



## ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Л. В. Косцова

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Медицинское и социально-экономическое значение проблемы ранних репродуктивных потерь определяется снижением рождаемости и ухудшением демографической ситуации.*

*Цель работы. Оценить диагностическую значимость некоторых лабораторных показателей, характеризующих воспалительную реакцию и их роль в невынашивании ранних сроков.*

*Материал и методы. Сыворотка крови, медицинская карта стационарного пациента (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07) 94 женщин. Исследование TNF- $\alpha$  и IL-6 проводилось с помощью иммуноферментного анализа. Уровень лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов и СОЭ определялся общеклиническими рутинными методами.*

*Результаты. Интерлейкин-6 в комплексе с сегментоядерными нейтрофилами, моноцитами и СОЭ могут свидетельствовать о формировании провоспалительного каскада и являться триггером, запускающим механизмы прерывания беременности.*

**Ключевые слова:** физиологическая беременность, невынашивание беременности, провоспалительные маркеры.

**Для цитирования:** Косцова, Л. В. Провоспалительные маркеры ранних репродуктивных потерь / Л. В. Косцова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 2. С. 182-186. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-182-186>.

### Введение

В настоящее время проблема ранних репродуктивных потерь дестабилизирует демографическую ситуацию многих стран мира. И, несмотря на успехи перинатальной медицины, вопрос невынашивания беременности по-прежнему остается актуальным, имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение [1]. Поиск ранних маркеров потерь беременности позволит внести вклад в диагностику, лечение и реабилитацию состояний, связанных с нарушением процессов гестации как в ранние сроки беременности, так и на прегравидарном этапе [2, 3, 4, 5].

В последнее десятилетие наблюдается рост интереса к цитокинам, которые играют значительную роль в регуляции гестационных процессов [6]. По сообщениям ряда авторов, имеются данные, что дисбаланс сложной цитокиновой сети в сторону провоспалительных цитокинов может стать причиной таких нарушений беременности, как ее невынашивание [7].

Основные представители провоспалительных цитокинов – фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6), которые выполняют важнейшие функции в формировании воспалительной реакции [8]. TNF- $\alpha$  активирует лейкоциты, эндотелиальные клетки, увеличивает цитотоксические свойства фагоцитов, адгезивные свойства лейкоцитов на местном и системном уровнях [8]. IL-6 в свою очередь стимулирует синтез белков острой фазы воспаления, участвует в активации T- и B-лимфоцитов [8]. Имеются убедительные доказательства того, что при нарушении цитокинового баланса с преобладанием данных провоспалительных цитокинов возможно нарушение нормального развития трофобласта до спиральных артерий и формирования межворсинчатого пространства,

обуславливающее прерывание беременности в раннем сроке [7].

По данным литературы, показатели лейкоцитарной формулы также играют значительную роль в защитных реакциях организма. Кроме того, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) служит лабораторным показателем крови, который представляет собой косвенный признак текущего воспалительного или иного патологического процесса [9].

Анализ данных литературы и собственный опыт отчетливо показывают необходимость комплексного подхода к оценке и внедрению в практику ранних маркеров невынашивания беременности.

**Цель** – оценить диагностическую значимость некоторых лабораторных показателей, характеризующих воспалительную реакцию и их роль в невынашивании ранних сроков.

### Материал и методы

Материал настоящего исследования: сыворотка крови, медицинская карта стационарного пациента (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07) 94 женщин. Все обследуемые пациентки были разделены на две группы. Основную группу составили 64 беременные женщины с невынашиванием беременности, обратившихся за медицинской помощью в гинекологический стационар г. Гродно. Критерии включения: срок беременности 6-12 недель, первичный эпизод невынашивания беременности, отсутствие анатомической, а также тяжелой соматической и гинекологической патологии. Группа контроля состояла из 30 здоровых женщин с нормально протекающей беременностью, наблюдавшихся по поводу беременности в женской консультации.

Лабораторное обследование проводили до начала терапии и до инструментального или ме-

дикаментозного опорожнения полости матки.

Исследование TNF- $\alpha$  и IL-6 в сыворотке крови выполнялось с помощью иммуноферментного анализа. Принцип данных наборов основан на фермент-связанной иммуносорбентной сэндвич-технологии исследования. Количественное определение уровня TNF- $\alpha$  и IL-6 проводилось с помощью наборов для иммуноферментного анализа Human IL-6 (Interleukin 6) ELISA Kit cat. №EH0201 и Human TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor Alpha) ELISA Kit cat. № EN0302, соответственно, с построением калибровочной кривой на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN при длине волны 450 нм.

