

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249

## Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики

А.М. Шапилова, И.Ю. Ильина, Е.И. Боровкова, Ю.Э. Доброхотова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен актуальной проблеме, значительно влияющей на фертильную функцию женщины, — хроническому эндометриту (ХЭ), для которого характерны клинические проявления разной степени выраженности и морфологические изменения эндометрия. Отмечено, что показатели встречаемости ХЭ колеблются в широких пределах, что связано с преимущественно бессимптомным течением заболевания и несовершенством диагностики. Представлены патогенетические механизмы развития воспалительного процесса в эндометрии и различные взгляды на его влияние на репродуктивный потенциал женщины. Отмечена необходимость дальнейшего поиска маркеров рецептивности эндометрия, которые позволят на практике оценить степень повреждения эндометрия, что может помочь в выработке алгоритма проведения прегравидарной подготовки. Основное внимание уделено методам, используемым в диагностике ХЭ, и их диагностической ценности. Показана перспективность иммуногистохимических методик исследования эндометрия, которые можно применять не только для выявления воспалительного процесса в эндометрии, но и для контроля эффективности лечения. Обоснована целесообразность комплексного подхода к диагностике ХЭ, предусматривающего проведение УЗИ органов малого таза, оценку доплерометрических показателей, анализ микробиоты эндометрия, диагностическую гистероскопию с последующей морфологической оценкой биоптата эндометрия и определение рецептивности эндометрия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический эндометрит, невынашивание беременности, бесплодие, аутоиммунные процессы, хроническое воспаление, структура эндометрия, иммуногистохимическое исследование.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Шапилова А.М., Ильина И.Ю., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):243–249. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249.

## Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods

A.M. Shamilova, I.Yu. Il'ina, E.I. Borovkova, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

This paper reviews an important issue that significantly affects female fertility, chronic endometritis. This condition is characterized by clinical presentations of various severity and abnormalities of endometrial morphology. The rate of chronic endometritis varies greatly, mainly due to predominantly asymptomatic course and imperfect diagnostics. Pathogenic mechanisms of endometrial inflammation and different views on its effects on female reproductive potential are addressed. Further search for endometrial receptivity markers is needed as these markers will allow for assessing the severity of endometrial damage to develop the algorithm of preconception care. The authors focus on diagnostic techniques for chronic endometritis and their value. Immunohistochemistry of endometrium is a promising tool to be applied to diagnose endometrial inflammation and monitor treatment efficacy. A complex diagnostic approach to chronic endometritis that includes pelvic ultrasound, Doppler ultrasound, assessment of endometrial microbiota, diagnostic hysteroscopy and endometrial histopathology, and evaluation of endometrial receptivity is useful.

**KEYWORDS:** chronic endometritis, termination of pregnancy, infertility, autoimmune processes, chronic inflammation, endometrial structure, immunohistochemistry.

**FOR CITATION:** Shamilova A.M., Il'ina I.Yu., Borovkova E.I., Dobrokhotova Yu.E. Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):243–249 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249.

### ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит (ХЭ) — это синдром, для которого характерны клинические проявления разной степени выраженности и морфологические изменения эндометрия в результате длительного воздействия инфекционного фактора, приводящего к нарушению циклической трансформации и рецептивности эндометрия [1, 2]. По мнению Н.К. Park et al. [3], ХЭ можно определить как состояние, связанное с нарушением мирного сосуществования микроорганизмов и иммунной системы эндометрия.

Хронический эндометрит занимает ведущее место в структуре внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием. По данным различных авторов, его частота колеблется от 2,8% до 68% [4, 5], что связано с некоторыми сложностями постановки диагноза, так как чаще всего данная патология протекает бессимптомно [2, 4].

Эндометрий представлен гормонально регулируемой популяцией клеток, характеризующейся циклическими морфологическими и биохимическими изменениями, которые необходимы для создания оптимальных условий

для имплантации и развития эмбриона, пролонгирования беременности [1, 4]. Изменения, характерные для ХЭ, могут привести к нарушению нормального функционирования репродуктивной системы [6].

