

Особенности регуляции и функции инфламмасом при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы

Г.И. Табеева¹, М.Р. Думановская¹, А.В. Асатурова¹, И.М. Богданова², С.З. Саная³, А.В. Трегубова¹

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Хроническое воспаление лежит в основе прогрессирования многих системных заболеваний человека, в том числе ряда гинекологических, таких как эндометриоз и хронический эндометрит. Инфламмасомам принадлежит особая роль в регуляции межклеточных взаимодействий при физиологических и патологических условиях. Патогенез хронического воспаления предполагает проградентное течение, сопровождающееся длительным поддержанием инфламмасом в активном состоянии благодаря избыточному накоплению внутриклеточных и внеклеточных эндогенных молекул, освобождаемых из разрушенных клеток, – DAMPs (damage-associated molecular patterns), неэффективной утилизации их путем аутофагии и стресс-редуцирующих клеточных систем, локальной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-18), а также ROS (reactive oxygen species), накоплением макрофагов и Т-лимфоцитов, повреждением тканей и развитием фиброза. Белки инфламмасомного комплекса могут служить мишенями для лекарственных препаратов, что позволит повысить эффективность терапии заболеваний, связанных с воспалением. В обзоре представлены современные данные о роли NLRP3-инфламмасом в иммунной регуляции и молекулярных механизмах, лежащих в основе патогенеза эндометриоза и хронического эндометрита. Понимание молекулярных механизмов активации инфламмасом и поиск их эффективных ингибиторов, а также оценка терапевтического потенциала при этих патологических состояниях являются важным направлением исследований.

Ключевые слова: инфламмасома, воспаление, врожденный иммунитет, эндометриоз, хронический эндометрит

Для корреспонденции: Александра Вячеславовна Асатурова. E-mail: a.asaturova@gmail.com

Для цитирования: Табеева Г.И., Думановская М.Р., Асатурова А.В., Богданова И.М., Саная С.З., Трегубова А.В. Особенности регуляции и функции инфламмасом при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы. Клини. эксп. морфология. 2020;9(3):12–20. DOI:10.31088/CEM2020.9.3.12-20

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 25.05.2020. Получена после рецензирования 23.06.2020. Принята в печать 29.06.2020.

Features of regulation and function of inflammasomes in inflammatory diseases of the female reproductive system

G.I. Tabeeva¹, M.R. Dumanovskaya¹, A.V. Asaturova¹, I.M. Bogdanova², S.Z. Sanaya³, A.V. Tregubova¹

¹ V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Chronic inflammation underlies the progression of many human systemic disorders, including a number of gynecological diseases such as endometriosis and chronic endometritis. Inflammasomes play a special role in the regulation of intercellular interactions under physiological and pathological conditions. The pathogenesis of chronic inflammation assumes a gradual course, accompanied by prolonged maintenance active state of inflammasomes due to the excessive accumulation of intracellular and extracellular endogenous molecules released from destroyed cells – DAMPs (damage-associated molecular patterns), their ineffective utiliza-

tion by autophagy and stress-reducing cell systems, local production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-18), as well as ROS (reactive oxygen species), accumulation of macrophages and T-lymphocytes, tissue damage and the development of fibrosis. The proteins of the inflammasome complex can serve as targets for drugs, which will increase the efficiency of therapy for inflammation-associated diseases. This review presents the current data on the role of NLRP3-inflammasomes in immune regulation and the molecular mechanisms underlying the pathogenesis of endometriosis and chronic endometritis. Understanding the molecular mechanisms of inflammasome activation and the discovery of their effective inhibitors, as well as the assessment of the therapeutic potential in these pathologies, is an important direction of future research

Keywords: inflammasome, inflammation, innate immunity, endometriosis, chronic endometritis

Corresponding author: Aleksandra V. Asaturova. E-mail: a.asaturova@gmail.com

For citation: Tabeeva G.I., Dumanovskay M.R., Asaturova A.V., Bogdanova I.M., Sanaya S.Z., Tregubova A.V. Features of regulation and function of inflammasomes in inflammatory diseases of the female reproductive system. Clin. exp. morphology. 2020;9(3):12–20 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.3.12-20

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict interest.

Received 25.05.2020. **Received in revised form** 23.06.2020. **Accepted** 29.06.2020.

Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания, по данным мировой статистики, занимают ведущее место в структуре гинекологической патологии, являясь основной причиной нарушения репродуктивной функции, и, несмотря на современные методы диагностики и лечения, частота их продолжает неуклонно увеличиваться. Воспаление как защитная, ответная реакция иммунной системы направлено на элиминацию инфекционного агента и ликвидацию вызванных им деструктивных изменений в тканях. Своевременное распознавание инфекционных агентов и их быстрая нейтрализация путем формирования локальной воспалительной реакции необходимы для предотвращения генерализации воспаления [1]. Тем не менее в ряде случаев процесс может становиться хроническим и протекать уже в отсутствие микробного агента. Хроническое воспаление лежит в основе прогрессирования многих системных заболеваний человека, развивающихся в результате метаболических нарушений и нередко возникающих в пожилом возрасте, а также ожирения, атеросклеротического поражения сосудов, онкопатологии, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), хронического гломерулонефрита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), саркоидоза и ряда гинекологических заболеваний, таких как эндометриоз и хронический эндометрит [2].