Уровень лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов и СОЭ определялся общеклиническими рутинными методами на гематологическом анализаторе Sysmex XN-350.

У всех обследованных женщин проводился забор венозной крови из вены в области локтевого сгиба ладонь, в утренние часы.

Для проведения статистического анализа использовался пакет программ «Statistica 10» и язык программирования «R» версии 4.1 [10]. Описательные статистики численных показателей представлены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана показателя, Q1, Q3 – первый и третий квартили, а также приведены минимумы (Min) и максимумы (Max) показателей. Сравнение уровней показателя между двумя группами выполнялось при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Для статистического изучения связей между показателями применялся корреляционный анализ по Спирмену (Spearman rank correlation coefficient).

### Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что возраст женщин основной группы составил 28 (25; 34) лет, у женщин группы контроля – 28 (25; 30) лет.

Срок беременности в обеих группах составил 9,9 (8,7; 11,1) и 10,6 (9,9; 11,4) недели, соответственно.

При оценке уровня фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови установлено, что у беременных контрольной группы его концентрация составила 2,15 (0,25; 6,99) пг/мл, у женщин основной группы – 0,512 (0,23; 7,9) пг/мл. При этом достоверных различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Следует отметить, что значения уровней TNF- $\alpha$  выглядели следующим образом: 0,178-25,12 пг/мл в группе контроля и 0,165-92,82 пг/мл – в основной группе (табл. 1).

По данным проведенного исследования, уровень продукции этого цитокина не только не повышался в связи с патологическим течением беременности, но даже снижался. Полученные результаты согласуются с данными О. В. Павлова и соавт., которые не наблюдали связанного с невынашиванием беременности повышения уровня TNF- $\alpha$  в крови матери и гестационных

**Таблица 1.** – Значения TNF- $\alpha$  у женщин сравниваемых групп в I триместре беременности  
**Table 1.** – Values of TNF- $\alpha$  in women of the compared groups in the first trimester of pregnancy

Показатель	Группа	Min	Max	Me (Q1; Q3)	P для сравнения
TNF- $\alpha$ , пг/мл	Контроль (31,91%)	0,178	25,12	2,15 (0,25; 6,9)	p=0,516
	Основная (68,09%)	0,165	92,81	0,512 (0,23; 7,9)	

тканях [11]. Это может быть связано с явлением онтогенетической регуляции, когда одни и те же факторы на разных этапах гестационного развития могут по-разному экспрессироваться и/или вызывать разные, иногда и противоположные эффекты [11].

При определении уровня интерлейкина-6 в крови беременных выявлено, что у женщин с физиологической беременностью показатель изменялся в пределах от 0,071 пг/мл до 5,282 пг/мл и составил 0,25 (0,226; 0,795) пг/мл. У женщин с невынашиванием беременности уровень интерлейкина-6 варьировал в пределах 0,208-12,02 пг/мл и составил 0,774 (0,426; 1,58) пг/мл. Необходимо подчеркнуть, что здесь обнаруживаются достоверные различия в концентрации интерлейкина-6 между основной группой и группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Уровень IL-6 у беременных сравниваемых групп в I триместре представлен в таблице 2.

**Таблица 2.** – Уровень IL-6 у беременных сравниваемых групп в I триместре  
**Table 2.** – The level of IL-6 in pregnant women of the compared groups in the first trimester

Показатель	Группа	Min	Max	Me (Q1; Q3)	P для сравнения
IL-6, пг/мл	Контроль (31,91%)	0,071	5,282	0,25 (0,226; 0,795)	p=0,001
	Основная (68,09%)	0,208	12,02	0,774 (0,426; 1,58)	

Учитывая полученные результаты, можно полагать, что сдвиг в сторону провоспалительного цитокина IL-6, который выполняет важнейшую роль в запуске воспаления и в спонтанном отторжении плода в I триместре гестации, наряду с другими факторами может стать причиной нарушенного течения беременности, такого, как, например, невынашивание.