Известно, что воспаление является защитным механизмом организма, реализуемым в ответ на действие патогенных факторов, в результате чего происходит их элиминация из организма. Однако длительный воспалительный процесс, характерный для ХЭ, не оказывает протективного действия, а, наоборот, приводит к деструктивным изменениям в эндометрии [2, 7, 8].

Развитию персистирующего воспалительного процесса в эндометрии способствуют патогенные микроорганизмы, а также аутоиммунные процессы, которые нарушают сложную последовательную цепь антиоксидантной защиты [2, 7]. В результате воздействия всех факторов изменяется ангиоархитектоника эндометрия, что обуславливает нарушение микроциркуляции в тканях и повышение коагуляционного потенциала крови [2, 9].

К группе риска по развитию ХЭ можно отнести женщин, перенесших инвазивные манипуляции в полости матки, послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения, воспалительные заболевания мочевыводящей системы, а также имеющих гинекологические заболевания [10, 11].

На сегодняшний день ХЭ рассматривается как отдельная нозологическая форма, хотя в течение длительного времени высказывались сомнения в том, что данное патологическое состояние можно выделять в отдельное заболевание ввиду отсутствия признаков классической патологии и с учетом ежемесячного отторжения патологического эндометрия [1, 2].

По данным многих исследований выявляется положительная корреляция между репродуктивными потерями и ХЭ [10, 12]. Известно, что среди пациенток, страдающих привычным невынашиванием, у 73% вне беременности обнаруживается ХЭ [13]. Большинство специалистов связывают ХЭ с бесплодием неясного генеза, привычным невынашиванием беременности, самопроизвольными выкидышами и преждевременными родами [6, 14]. Однако в литературе можно встретить разноречивые данные по этому поводу.

Так, А. Volodarsky-Perel et al. [15] заключили, что распространенность ХЭ среди бесплодных женщин выше, чем среди фертильных. Исход беременности у бесплодных пациенток с леченным ХЭ был сходен с таковым у тех, кто был бесплоден при отсутствии ХЭ. По мнению E. Cicinelli et al. [4], ХЭ широко распространен среди пациенток с необъяснимым бесплодием. Диагностика и лечение ХЭ повышают частоту спонтанных беременностей. Эти данные подтверждаются другим исследованием [16], показавшим, что самым эффективным методом лечения ХЭ является назначение пероральных антибактериальных препаратов, на фоне приема которых у пациенток отмечается достоверное увеличение частоты наступления беременности, на основании чего авторы пришли к выводу, что ХЭ оказывает значительное влияние на имплантацию и снижает фертильность.

В то же время J.C. Kasius et al. [5] не выявили связи между неудачными попытками ЭКО и ХЭ. ХЭ выявлялся у 2,8% пациенток, которым проводили диагностическое выскабливание и гистероскопию перед программой ЭКО. Частота рождения живых детей, в том числе и после спонтанно возникшей беременности, составила 76% в группе с ХЭ

и 54% в группе контроля при отсутствии статистической значимости различий. То есть, по мнению авторов, влияние ХЭ на репродуктивную систему минимально [5].

Тем не менее большинство авторов сходятся во мнении, что пациентки с ХЭ в анамнезе, несмотря на проведение прегравидарной подготовки, входят в группу высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений. Известно, что у данной категории женщин достоверно чаще, чем у здоровых женщин, во время беременности выявляются инфекционные осложнения, угроза прерывания беременности, хроническая плацентарная недостаточность, асфиксия при рождении [17, 18].

На сегодняшний день известно, какие морфофункциональные изменения эндометрия происходят в период «окна имплантации», однако до сих пор обнаруживаются все новые данные о клетках, участвующих в процессе имплантации, и пока не удается полностью понять механизм их действия. Продолжается поиск маркеров рецептивности эндометрия, которые позволяют на практике оценить степень повреждения эндометрия, что может помочь в выработке алгоритма проведения прегравидарной подготовки [6, 18].