Так, эндометриоз рассматривают в качестве воспалительного заболевания, развившегося на фоне аномального иммунного ответа. Повышенная активация макрофагов способствует секреции провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF- α) и факторов роста (fibroblast growth factor (FGF), hepatocyte growth factor (HGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) в эктопических очагах и аутопатогенном эндометрии при эндометриозе, что, вероятно, приводит к стимуляции адгезии и инвазии ткани эндометрия к мезотелиальным клеткам, а также поддержанию воспалительного процесса в эндо-

метрии [3]. Кроме того, есть данные, что нарушение микробиоты кишечника и полости матки может способствовать повышению выброса провоспалительных цитокинов – интерлейкина (interleukin, IL), IL-1, IL-17 и IL-8, поддерживая воспалительный процесс при эндометриозе и хроническом эндометрите [4].

Изучение молекулярных механизмов хронизации воспалительного процесса позволило F. Martinon, K. Burns и J. Tschopp открыть в 2002 году инфламмосомы – новые маркеры нормальной и патологической воспалительных реакций, регулирующие функциональную активность эффекторных клеток [5].

В ходе исследований было доказано, что сборка специфических молекулярных структур предшествует любой воспалительной реакции. Инфламмосомы – члены семейства цитозольных NOD (nucleotide-binding and oligomerization domain)-подобных рецепторов (NOD-like receptors, NLR) – являются многобелковым олигомерным комплексом, отвечающим за активацию воспалительного ответа, способствуют созреванию и секреции провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β (IL-1 β) и интерлейкина 18 (IL-18), секреция которых вызывает пироптоз – особый вид программируемой клеточной гибели. Инфламмосомы – цитоплазматические включения, которые образуются в негематопоэтических клетках и служат платформой для привлечения и активации каспазы-1. Структура инфламмосомы состоит из иницирующего, прокаспазы-1-активирующего и эффекторного компонентов [5]. NLRP3 инфламмосома является одним из наиболее полно охарактеризованных белков NLR семейства. NLRP3 – макромолекулярный белковый комплекс, который является главным звеном врожденного иммунного ответа на инфекцию и стресс через активацию каспазы-1 и созревание провоспалительных цитокинов – IL-1 β и IL-18. Активация NLRP3 в течение инфекции может быть протективной, но нерегулируемая избыточная активация каспазы-1 и секреции IL-1 β при ответе на непатогенные эндогенные или экзогенные

стимулы может приводить к развитию заболеваний. Инфламмасомам принадлежит особая роль в регуляции межклеточных взаимодействий при физиологических и патологических условиях, что, вероятно, позволит существенно изменить представления о патогенезе воспаления.

В настоящем обзоре представлены современные данные о роли инфламмасом в иммунной регуляции и молекулярных механизмах, лежащих в основе патогенеза хронических воспалительных заболеваний женской репродуктивной сферы, таких как эндометриоз и хронический эндометрит.

Инфламмасомы и воспаление

Клетки системы врожденного иммунитета осуществляют защиту организма от инвазирующих патогенов с помощью кодируемых в зародышевой линии рецепторов – PRRs (pattern-recognition receptors). PRRs распознают консервативные микробные структуры – PAMP (pathogen-associated molecular patterns) различного происхождения. PAMPs, распознаваемые PRRs, представлены в цитоплазме, а также могут быть связаны с мембраной клетки или секретированы. Кроме того, PRRs ответственны за распознавание эндогенных молекул, освобождаемых из разрушенных клеток, – DAMPs (damage-associated molecular patterns). К основным классам PRRs относятся трансмембранные рецепторы – TLR (Toll-like receptors) и цитоплазматические белки – NOD. В семействе NLRs различают три подсемейства со специфической молекулярной структурой. NLRPs – самое большое подсемейство NLR белков. Каспаза-1 – активирующие мультибелковые комплексы – инфламмасомы, в которых структурные и распознающие белки принадлежат к NLRP3 подсемейству, являются ключевыми компонентами иммунного ответа и воспаления в системе врожденного иммунитета [6]. В настоящее время наиболее полно охарактеризованы NLRP3 белки этого подсемейства, участвующие в сборке и активации инфламмасом. Сборка и активация инфламмасом приводят к индуцируемому каспазой-1 генерированию активных форм провоспалительных цитокинов, принадлежащих к IL-1 семейству, – IL-1 β , IL-18 из белков предшественников. Известно, что мутации гена *NLRP3* вызывают активацию его белка и сверхактивацию каспазы-1 в моноцитах, приводящую к aberrантному созреванию IL-1 β , и ассоциированы с предрасположенностью к хроническим аутоиммунным заболеваниям [7–10]. Молекула NLRP3 состоит из 1036 аминокислотных остатков и содержит три домена: С-концевой, центральный нуклеотид-связывающий (NATCH-nucleotide binding domain) и эффекторный N-терминальный. С-концевой домен состоит из семи повторов, обогащенных лейцином (LRR – leucine-rich repeat), и участвует в распознавании различных экзо- и эндогенных агентов, в отсутствие которых этот домен опосредует аутоингибирование NLRP3 через SGT1 и HSP90 шапероны,