Полученные данные в ходе исследования частично согласовываются с теорией Томаса Вегмана и соавт., объясняющей исход гестации материнскими иммунными реакциями [12]. Эта теория основывается на Th1 и Th2 типах иммунного ответа, обусловленных двумя подклассами Т-хелперов – 1-го и 2-го типа. Th1-тип ответа продуцирует провоспалительные цитокины, индуцирует клеточный иммунный ответ. В свою очередь Th2-клетки характеризуются продукцией противовоспалительных цитокинов и пре-

имущественно гуморальными реакциями иммунитета. При этом для физиологического течения беременности необходимо доминирование Th2-типа иммунного ответа, тогда как переход от гуморального иммунитета к клеточному ведет к преждевременному прерыванию беременности [12].

Имеются также предположения, что характерные для Th1-ответа провоспалительные цитокины, представители которых TNF- $\alpha$  и IL-6, реализуют свой патологический эффект, непосредственно повреждая плаценту либо активируя цитотоксические клетки [13].

Помимо провоспалительных цитокинов, показатели лейкограммы и СОЭ также принимают участие в формировании воспалительной реакции. Кроме того, лейкоциты – центральное звено иммунной системы [14]. Поэтому было принято решение охарактеризовать лейкоцитарную формулу, определить уровень СОЭ и провести комплексную оценку возможных провоспалительных маркеров ранних репродуктивных потерь.

По данным проведенного исследования, концентрация лейкоцитов у беременных обеих групп имела достоверные различия ( $p < 0,05$ ). Так, у женщин с физиологической беременностью их уровень составил  $6,4 (5,6; 7,2) \times 10^9/\text{л}$  и  $8,7 (7,47; 10,46) \times 10^9/\text{л}$  у беременных с невынашиванием. То есть, результаты количества лейкоцитов указывают на тенденцию к лейкоцитозу у беременных с невынашиванием беременности.

Установлено, что количество палочкоядерных нейтрофилов у женщин основной и контрольной групп составило 3 (2; 4)% и 4 (3; 6)%.

У беременных основной и контрольной групп количество сегментоядерных нейтрофилов достоверно не различалось ( $p > 0,05$ ). Однако повышение их количества отмечено у женщин 1 группы в сравнении со 2 группой и составило 63 (56; 67)% и 60 (54; 69)%, соответственно.

Установлено, что количество эозинофилов у женщин 1 и 2 групп составило 1 (1; 2)% и 2 (2; 4)%, соответственно. Базофилы в крови беременных не обнаружены.

Проведенная сравнительная характеристика количества моноцитов у обследованных беременных показала, что в основной группе их уровень достоверно превысил данные группы контроля и составил 6 (5; 7)%, в то время как при физиологической беременности – 4 (3; 4)% ( $p < 0,05$ ).

Как ранее было доказано авторами, моноциты и формирующиеся из них органо- и тканеспецифические макрофаги образуют важную клеточную макрофагальную систему, одна из основных функций которой – участие в иммунном ответе [9].

Лимфоциты, осуществляющие высокоспецифические иммунные ответы для поддержания постоянства антигенного гомеостаза и аутоиммунного ответа [15], у беременных жен-

щин основной группы составили 26 (23; 31)%, в то время как их уровень у женщин контрольной группы составил 28 (19; 34)%.

Оценивая скорость оседания эритроцитов у женщин с физиологической беременностью, выявлено, что данный лабораторный показатель составил 6 (4; 14) мм/час, в то время как у женщин с невынашиванием беременности до инструментального и медикаментозного опорожнения полости матки – 8 (5; 13) мм/час. И хотя достоверных различий между двумя группами не наблюдалось ( $p > 0,05$ ), у женщин основной группы отмечена тенденция к ускорению СОЭ.

Учитывая полученные результаты, можно предполагать, что один из возможных патогенетических механизмов ранних репродуктивных потерь – развитие начинающейся воспалительной реакции.

Интерес представляют и выявленные корреляционные взаимосвязи между описанными выше показателями.

Так, в ходе корреляционного анализа установлено наличие отрицательной корреляционной связи между IL-6, TNF- $\alpha$  и лимфоцитами у беременных с невынашиванием ( $r = -0,397$ ,  $r = -0,408$ , соответственно), что свидетельствует о снижении количества лимфоцитов при повышении уровня IL-6, TNF- $\alpha$ .

Корреляционный анализ по Спирмену показал также наличие положительной корреляционной связи между IL-6 и сегментоядерными клетками ( $r = 0,422$ ) у беременных женщин с невынашиванием. Полученный результат свидетельствует о повышении количества сегментоядерных нейтрофилов при увеличении количества IL-6.