## Клиническая картина ХЭ

Клинические проявления ХЭ неспецифичны. При данном патологическом процессе пациентки могут предъявлять жалобы на циклические маточные кровотечения, кровяные выделения за несколько дней до начала менструации и после, на наличие постоянных болей в нижних отделах живота, серозные и гнойные выделения из половых путей [1, 9, 19, 20].

## Методы диагностики ХЭ

При постановке диагноза ХЭ принято проводить основные и дополнительные диагностические исследования [1].

К основным, или обязательным, методам диагностики, которые рекомендуется проводить в рамках амбулаторного звена, относятся: изучение жалоб и особенностей анамнеза пациентки, УЗИ органов малого таза, обследование на хламидии, трихомонады и гонорею методом ПЦР, гистологическое и бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам соскоба из полости матки на 7–10-й день менструального цикла [1].

Несмотря на то, что диагностическая ценность УЗИ органов малого таза для выявления ХЭ широко обсуждается, на сегодня данный метод является обязательным для постановки диагноза ХЭ. Общепринято проводить УЗИ в первую (5–7-й дни цикла) и во вторую (17–22-й дни) фазы менструального цикла [18]. С 1993 г. и по настоящее время применяются эхографические критерии ХЭ, разработанные В.Н. Демидовым и соавт. [21–23].

Возможно проведение доплерометрии сосудов малого таза, но сведений об использовании данной методики у пациенток с ХЭ мало. В литературе имеются сообщения о достоверном снижении показателей васкуляризации всей матки и эндометрия при ХЭ по сравнению с показателями у здоровых женщин, что указывает на выраженные изменения в микроциркуляторном русле на фоне персистирующего воспаления в эндометрии [17, 24, 25]. С целью обнаружения данных изменений рекомендуется использовать цветное доплеровское картирование в импульсном,

постоянноволовном и энергетическом режиме трансвагинальным датчиком [26–28].

В последнее время в клинической практике используется новый метод диагностики — ультразвуковая эластография, позволяющая оценивать жесткость исследуемых структур матки [29, 30]. У женщин с ХЭ и при туберкулезном поражении эндометрия показатели жесткости эндометрия достоверно выше, чем у здоровых женщин [29]. Однако данная методика не используется рутинно.

В некоторых публикациях можно встретить указания на целесообразность проведения МРТ органов малого таза с целью установления диагноза ХЭ [31]. У МРТ высокая разрешающая способность из-за хорошего контрастирования мягких тканей и высокой чувствительности к воспалительным изменениям. МРТ помогает в постановке диагноза острых воспалительных заболеваний органов малого таза, а также в выявлении ХЭ [31]. По данным авторов, специфичность и чувствительность МРТ без контрастирования при выявлении ХЭ и метроэндометрита составляют 75,3% и 95,9% соответственно [31]. Однако надо отметить, что данная методика именно в постановке диагноза ХЭ не нашла широкого применения ввиду дороговизны и в связи с тем, что результаты МРТ сопоставимы с результатами УЗИ и другими диагностическими методами подтверждения ХЭ.

При гистероскопии у пациенток с ХЭ можно выявить неравномерную толщину эндометрия, полиповидные разрастания, полнокровие сосудов, кровоизлияния точечного характера, примерно в 10% случаев может наблюдаться очаговая гипертрофия [32]. По данным D. Song et al. [33], обнаружение гиперемии эндометрия, микрополипов или интерстициального отека эндометрия при гистероскопии должно насторожить в отношении наличия ХЭ у данной пациентки. Однако учитывая, что диагностическая ценность гистероскопии в постановке диагноза ХЭ составляет лишь 67%, последующее гистологическое исследование биоптатов эндометрия является обязательным.

