof., Immanuel Kant Baltic Federal University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5231-6910>

Natal'ia V. Shperling – D. Sci. (Med.), Prof., Medical University «Reavis». E-mail: shperling2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>

Andrei V. Ivanov – Cand. Sci. (Biol.), Saint Petersburg State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1676-7754>

Daria A. Skuratovskaia – Cand. Sci. (Biol.), Immanuel Kant Baltic Federal University

Dmitrii V. Baibuz – gynecologist, Saint Petersburg State University

Ianina A. Lebedeva – Department Head, Saint Petersburg State University, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Evgeniia M. Pestun – Medical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020