### Заключение

На основании проведенного исследования можно полагать, что сдвиг в сторону провоспалительного цитокина – интерлейкина-6 – наблюдается на ранних этапах нарушения течения беременности.

Несмотря на то, что лейкограмма и скорость оседания эритроцитов – неспецифические показатели, а их изменения могут сопутствовать многим патологическим процессам, тенденция к увеличению сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов и СОЭ в общеклиническом анализе крови оказалась характерным признаком у женщин с невынашиванием ранних сроков.

Таким образом, интерлейкин-6 в комплексе с сегментоядерными нейтрофилами, моноцитами и СОЭ могут свидетельствовать о формировании провоспалительного каскада и быть триггером, запускающим механизмы прерывания беременности.

Дальнейшее изучение значимости провоспалительных маркеров в формировании нарушений гестации позволит выработать новые подходы к ранней диагностике, лечению и профилактике невынашивания беременности.

## Литература

1. Утробин, М. В. Иммунологические и генетические изменения как предикторы потери беременности при формировании ретрохориальной гематомы в первом триместре / М. В. Утробин, С. Ю. Юрьев // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 9-15. – doi: 10.29413/ABS.201803.5.1.
2. Профилактика потерь беременности ранних сроков / И. С. Липатов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 1. – С. 24-32. – doi: 10.18565/aig.2017.1.24-32.
3. Прогестерон и репродуктивные потери / В. Е. Радзинский [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 8. – С. 109-114. – doi: 10.18565/aig.2017.8.109-14.
4. Carp, H. A. Systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage / H. A. Carp // *Gynecological Endocrinology*. – 2012. – Т. 28, № 12. – P. 983-990. – doi: 10.3109/09513590.2015.1006618.
5. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth / I. Hudic [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2015. – Vol. 109. – P. 36-40. – doi: 10.1016/j.jri.2015.02.006.
6. Павлов, О. В. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления / О. В. Павлов, С. А. Сельков // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2004. – Т. 53, № 1. – С. 89-97. – doi: 10.17816/JOWD87157.
7. Elevated placental cytokine release, a process associated with preterm labor in the absence of intrauterine infection / A. Steinhorn [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 1996. – Vol. 88. – P. 534-539. – doi: 10.1016/0029-7844(96)00224-4.
8. Relationship between expression of COX-2, TNF- $\alpha$ , IL-6 and autoimmune-type recurrent miscarriage / F. Hua [et al.] // *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. – 2013. – Т. 6, № 12. – P. 990-994. – doi: 10.1016/S1995-7645(13)60178-9.
9. Предполагаемые механизмы невынашивания беременности ранних сроков / И. В. Курлович [и др.] // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности*: сб. науч. тр. / редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2017. – С. 51.
10. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.r-project.org/about.html>. – Date of access: 13.03.2022.
11. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon / T. G. Wegmann [et al.] // *Immunol. Today*. – 1993. – Vol. 14, № 7. – P. 353-356. – doi: 10.1016/0167-5699(93)90235-D.
12. Immunosuppression with tacrolimus improved reproductive outcome of women with repeated implantation failure and elevated peripheral blood TH1/TH2 cell ratios / K. Nakagawa [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2015. – Т. 73, № 4. – P. 353-361. – doi: 10.1111/aji.12338.
13. Сухих, Г. Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ваньков // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 1. – С. 128-136.
14. Sacks, G. P. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells / G. P. Sacks, C. W. G. Redman, I. L. Sargent // *Clin Exp Immunol*. – 2003. – Vol. 131,

№ 3. – P. 490-497. – doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02082.x.