## Особенности иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия при ХЭ

Неспецифичными патоморфологическими признаками ХЭ являются лимфолейкоцитарная инфильтрация, очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий. Характерной гистологической картиной, указывающей на ХЭ, считают наличие плазматических клеток в биоптатах эндометрия в первую фазу менструального цикла [6, 14]. В связи с этим некоторые авторы определяют ХЭ как местное воспалительное заболевание, характеризующееся необычной плазмоцитарной инфильтрацией в стромальных областях эндометрия [14, 34]. Интересно, что корреляции между выраженностью клинической жалобы и степенью поражения или количеством плазматических клеток в лейкоцитарном инфильтрате может и не быть [34].

Иногда выявить плазматические клетки бывает затруднительно, в этом случае рекомендуют проводить иммуногистохимическое исследование на определение Syndecan-1 — протеогликана, находящегося на поверхности плазматических клеток и кератиноцитов. Выясняя необходимость обнаружения Syndecan-1 с целью повышения диагностической точности, авторы [35] пришли к выводу, что дополнительное определение данного маркера улуч-

шает диагностику ХЭ на 35%, а также может служить критерием излеченности при его отсутствии после проведенного курса антибактериальной терапии [36].

К сожалению, при рутинном гистологическом исследовании биоптатов эндометрия далеко не всегда делается подробное описание клеточного состава, что может быть связано со сложностями проведения трудоемких микроскопических исследований [3].

Если говорить о диагностической ценности вышеперечисленных методов в отношении постановки диагноза ХЭ, то надо отметить, что сочетание таких манипуляций, как гистероскопия, гистологическое исследование биоптатов эндометрия и определение микробной культуры в эндометрии, обладает 75% чувствительностью и 100% специфичностью [37].

Ряд авторов при проведении иммуногистохимического анализа биоптата эндометрия считают целесообразным выявлять наличие антигенов вируса простого герпеса, цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр, а также показатели местного иммунитета, что может определять тактику лечения пациенток с ХЭ [12].

Е.Ю. Волкова и соавт. [38] также продемонстрировали, что иммуноморфологическая картина «тонкого» эндометрия в 67,8% случаев характеризуется признаками ХЭ [38].

Кроме того, по данным некоторых авторов, ХЭ можно подтвердить при выявлении некоторых иммуногистохимических маркеров, таких как CD68, CD138, Ki-67, а также Syndecan-1, который экспрессируется на поздних стадиях дифференцировки В-лимфоцитов и участвует в процессах неоваскуляризации, новообразования и деления клеток, возможно выявить увеличение содержания коллагена III и IV типов [39, 40].

Также проводились исследования, направленные на обнаружение у пациенток с ХЭ антител к рецепторам половых гормонов и гликоделину при иммуногистохимическом анализе [41]. В результате у 55,9% пациенток с аномальным маточным кровотечением и бесплодием с помощью комплексного клинико-морфологического обследования был обнаружен ХЭ, что явилось показанием к прегравидарной подготовке. Наиболее значимые изменения наблюдались со стороны рецепторов к прогестерону в ранние периоды фазы пролиферации и секреции. С этим и связана плохая восприимчивость эндометрия к прогестерону, что, в свою очередь, способствует развитию неполноценного эндометрия и может привести к нарушению имплантации бластоцисты.

Аналогичные результаты получены L.M. Mikhaleva et al. [42]. В ходе исследования были сделаны выводы о том, что продукция эндометриального гликоделина в пролиферативную фазу у пациенток с ХЭ может быть одним из патогенетических механизмов развития бесплодия. Кроме того, у пациенток с ХЭ было отмечено снижение количества CD4-клеток с одновременным повышением экспрессии CD8 и снижением уровня CD20. Эти изменения эндометрия следует учитывать при прегравидарной подготовке пациенток с ХЭ.