что, вероятно, поддерживает инфламмасомы в неактивном состоянии [6]. Центральный домен молекулы NLRP3 является основной областью, функционирование которой предопределяет активацию эффекторных доменов. N-терминальный домен участвует во взаимодействии с белками, приводя к активации и рекрутированию каспаз (caspase activation and recruitment domain – CARD) [7]. Второй компонент инфламмасом, цитозольный адапторный белок ASC, состоит из двух доменов: N-терминального пиринового (pyrin domain) и С-терминального (CARD). Первый связан с основанием инфламмасомы, второй при взаимодействии с одноименным доменом молекулы NLRP3 во время сборки инфламмасом способствует активации каспазы-1 из прокаспазы-1 через усиление транскрипции NF- κ B [7]. Каспаза-1, или интерлейкин-превращающий фермент, путем протеолиза расщепляет белки – предшественники воспалительных цитокинов про-IL-1 β и про-IL-18 до активных их форм IL-1 β и IL-18, играя основную роль в локальном и системном воспалительном ответе [9]. Помимо каспаза-1-зависимого механизма в высвобождении IL-1 из макрофагов участвуют TLRs, активация которых также приводит к транскрипции и трансляции про-IL-1 β . Кроме выработки провоспалительных цитокинов, активация каспазы-1 может приводить к быстрой программируемой воспалительной некротической гибели клеток – пироптозу с разрушением плазматической мембраны и освобождением внутриклеточного содержимого, а также развитием отека и осмотического лизиса клеток [6].

Формирование NLRP3-инфламмасом происходит в макрофагах, нейтрофилах, моноцитах, эпителиальных клетках, миелоидных клетках, нейронах, хондроцитах и т.д. [11, 12]. В настоящее время выявлен широкий спектр активаторов инфламмасом, таких как экзогенные PAMPs и эндогенные молекулы, освобождающиеся из поврежденных клеток DAMPs, а также факторы окружающей среды. В качестве PAMPs могут выступать липополисахариды (ЛПС) – структурные компоненты внешней мембраны грамотрицательных бактерий, вирусная двухцепочечная РНК. К DAMPs относят кристаллы эндогенных молекул, в частности натриевой соли мочевой кислоты, повышенный внеклеточный уровень глюкозы, кристаллы холестерина, повышенную концентрацию внеклеточной АТФ, гиалуроновую кислоту, фибриллярный белок амилоид- β , белки теплового шока и др. [13]. Среди многочисленных факторов окружающей среды, приводящих к активации инфламмасом, выделяют частицы кремния и асбеста, моноурат натрия, пирофосфат кальция, тринитрофенил хлорид, тринитрохлорбензол, динитрофторбензол, компоненты вакцин, ультрафиолетовое излучение и т.д. [6]. Большинству NLRs свойственна специфичность к одной и нескольким «родственным» PAMP или DAMP, тогда как уникальность NLRP3 состоит в способности к активации под влиянием множества разнородных стимулов [14].

Серией экспериментальных исследований выявлено, что сборка и активация NLRP3-инфламмасом являются двухстадийным процессом. Исходный сигнал (прайминг) осуществляется PAMPs через активацию TLRs на транскрипционном уровне с участием NF- κ B-зависимого сигнального пути, приводящего к повышенной секреции компонентов белка NLRP3 и про-IL-1 β и про-IL-18. На второй стадии индукция посттранскрипционных модификаций обеспечивается различными DAMPs. На этой стадии активации инфламмасом происходят олигомеризация NLRP3 и ее последующее объединение с ASC и про-каспазой-1 в мультимолекулярный комплекс, который трансформирует про-каспазу-1 в ее активную форму. Такая стадийность и двойная стимуляция препятствуют случайной, неконтролируемой активации инфламмасы. Возможно как прямое лиганд-рецепторное взаимодействие, так и опосредованное, в результате инициации лигандами процессов клеточного стресса. В этом случае активированные цитоплазматические белки становятся эффекторами инфламмасом. Механизмы активации NLRP3 и сборки инфламмасом, поддерживаемые большинством исследований, включают в себя отток ионов калия и хлора из клетки, внутриклеточный приток ионов кальция, образование АТФ и реактивных производных кислорода, ROS (reactive oxygen species) в макрофагах, транслокацию NLRP3 в митохондрии, выделение митохондриальной ДНК и кардиолипина, а также катепсинов в цитозоль клетки после лизосомальной дезинтеграции и т.д. В связи с тем, что не все эти события могут индуцироваться агонистами NLRP3, точный механизм активации инфламмасом до конца не изучен.

По одной из гипотез регулирования активности инфламмасом существенное значение отводится аутофагии – лизосомальному деградирующему процессу, играющему важную роль в поддержании клеточного гомеостаза. Образование аутофагосом, вакуолей с двойной мембраной, направлено на поглощение клеточных компонентов, в том числе инфламмасом и про-IL1. Процесс аутолизиса происходит в результате слияния их с лизосомами под действием гидролитических ферментов. Об ингибирующем действии аутофагии на активность инфламмасом свидетельствуют экспериментальные данные, демонстрирующие высокий уровень секреции IL-1 β у мышей с дефицитом необходимого компонента аутофагии – autophagy-related protein 16-1 (ATG16L1) [15, 16]. Известно также, что снижение уровня таких ассоциированных с аутофагией белков как LC3B и беклина 1 способствует накоплению дисфункциональных митохондрий и цитозольной митохондриальной ДНК в ответ на ЛПС и АТФ в макрофагах, что приводит к активации NLRP3-инфламмасом и секреции IL-1 β и IL-18 [17].