## References

1. Utrobin MV, Jurev SJu. Immunologicheskie i geneticheskie izmeneniya kak prediktory poteri beremennosti pri formirovani retrohoriolnoy gematomy v pervom trimestre [Immunological and genetic changes as predictors in the loss of pregnancy in the formation of retrochorial hematoma in the first trimester]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):9-15. doi: 10.29413/ABS.201803.5.1. (Russian).
2. Lipatov IS, Bukreeva AA, Zhernakova EV, Martynova NV, Tezиков JuV, Kan NE, Tjutjunnik VL, Protasov AD. Profilaktika poter beremennosti rannih srokov [Prophylaxis of early reproductive losses]. *Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and gynecology]*. 2017;1:24-32. doi: 10.18565/aig.2017.1.24-32. (Russian).
3. Radzinskij VE, Ordijanc IM, Pobedinskaja OS, Zykov EV. Progesteron i reproduktivnye poteri [Progesterone and reproductive losses]. *Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and gynecology]*. 2017;8:109-114. doi: 10.18565/aig.2017.8.109-14. (Russian).
4. Carp HA. Systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecological Endocrinology*. 2012;28(12):983-990. doi: 10.3109/09513590.2015.1006618.
5. Hudic I, Stray-Pedersen B, Szekeres-Bartho J, Fatusic Z, Dizdarevic-Hudic L, Tomic V, Polgar B, Hadziefendic B, Fatusic J. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology*. 2015;109:36-40. doi: 10.1016/j.jri.2015.02.006.
6. Pavlov OV, Selkov SA. Immunologija reprodukcii: starye dogmy i novye predstavlenija [Reproduction immunology: old dogmas and new conceptions]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej [Journal of obstetrics and woman's diseases]*. 2004;53(1):89-97. (Russian).
7. Steinhorn A, Gunes S, Roddiges S, Halberstadt E. Elevated placental cytokine release, a process associated with preterm labor in the absence of intrauterine infection. *Obstetrics and gynecology*. 1996;88:534-539. doi: 10.1016/0029-7844(96)00224-4.
8. Hua F, Li CH, Wang H, Xu HG. Relationship between expression of COX-2, TNF- $\alpha$ , IL-6 and autoimmune-type recurrent miscarriage. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2013;6(12):990-994. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60178-9.
9. Kurlovich IV, Beluga MV, Zubovskaja ET, Mitroshenko IV, Jurkevich TJu, Demidova RN, Samujlenok EM. Predpolagaemye mehanizmy nevynashivaniya beremennosti rannih. In: Vilchuk KU, editor. *Sovremennye perinatal'nye medicinskie tehnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti*. Sbornik nauchnyh trudov. Minsk; 2017. Vol. 10; p. 51. (Russian).
10. R Core Team. The R Project for Statistical Computing. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Available from: <https://www.r-project.org/about.html>
11. Wegmann TG, Lin H, Guilber L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immunol. Today*. 1993;14(7):353-356. doi: 10.1016/0167-5699(93)90235-D.
12. Nakagawa K, Kwak-Kim J, Ota K, Kuroda K, Hisano M, Sugiyama R, Yamaguchi K. Immunosuppression with tacrolimus improved reproductive outcome of women with repeated implantation failure and elevated peripheral blood

- TH1/TH2 cell ratios. American Journal of Reproductive Immunology. 2015;73(4):353-361. doi: 10.1111/aji.12338.
13. Suhih GT, Vankov LV. Immunnye faktory v jetiologii i patogeneze oslozhenij beremennosti [Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complication]. Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and gynecology]. 2012;1:128-136. (Russian).
14. Sacks GN, Redman CWG, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. Clin. Exp. Immunol. 2003;131(3): 490-497. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02082.x.

## PRO-INFLAMMATORY MARKERS OF EARLY REPRODUCTIVE LOSSES

*L. V. Kastsova*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

---

*The medical and socio-economic significance of the problem of early reproductive losses is determined by a decrease in the birth rate and a deterioration in the demographic situation.*

*Purpose of the study: To evaluate the diagnostic significance of some laboratory parameters characterizing the inflammatory response and their role in early pregnancy losses.*

*Material and methods. Blood serum, medical records, prenatal records of 94 women. The study of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha was carried out using enzyme immunoassay. The level of white blood cells, banded neutrophils, segmental leukocytes, eosinophils, basophils, monocytes, lymphocytes and erythrocyte sedimentation rate was determined by general clinical routine methods.*

*Results. Interleukin-6 in combination with segmental leukocytes, monocytes, erythrocyte sedimentation rate can indicate the formation of pro-inflammatory cascade and can trigger abortion mechanisms.*

*Keywords: physiological pregnancy, pregnancy loss, pro-inflammatory markers*

*For citation: Kastsova LV. Pro-inflammatory markers of early pregnancy losses Journal of the Grodno State Medical University. 2022;20(2):182-186. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-182-186>.*

---

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторе/About the author**

\*Косцова Любовь Владимировна / Kastsova Liubou, e-mail: kostsova94@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0628-912X

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

---

Поступила / Received: 03.02.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2022