Н.А. Гомболевская и соавт. [32] выделили наиболее важные молекулярно-генетические маркеры воспалительного процесса при ХЭ. Было установлено, что экспрессия генов иммунного ответа в эндометрии зависит от фазы менструального цикла и наличия воспаления, это подтвердило результаты других исследований [41]. При хроническом эндометрите и лимфоидной инфильтрации стромы эндометрия

оказалась повышена экспрессия провоспалительных цитокинов. Склерозирование сосудов и фиброз стромы эндометрия сопровождаются более выраженными изменениями цитокинового каскада [32]. Данные факты были подтверждены С. Tortorella et al. [43], которые также выявили молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с хроническим эндометритом.

W.J. Wang et al. [44] указали на то, что экспрессия IL-17 была достоверно выше у пациенток с ХЭ по сравнению с группой сравнения, в то время как экспрессия IL-10 и TGF $\beta$  была достоверно ниже. Более того, экспрессия белка аутофагии (LC3II) оказалась повышена, в то время как экспрессия mTORC1 была нарушена.

Результаты другой работы [45] также подтверждают необходимость проведения иммуногистохимического исследования, которое позволяет достоверно выявить наличие хронического воспаления в эндометрии и степень его выраженности путем определения лимфоцитов, экспрессирующих маркеры NK-клеток CD56<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>, лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации HLA-DR<sup>+</sup> II класса, и лимфоцитов CD20<sup>+</sup>. Повышение содержания иммунокомпетентных клеток в эндометрии указывает на длительный воспалительный процесс. Кроме определения маркеров иммунокомпетентных клеток эндометрия, при ХЭ также возможно проведение иммуногистохимического исследования рецепторов к прогестерону и эстрогенам, к маркерам Ki67, Apoptin, EGF, VEGF, TGF $\alpha$ , коллагену III и IV типов [45].

В исследовании [46] у пациенток с ХЭ иммуногистохимическим методом оценивали количество пиноподий, рецепторов, инфекционных агентов, CD138, CD20, CD8, CD4, CD56, HLA-DRII, реакцией обратной транскрипции и полимеразной цепной реакцией определяли экспрессию TLR4, TLR2, HBD1, TNF $\alpha$ , методом иммуноферментного анализа — уровень HNP1–3. После этого был назначен 20-дневный курс цитокинотерапии. Оказалось, что после терапии в 1,3 раза возросло число пиноподий, в 1,6 раза снизилось выявление CD138, в 1,4 раза — CD20. Содержание T-хелперов выросло в 1,7 раза, HLA-DRII — в 1,5 раза, в 1,3 раза снизилась экспрессия гена TLR2, в 1,5 раза возросла экспрессия гена TLR4, в 1,2 раза — TNF $\alpha$ , в 2,1 раза — HBD1 и в 1,57 раза — HNP1–3. То есть иммуногистохимический анализ помогает не только в выявлении признаков хронического воспаления в эндометрии и постановке диагноза, но и в подборе адекватного патогенетического лечения, направленного на устранение воспалительного процесса и восстановление нормальной архитектоники эндометрия [46].

Что касается необходимости определения уровня маркеров системного воспаления, то оказалось, что определение в периферической крови таких показателей, как адипонектин, С-реактивный белок, лептин и IL-6, общие иммуноглобулины, антитела к щитовидной железе, антифосфолипидные антитела, не является значимым в постановке диагноза ХЭ [47]. Y. Li et al. [48] оценивали уровень периферических иммунных клеток, цитокинов, цитотоксичность NK-клеток и содержание иммунных клеток в эндометрии у пациенток с привычным невынашиванием с ХЭ и без ХЭ [48]. При ХЭ отмечена повышенная инфильтрация эндометрия иммунными клетками, что и приводит к снижению восприимчивости эндометрия и развитию привычного невынашивания.