Ряд исследований доказывает, что для активации инфламмасом необходим контакт NLRP3 с митохондриями, который осуществляется с участием белка кардиолипина [18]. Этот фосфолипид, экспрессируемый

на внешней мембране митохондрий в результате окислительного стресса и необходимый как для связывания молекул, ассоциированных с аутофагией и апоптозом, так и для взаимодействия NLRP3 с каспазой-1 при сборке инфламмасы, также играет роль в передаче воспалительных сигналов [18].

Таким образом, все известные эффекторные молекулы независимо от их типа приводят к кратковременному острому воспалению, даже если они поступают из межклеточного пространства. В отличие от этого эндогенные молекулы, запускающие процесс сборки инфламмасом, провоцируют гибель иммунных клеток при длительной их персистенции. Оба состояния завершаются купированием воспалительного процесса. Отсюда следует, что для поддержания инфламмасом в активном состоянии на протяжении длительного времени требуются дополнительные сигналы. Так, патогенез хронического воспаления предполагает проградентное течение, сопровождающееся длительным поддержанием инфламмасом в активном состоянии благодаря избыточному накоплению внутриклеточных, а затем внеклеточных DAMPs, неэффективной утилизации их путем аутофагии и стресс-редуцирующих клеточных систем, локальной продукцией провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-18, а также ROS, накоплением M2 макрофагов и Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа, повреждением тканей и развитием фиброза [19].

Эндометриоз

Хроническое воспаление можно рассматривать в качестве патогенетического звена эндометриоза – одного из самых загадочных гинекологических заболеваний. Эктопический очаг эндометриальных желез и стромы, лежащий в основе эндометриоза, характеризуется эстрогенной зависимостью и признаками воспаления. Наиболее частые симптомы – бесплодие и хроническая тазовая боль, наблюдающиеся у 6–10% женщин репродуктивного возраста [20], оказывают существенное негативное влияние на здоровье и качество жизни [21]. Отсутствие точных знаний об этиологии данного заболевания обуславливает отсутствие золотого стандарта лечения эндометриоза. Недостаточная эффективность в отношении купирования болевого синдрома и профилактики рецидивирования эндометриоза – основные недостатки существующих методов терапии [22]. В связи с этим терапевтические стратегии данного заболевания – одна из наиболее сложных проблем для клиницистов.

Теория ретроградной менструации Сэмпсона (1927) является наиболее принятой теорией патогенеза эндометриоза [23]. Однако существует парадокс: ретроградный кровоток распространен среди женщин репродуктивного возраста, тогда как эндометриоз развивается не у всех [24, 25]. Существует гипотеза, согласно которой эндометриоз возникает на фоне нарушения системы апоптоза – механизма, контролирующего жизнеспособность многоклеточного

организма, избавляя его от специализированных клеток, которые в результате накопившихся внутренних повреждений становятся неспособными выполнять свои функции. У здоровых женщин эндометриальные клетки, отторгающиеся во время менструации, гибнут в эктопических очагах по механизму программируемой клеточной смерти. При эндометриозе способность эндометриальных клеток избегать ее, по-видимому, связана с повышением экспрессии антиапоптотических факторов и снижением экспрессии проапоптотических [26]. Есть мнение, что у здоровых женщин рефлюксные фрагменты эндометрия при ретроградной менструации элиминируются в результате пироптоза, индуцированного каспазой-1 [27].

Обсуждается вероятность того, что эффекторные пути активации инфламмасом могут быть вовлечены в патогенез эндометриоза. Возможно, воспаление может приводить к прогрессирующему разрушению тканей, инициирующему развитие хронического заболевания. Ключевым цитокином, участвующим в регуляции адгезии и пролиферации клеток эндометрия, является IL-1 β [28, 29]. Увеличение его уровня, а также TNF α индуцируют продукцию IL-6 перитонеальными мезотелиальными клетками, что вносит свой вклад в локальное воспаление, которое наблюдается при эндометриозе [30]. Результаты исследования подтверждают повышение экспрессии IL-1 β в эндометриоидных гетеротопиях по сравнению с биоптатами эндометрия здоровых женщин [31].

В литературе в настоящее время обсуждается возможное влияние микробиома на иммунный ответ при эндометриозе. Результаты восьми исследований подтверждено повышение числа грамотрицательных микроорганизмов типа протеобактерий у пациенток с эндометриозом [32–39]. Как уже упоминалось, ЛПС клеточной стенки бактерий активирует систему врожденного иммунитета путем связывания с TLR. Однако нет ясности, происходит ли бактериальное загрязнение в результате прямой миграции из влагалища в полость матки. В экспериментальном исследовании 2019 года показано, что введение метронидазола приводит к уменьшению объема эндометриоидных гетеротопий в малом тазу мышей и степени воспалительного ответа [40]. Вероятно, микробиом кишечника также может модулировать системные воспалительные реакции, а выброс бактериальных продуктов в брюшную полость – активировать аутоиммунный процесс [41, 42].

Для эндометриоза характерно состояние условного доминирования эстрогенов [43]. В кишечном микробиоме существует понятие «эстроболом», отражающее совокупность генов бактерий, продукты которых могут метаболизировать эстрогены в кишечнике. Секреция β -глюкуронидазы и β -глюкозидазы способствует деконъюгации эстрогенов, увеличению реабсорбции свободных фракций, что приводит к повышению их концентрации в периферической крови [44, 45]. В од-

ном из исследований отмечено повышение количества микробов вида *Escherichia coli*, продуцирующих β -глюкуронидазу, в образцах кала пациенток с эндометриозом по сравнению с группой контроля [32]. Имеется предположение, что дисбиотический кишечный микробиом может способствовать формированию гиперэстрогенной среды, которая, в свою очередь, служит причиной прогрессирования эндометриоза.