В литературе имеются данные об определении  $\alpha_2$ -микроглобулина в менструальной крови с целью улучшения

и упрощения диагностики ХЭ [49]. Однако оказалось, что снижение количества  $\alpha_2$ -микроглобулина в менструальной крови характерно как для пациенток с ХЭ, так и для женщин с недостаточностью лютеиновой фазы. То есть при обнаружении низких показателей данного маркера можно говорить о наличии у пациентки ХЭ только при условии исключения у нее недостаточности лютеиновой фазы. Данная методика относится к неинвазивным и может быть использована для последующей оценки эффективности лечения рассматриваемой патологии [49].

В работе [27] предложен диагностический алгоритм, который включает УЗИ органов малого таза, оценку доплерометрических показателей, анализ микробиоты эндометрия, применение диагностической гистероскопии с последующим проведением морфологической оценки биоптата из полости матки и определение рецептивности эндометрия, включая определение ER $\alpha$ , PR, p53, bcl-2, CD56<sup>+</sup>, LIF, LIF-R, CD138<sup>+</sup> при проведении иммуногистохимического анализа. Показано, что разработанный алгоритм диагностических мероприятий у пациенток с ХЭ и привычным невынашиванием беременности позволит с точностью 92,5% диагностировать нарушения рецептивности эндометрия, что в свою очередь поможет выработать алгоритм ведения данных пациенток [27].

Очевидно, что при ХЭ взаимодействие бактерий с микроокружением эндометрия способствует изменению популяции лейкоцитов, продукции цитокинов и факторов роста, которые негативно влияют на рецептивность эндометрия. Однако на сегодняшний день сохраняет актуальность стандартизация критериев гистопатологической диагностики и методики иммуногистохимии [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеемость ХЭ высока, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении данного заболевания. Частота наступления беременности после лечения ХЭ остается низкой. На сегодняшний день сохраняется необходимость подготовки эндометрия к имплантации эмбриона, особенно у женщин с ХЭ и неудачными исходами лечения методом ЭКО в анамнезе. В связи с этим актуальной остается задача по разработке эффективных методов диагностики ХЭ, включая иммуногистохимический анализ биоптатов эндометрия, и внедрение этих методов в алгоритм обследования пациенток с ХЭ. Исследование не только морфологической картины, но и субпопуляционного состава лимфоцитов эндометрия повышает эффективность диагностики ХЭ, что позволяет выбрать оптимальную лечебную тактику у пациенток с нарушениями репродуктивной функции при ХЭ.

## Литература

1. Клинический протокол диагностики и лечения. Хронические воспалительные болезни матки. 2015.
2. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016;3(3):141–146. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148.
3. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K. et al. Chronic endometritis and infertility. Clin Exp Reprod Med. 2016;43(4):185–192. DOI: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.
4. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. Am J Reprod Immunol. 2018;79(1). DOI: 10.1111/aji.12782.

5. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451–1456. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.
6. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности. *Акушерство и гинекология.* 2013;10:17–22.
7. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2013;1:1–11.
8. Simon C. Introduction: do microbes in the female reproductive function matter? *Fertil Steril.* 2018;110(3):325–326. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.041.
9. Фатеева Н.В., Перетятко Л.П. Морфофункциональные критерии несостоятельности эндометрия при привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита. *Медицина: теория и практика.* 2019;4(S):564–565.
10. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
11. Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y. et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One.* 2014;9(2):e88354. DOI: 10.1371/journal.pone.0088354.
12. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф. Сравнительный анализ иммуногистохимического и хромато-масс-спектрометрического исследований в диагностике этиологического фактора хронического эндометрита. *Медицина: теория и практика.* 2019;4(S):267–268.
13. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2011.
14. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(5). DOI: 10.1111/aji.12719.
15. Volodarsky-Perel A., Badeghiesh A., Shrem G. et al. Chronic endometritis in fertile and infertile women who underwent hysteroscopic polypectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(5):1112–1118. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.017.
16. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–960. DOI: 10.1111/jog.13937.
17. Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Спиридонова К.С., Хитрова М.Н. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у женщин с хроническим эндометритом в анамнезе. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2016;1:91–93.
18. Блесманович А.Е., Алехина А.Г., Петров Ю.А. Хронический эндометрит и репродуктивное здоровье женщины. *Главный врач Юга России.* 2019;2(66):46–51.
19. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;5:21–27.
20. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(5):530–538. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.05.018.
21. Титченко Ю.П., Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С. Применение ультразвуковых методов исследования в оценке состояния эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;14(1):55–58.
22. Демидов В.Н., Иванова Н.А. Применение эхографии для диагностики и профилактики послеродовых осложнений. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* 1994;10:36–45.
23. Pinto V., Matteo M., Tinelli R. et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015;103(4):1049–1052. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007.
24. Атилла С., Степанькова Е.А., Сичинава Л.Г. Допплерометрия маточного кровотока в диагностике послеродового эндометрита. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2002;2:32–35.
25. Братчицова О.А., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е. Ультразвуковая диагностика послеродового эндометрита. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2014;10(1):65–69.
26. Чечнева М.А., Титченко Ю.П., Реброва Т.В. и др. Новые подходы к ранней диагностике послеродового эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(1):68–72.
27. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Глухов Э.Ю. и др. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности. *Практическая медицина.* 2015;86(1):25–32.
28. Makarov O.G., Likhachov V.K., Taranovska O.O. et al. Role of uterine blood flow disturbances in the development of late gestosis. *Wiad Lek.* 2018;71(9):1719–1721. PMID: 30737929.
29. Диомидова В.Н., Захарова О.В., Петрова О.В. Эластография сдвиговой волной в оценке эндометрия и миометрия у здоровых женщин репродуктивного возраста. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2015;5:51–56.
30. Wozniak S., Czuczwar P., Szkodziak P. et al. Elastography for predicting preterm delivery in patients with short cervical length at 18–22 weeks of gestation: a prospective observational study. *Ginekol Pol.* 2015;86(6):442–447. DOI: 10.17772/gp/2401.
31. Czeyda-Pommersheim F., Kalb B., Costello J. et al. MRI in pelvic inflammatory disease: a pictorial review. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(3):935–950. DOI: 10.1007/s00261-016-1004-4.
32. Гомболевская Н.А., Бурменская О.В., Демура Т.А. и др. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология.* 2013;11:35–40.
33. Song D., Li T.C., Zhang Y. et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772–779. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.
34. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–960. DOI: 10.1111/jog.13937.
35. Kannar V., Lingaiah H.K., Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding. *J Lab Physicians.* 2012;4(2):69–73. DOI: 10.4103/0974-2727.105584.
36. Bayer-Garner I.B., Nickell J.A., Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):1000–1003. DOI: 10.5858/2004-128-1000-RSIAIT.
37. Moreno I., Codoner F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
38. Волкова Е.Ю., Силантьева Е.С., Серов В.Н. и др. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким эндометрием». *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012;12(3):50–54.
39. Chen Y., Liu L., Luo Y. et al. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(1):74–79. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.09.022.
40. Lax S.F. Endometritis: Rare disease with clinical importance? *Pathologie.* 2016;37(6):521–525. DOI: 10.1007/s00292-016-0237-x.
41. Савельева Г.М., Михалев С.А., Конопляников А.Г. и др. Хронический эндометрит — показание для прегравидарной подготовки. *Клиническая практика.* 2018;9(2):36–41.
42. Mikhaleva L.M., Boltovskaya M.N., Mikhalev S.A. et al. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkh Patol.* 2017;79(6):22–29. DOI: 10.17116/patol201779622-29.
43. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M.V. et al. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2014;101(1):242–247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041.
44. Wang W.J., Zhang H., Chen Z.Q. et al. Endometrial TGF- $\beta$ , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9.
45. Ковалева Ю.В. Роль иммуногистохимии в диагностике хронического эндометрита у больных с нарушениями репродуктивной функции. *Новая наука: от идеи к результату.* 2016;3-2(72):22–24.
46. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И. и др. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. *Акушерство и гинекология.* 2019;5:125–132. DOI: 10.18565/aig.2019.5.125-132.
47. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T. et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *J Reprod Immunol.* 2016;75(6):672–677. DOI: 10.1111/aji.12508.