Кроме этого, Liu et al. было показано, эстрогены, действуя через эстрогеновые рецепторы β (ER β), усиливают активацию инфламماسомы NLRP3 и пролиферацию клеток эндометрия [46]. Результаты проведенных исследований подтверждают, что активация воспаления с помощью NLRP3 способствует метастазированию рака молочной железы, прогрессированию рака легкого и рака простаты, а также рака эндометрия и шейки матки [47–50]. Выявлено, что ER β могут взаимодействовать как с NLRP3, так и с каспазой-1. В исследовании на клеточных линиях было показано, что ER β -дефицитные клетки имеют сниженный уровень активированной каспазы-1 и IL-1 β . Вовлеченность NLRP3 в патогенез эндометриоза показана в экспериментах на лабораторных мышах с дефицитом NLRP3, у которых объем эндометриоидных очагов был значительно меньше по сравнению с контролем [51]. Очаги эндометриоза с выявленной экспрессией ER β были устойчивы к TNF-индуцированному апоптозу, и в них определяли более высокий уровень IL-1. Результаты проведенных исследований дают основания предполагать, что ER β защищают клетки эндометрия через ингибирование пути TNF-индуцированной гибели клеток и благоприятствуют росту их эктопических очагов, усиливая воспаление, индуцированное секрецией IL-1. Тем не менее роль ER β до конца не определена и для уточнения механизмов их влияния на прогрессирование эндометриоза необходимы дальнейшие исследования [51].

Хронический эндометрит

Хронический эндометрит рассматривают как симптомокомплекс, основой развития которого является не только персистенция бактериально-вирусных агентов в эндометрии, но и длительное присутствие в нем продуктов тканевой деструкции. Последние активируют рецепторы врожденного иммунитета TLRs с последующим развитием цитокинового всплеска, что способствует хронизации воспалительного процесса [52]. Ключевая роль экспрессии IL-1 β при эндометрите является основанием для изучения роли NLRP3 инфламмасом в патогенезе его развития.

В настоящее время существует точка зрения об обязательном присутствии в полости матки собственной микробиоты в противовес ранее превалирующему мнению о том, что ее наличие обусловлено контаминацией микробами из нижнего отдела полового тракта. Полагают, что при отсутствии патологической воспалительной реакции эндометрия наличие определен-

ного микробного сообщества может способствовать поддержанию нормального его гомеостаза. Согласно данным ряда исследований, инфицирование и длительная персистенция условно-патогенных и патогенных микробных агентов и их продуктов (например, ЛПС), а также разрушенных молекул, которые образуются в ходе воспаления, травмы и ишемии эндометрия, способны приводить к чрезмерной активации TLR в популяциях фагоцитов и эпителиальных клеток, сборке NLRP3 инфламмасом и, как следствие, поддержанию повышенной экспрессии IL-1 β и IL18, а также привлечению в очаг воспаления натуральных киллерных клеток и лимфоцитов [53]. В настоящее время в экспериментальном исследовании у коров с послеродовым эндометритом в отличие от животных контрольной группы выявлена повышенная экспрессия IL-1 β эпителиальными клетками эндометрия и стромальными фибробластами, зависящая от NLRP3 и активности каспазы. Авторы показали, что эти клетки продуцируют компоненты инфламмасом, необходимые для секреции IL-1 β [54]. Наряду с этим опубликованы данные о значительном повышении уровня экспрессии NLRP3 и ASC домена, IL-1 β и IL-18, а также активности каспазы-1 в эндометрии женщин с привычным выкидышем по сравнению с группой контроля [55].

Терапия хронических заболеваний эндометрия с использованием таких фармакологических препаратов как мелатонин, α -липоевая кислота, которые способны блокировать сборку инфламмасом и ускорять их дезинтеграцию, оказывает противовоспалительный эффект и положительно влияет на состояние эндометрия [56, 57].

Терапевтический потенциал инфламмасом в области репродуктивной гинекологии

В исследовании Liu et al. было показано, что miR-520c-3p ингибирует NLRP3 при преэклампсии [58]. Кроме того, ингибитор NLRP3 MCC950 снижает частоту развития преждевременных родов на 35,7%, а уровень неонатальной смертности на 26,7% [59]. Ингибитор инфламмасом NLRP3 глибенкламид тоже предотвращает активацию инфламмасом в клетках трофобласта человека, что является основой терапевтического потенциала для лечения плацентарных нарушений [60].

Другие инфламмасомы, такие как NLRP1 и AIM2, также являются перспективными мишенями в этой области. Например, омега-3 жирные кислоты ингибируют активацию NLRP1 и AIM2 инфламмасом и высвобождение катепсина S трофобласта в цитозоль из лизосом, тем самым снижая риск развития преждевременных родов, связанных с инфекцией и воспалением [61].

Показано, что у пациенток с эндометриозом развитие спаек после хирургического вмешательства может быть связано с усилением экспрессии интерлейкина 1 β . В то же время известно ингибирующее воздействие инфламмасом на продукцию данного фактора, что дает возможность предположить эффективность активации

инфламмасом для предотвращения спаечной болезни у пациенток с эндометриозом [62].

Получены данные о возможности активации NLRP3 инфламмасом посредством действия эстрогена через эстрогеновый рецептор β , что, возможно, способствует прогрессированию рака эндометрия. Таким образом, инфламмасомы могут быть точкой приложения в лечении данной патологии [46].

Эффективность воздействия на инфламмасомы для лечения хронического эндометрита была показана на биологических моделях. Терапевтический потенциал модуляторов инфламмасом для лечения воспалительных заболеваний у женщин еще предстоит доказать [62, 63].

Современные данные указывают на потенциальные мишени NLRP1, NLR-2, NLRP3, AIM2, каспазы-1, ASC и IL-1 β для терапевтического вмешательства в этой области [64].

Заключение

Таким образом, понимание молекулярных механизмов активации инфламмасом и поиск эффективных ингибиторов NLRP3, а также оценка их терапевтического потенциала являются важным направлением исследований в области репродуктивной биологии. Белки инфламмасомного комплекса могут служить мишенями для лекарственных препаратов, что позволит повысить эффективность терапии заболеваний, связанных с воспалением. Вероятно, таргетное воздействие на инфламмасомы в комбинации с другими видами терапии будет способствовать повышению эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз и хронический эндометрит, и связанного с ними бесплодия, а также профилактике привычного выкидыша. В настоящее время разрабатываются экспериментальные лекарственные препараты, уменьшающие воспаление, направленные на блокирование разных этапов сборки инфламмасом, в частности связывания активирующих молекул с их рецепторами. Часть из них проходит клинические испытания. Тем не менее для оценки эффективности и безопасности препаратов в лечении различных воспалительных заболеваний потребуется длительное время.

Для улучшения результатов терапии хронического эндометрита и эндометриоза необходимо разработать новые стратегии лечения, основанные на патофизиологических механизмах, направленных на этиологические и патогенетические факторы. Важно понимать новую молекулярную концепцию, включающую воспалительную реакцию и иммунитет.

Литература/References

1. *Janeway CA, Medzhitov R.* Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197–216. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
2. *Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф.* Роль инфламмасом в патогенезе социально значимых заболеваний человека. Па-

- тологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018;62(1):77–89. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.77-89.
- Pirozhkov SV, Litvitskiy PF.* Role of inflammasomes in pathogenesis of diseases with a high impact on public health. Pathological physiology and experimental therapy. 2018;62(1):77–89 (In Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.77-89.
3. *Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L.* Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261–75. DOI:10.1038/nrendo.2013.255.
 4. *Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, El-Omar E, Gondous G.* Endometriosis and the microbiome: a systematic review. *BJOG.* 2020;127(2):239–49. DOI: 10.1111/1471-0528.15916.
 5. *Martinon F, Burns K, Tschopp J.* The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002;10(2):417–26. DOI:10.1016/S1097-2765(02)00599-3.
 6. *Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И.* Роль NOD-подобных рецепторов в рецигнии патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство NLR. Здоровье ребенка. 2013;1(44):154–159.
Abaturov AE, Volosovets AP, Yulish EI. The Role of NOD-like receptors in the recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 1. NLR family. *Child's health.* 2013;1(44):154–159 (In Russ.).
 7. *Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, Girardin SE.* Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol.* 2006;7(12):1250–7. DOI: 10.1038/ni1412.
 8. *Lamkanfi M, Kanneganti T-D, Franchi L, Núñez G.* Caspase-1 inflammasomes in infection and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007; 82(2):220–5. DOI: 10.1189/jlb.1206756.
 9. *Martinon F, Tschopp J.* Inflammatory caspases and inflammasomes: Master switches of inflammation. *Cell Death Differ.* 2007;14(1):10–22. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402038.
 10. *Богданова И.М.* Инфламмосомы: внутриклеточные регуляторы противинфекционного и воспалительного ответа в системе врожденного иммунитета. Клиническая и экспериментальная морфология. 2016;1:63–69.
Bogdanova IM. Inflammasomes: intracellular regulators of anti-infective and inflammatory response in the system of innate immunity. *Clin. exp. morphology.* 2016;1:63–69 (In Russ.).
 11. *Salminen A, Ojala J, Suuronen T, Kaarniranta K, Kauppinen A.* Amyloid-beta oligomers set fire to inflammasomes and induce Alzheimer's pathology. *J Cell Mol Med.* 2008;12(6A):2255–62. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00496.x.
 12. *Zou J, Crews FT.* Inflammasome-IL-1 β signaling mediates ethanol inhibition of hippocampal neurogenesis. *Front Neurosci.* 2012;6:77. DOI: 10.3389/fnins.2012.00077.
 13. *Kepp O, Galluzzi L, Kroemer G.* Mitochondrial control of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2011;12(3):199–200. DOI: 10.1038/ni0311-199.
 14. *Swanson KV, Deng M, Ting J P-Y.* The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):477–89. DOI: 10.1038/s41577-019-0165-0.
 15. *Harris J, Hartman M, Roche C, Zeng SG, O'Shea A, Sharp FA et al.* Autophagy controls IL-1 β secretion by targeting pro-IL-1 β for degradation. *J Biol Chem.* 2011;286(11):9587–97. DOI: 10.1074/jbc.M110.202911.
 16. *Shi C-S, Shenderov K, Huang N-N, Kabat J, Abu-Asab M, Fitzgerald KA et al.* Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nature Immunol.* 2012;13(3):255–63. DOI: 10.1038/ni.2215.
 17. *Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VAK, Lee S-J, Dolinay T, Lam HC et al.* Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2011;12(3):222–30. DOI: 10.1038/ni.1980.
 18. *Dudek J.* Role of cardiolipin in mitochondrial signaling pathways. *Front Cell Dev Biol.* 2017;5:90. DOI: 10.3389/fcell.2017.00090.
 19. *Потаннев М.П.* Иммуные механизмы стерильного воспаления. Иммунология. 2015;36(5):312–318.
Potapnev MP. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunology.* 2015;36(5):312–318 (In Russ.).
 20. *Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T.* Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update.* 2007;13(4):395–404. DOI: 10.1093/humupd/dmm010.
 21. *Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D.* Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2014;14:123. DOI: 10.1186/1472-6874-14-123.
 22. *Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Maggiore ULR.* Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril.* 2014;104(4):771–92. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.031.
 23. *Sampson JA.* Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(2):422–69. DOI: 10.1016/S0002-9378(15)30003-X.
 24. *Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM.* Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64(2):151–4.
 25. *Liu DT, Hitchcock A.* Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(8):859–62. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07995.x.
 26. *Nasu K, Yug A, Tsuno A, Nishida M, Narahara H.* Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis. *Histol Histopathol.* 2009;24(9):1181–92. DOI: 10.14670/HH-24.1181.
 27. *Miao EA, Rajan JV, Aderem A.* Caspase-1-induced pyroptotic cell death. *Immunol Rev.* 2011;243(1):206–14. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01044.x.
 28. *Cao W-G, Morin M, Metz C, Maheux R, Akoum A.* Stimulation of macrophage migration inhibitory factor expression in endometrial stromal cells by interleukin 1, beta involving the nuclear transcription factor NFkappaB. *Biol Reprod.* 2005;73(3):565–70. DOI: 10.1095/biolreprod.104.038331.
 29. *Sillem M, Prifti S, Monga B, Arslan T, Runnebaum B.* Integrin-mediated adhesion of uterine endometrial cells from endometriosis patients to extracellular matrix proteins is enhanced by tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-1 (IL-1). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;87(2):123–7. DOI:10.1016/S0301-2115(99)00114-1.

30. Topley N, Jörres A, Luttmann W, Petersen MM, Lang MJ, Thierauch KH et al. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: induction by IL-1 beta and TNF alpha. *Kidney Int.* 1993;43(1):226–33. DOI: 10.1038/ki.1993.36.
31. Bergqvist A, Bruse C, Carlberg M, Carlström K. Interleukin 1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor in endometriotic tissue and in endometrium. *Fertil Steril.* 2001;75(3):489–95. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)01752-0.
32. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal VP, Dinleyici EC, Moya A et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci Rep.* 2019;9(1):2204. DOI: 10.1038/s41598-019-39700-6.
33. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:69–75. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.01.040.
34. Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Nakashima M, Masuzaki H. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(11):2446–56. DOI: 10.1093/humrep/deu222.
35. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Yamaguchi N, Katamine S, Matsuyama T et al. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2860–3.e1-3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.053.
36. Akiyama K, Nishioka K, Khan KN, Tanaka Y, Mori T, Nakaya T et al. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2019; 82(2):e13147. DOI: 10.1111/aji.13147.
37. Shan J, Sun S, Cheng W, Zhai D, Zhang DY, Yao RP et al. The intestinal flora characteristics of endometriosis and the intervention of traditional Chinese medicine. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80:37. DOI: 10.1111/aji.43_12981
38. Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod.* 2018;33(4):607–16. DOI: 10.1093/humrep/dex372.
39. Cregger MA, Lenz K, Leary E, Leach R, Fazleabas A, White B et al. Reproductive microbiomes: using the microbiome as a novel diagnostic tool for endometriosis. *Reprod Immunol.* 2017;2(3):36. DOI: 10.21767/2476-1974.100036.
40. Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, Yin Y, Schriefer A, Mysorekar IU et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod.* 2019;34(6):1106–16. DOI: 10.1093/humrep/dez041.
41. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):88–96. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244.
42. Ellekilde M, Selfjord E, Larsen CS, Jaksevic M, Rune I, Tranberg B et al. Transfer of gut microbiota from lean and obese mice to antibiotic-treated mice. *Sci Rep.* 2014;4:5922. DOI: 10.1038/srep05922.
43. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshihara H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002;83(1–5):149–55. DOI: 10.1016/S0960-0760(02)00260-1.
44. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe.* 2011;10(4):324–35. DOI:10.1016/j.chom.2011.10.003.
45. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(8):djw029. DOI:10.1093/jnci/djw029.
46. Liu SG, Wu XX, Hua T, Xin XH, Feng DL, Chi SQ et al. NLRP3 inflammasome activation by estrogen promotes the progression of human endometrial cancer. *Oncotargets Ther.* 2019;12:6927–36. DOI: 10.2147/OTT.S218240.
47. Zhang B, Zhang Y, Zhang X, Lv Y. Suspension state promotes extravasation of breast tumor cells by increasing integrin β 1 expression. *Biocell.* 2018;42(1):17–24. DOI: 10.32604/bi-cell.2018.06115.
48. He A, Shao J, Zhang Y, Lu H, Wu Z, Xu Y. CD200Fc reduces LPS induced IL-1 β activation in human cervical cancer cells by modulating TLR4-NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathway. *Oncotarget.* 2017;8(20):33214–24. DOI:10.18632/oncotarget.16596.
49. Wang Y, Kong H, Zeng X, Liu W, Wang Z, Yan X et al. Activation of NLRP3 inflammasome enhances the proliferation and migration of A549 lung cancer cells. *Oncol Rep.* 2016;35(4):2053–64. DOI: 10.3892/or.2016.4569.
50. Dupaul-Chicoine J, Arabzadeh A, Dagenais M, Douglas T, Champagne C, Morizot A et al. The Nlrp3 inflammasome suppresses colorectal cancer metastatic growth in the liver by promoting natural killer cell tumoricidal activity. *Immunity.* 2015;43(4):751–63. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.013.
51. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S et al. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell.* 2015;163(4):960–74. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.034.
52. Гомболевская Н.А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном возрасте: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016.
53. Gombolevskaya NA. Improvement of diagnostics and therapy of chronic endometritis in women of reproductive age. Candidate Dissertation (Med. Sci.). Moscow, 2016 (In Russ.).
54. D'Ippolito S, Tersigni C, Marana R, Di Nicuolo F, Gaglione R, Rossi ED et al. Inflammasome in the human endometrium: further step in the evaluation of the “maternal side”. *Fertil Steril.* 2016;105(1):111-8.e1-4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.027.
55. Kelly P, Meade KG, O'Farrelly C. Non-canonical Inflammasome-Mediated IL-1 β Production by Primary Endometrial Epithelial and Stromal Fibroblast Cells Is NLRP3 and Caspase-4 Dependent. *Front Immunol.* 2019;10:102. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00102.
56. Tersigni C, D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Marana R, Valenza V, Masciullo V et al. Recurrent pregnancy loss is associated to leaky gut: a novel pathogenic modal of endometrium inflammation? *Transl Med.* 2018;16(1):102. DOI: 10.1186/s12967-018-1482-y.
57. Di Nicuolo F, D'Ippolito S, Castellani R, Rossi ED, Masciullo V, Specchia M et al. Effect of alpha-lipoic acid and myoinositol on endometrial inflammasome from recurrent pregnancy loss women. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82(3):e13153. DOI: 10.1111/aji.13153.
58. Hu X, Li D, Wang J, Guo J, Li Y, Cao Y et al. Melatonin inhibits endoplasmic reticulum stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced endometritis

- in mice. *Int Immunopharmacol.* 2018;64:101–9. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.08.028.
58. Liu Z, Zhao X, Shan H, Gao H, Wang P. microRNA-520c-3p suppresses NLRP3 inflammasome activation and inflammatory cascade in preeclampsia by downregulating NLRP3. *Inflamm Res.* 2019;68(8):643–54. DOI: 10.1007/s00011-019-01246-8.
59. Gomez-Lopez N, Romero R, Garcia-Flores V, Leng Y, Miller D, Hassan SS et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome can prevent sterile intra-amniotic inflammation, preterm labor/birth, and adverse neonatal outcomes†. *Biol Reprod.* 2019;100(5):1306–18. DOI: 10.1093/biolre/iy264.
60. Tamura K, Ishikawa G, Yoshie M, Ohneda W, Nakai A, Takeshita T et al. Glibenclamide inhibits NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 β secretion in human trophoblasts. *J Pharmacol Sci.* 2017;135(2):89–95. DOI:10.1016/j.jphs.2017.09.032.
61. Chen CY, Chen CY, Liu CC, Chen CP. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce preterm labor by inhibiting trophoblast cathepsin S and inflammasome activation. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(20):2221–39. DOI: 10.1042/CS20180796.
62. Stocks MM, Crispens MA, Ding T, Mokshagundam S, Bruner-Tran KL, Osteen KG. Therapeutically targeting the inflammasome product in a chimeric model of endometriosis-related surgical adhesions. *Reprod Sci.* 2017;24(8):1121–8. DOI:10.1177/1933719117698584.
63. Wu H, Dai A, Chen X, Yang H, Li X, Huang C et al. Leonurine ameliorates the inflammatory responses in lipopolysaccharide-induced endometritis. *Int Immunopharmacol.* 2018;61:156–61. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.002.
64. De Rivero Vaccari JP. The inflammasome in reproductive biology: a promising target for novel therapies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:8. DOI: 10.3389/fendo.2020.00008.

Информация об авторах

Гюзьял Искандеровна Табеева – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Мадина Равилевна Думановская – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Александра Вячеславовна Асатурова – кандидат медицинских наук, заведующая 1-м патологоанатомическим отделением НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Ирина Марковна Богданова – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека.

Севастина Зурабовна Саная – студентка 6-го курса Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Анна Васильевна Трегубова – младший научный сотрудник 1-го патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Author information

Gyuzyal I. Tabeeva – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. <https://orcid.org/0000-0003-1498-6520>

Madina R. Dumanovskaya – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. <https://orcid.org/0000-0001-7286-6047>

Alexandra V. Asaturova – Cand. Sci. (Med.), Head of the 1st Pathology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

Irina M. Bogdanova – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Research Institute of Human Morphology. <http://orcid.org/0000-0002-6529-8149>

Sevastina Z. Sanaya – 6th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). <https://orcid.org/0000-0001-8289-3380>

Anna V. Tregubova – Junior Researcher, 1st Pathology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. <https://orcid.org/0000-0003-4601-1330>