48. Li Y., Yu S., Huang C. et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril.* 2020;113(1):187–196. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001.
49. Taranovska O.O., Likhachov V.K., Dobrovolska L.M. et al. Possibility for non-invasive diagnosis of chronic endometritis in women at risk during pregravid preparation. *Wiad Lek.* 2019;72(1):64–67. PMID: 30796864.
50. Russell P., Sacks G., Tremellen K., Gee A. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges. *Pathology.* 2013;45(4):393–401. DOI: 10.1097/PAT.0b013e328361429b.
- ### References
1. Clinical protocol of diagnosis and treatment. Chronic inflammatory diseases of the uterus. 2015 (in Russ.).
  2. Unanyan A.L., Kossovich Y.M. Modern approaches to the management of patients with chronic endometritis. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2016;3(3):141–148 (in Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148.
  3. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K. et al. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185–192. DOI: 10.5653/serm.2016.43.4.185.
  4. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(1). DOI: 10.1111/aji.12782.
  5. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451–1456. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.
  6. Tabolova V.K., Korneeva I.E. The influence of chronic endometritis on the outcomes of assisted reproductive technology programs: morphofunctional and molecular genetic features. *Obstetrics and gynecology.* 2013;10:17–22 (in Russ.).
  7. Ovcharuk E.A. Chronic autoimmune endometritis as one of the main causes of reproductive dysfunction (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies.* 2013;1:1–11 (in Russ.).
  8. Simon C. Introduction: do microbes in the female reproductive function matter? *Fertil Steril.* 2018;110(3):325–326. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.041.
  9. Fateeva N.V., Peretyatko L.P. Morpho-functional criteria for the failure of the endometrium in the usual miscarriage of pregnancy against the background of chronic endometritis. *Medicine: theory and practice.* 2019;4(S):564–565 (in Russ.).
  10. Suhiih G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis. Manual. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).
  11. Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y. et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One.* 2014;9(2):e88354. DOI: 10.1371/journal.pone.0088354.
  12. Kolmyk V.A., Nasrov R.A., Kutusheva G.F. Comparative analysis of immunohistochemical and chromatography-mass-spectrometric studies in the diagnosis of the etiological factor of chronic endometritis. *Medicine: theory and practice.* 2019;4(S):267–268 (in Russ.).
  13. Sidel'nikova V.M., Suhiih G.T. Miscarriage of pregnancy: A guide for practicing doctors. Moscow: MIA; 2011 (in Russ.).
  14. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(5). DOI: 10.1111/aji.12719.
  15. Volodarsky-Perel A., Badeghiesh A., Shrem G. et al. Chronic endometritis in fertile and infertile women who underwent hysteroscopic polypectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(5):1112–1118. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.017.
  16. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–960. DOI: 10.1111/jog.13937.
  17. Dolgushina V.F., Kurnosenko I.V., Spiridonova K.S., Hitrova M.N. Features of the course of pregnancy, childbirth, and the postpartum period in women with a history of chronic endometritis. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin.* 2016;1:91–93 (in Russ.).
  18. Blesmanovich A.E., Alekhina A.G., Petrov Yu.A. Chronic endometritis and reproductive health of woman. Chief Doctor of the South of Russia. 2019;2(66):46–51 (in Russ.).
  19. Zarochenceva N.V., Arshakyan A.K., Men'shikova N.S., Titchenko Yu.P. Chronic endometritis: etiology, clinic, diagnosis, treatment. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2013;5:21–27 (in Russ.).
  20. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(5):530–538. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.05.018.
  21. Titchenko Yu.P., Zarochenceva N.V., Arshakyan A.K., Men'shikova N.S. The use of ultrasound methods in the assessment of the endometrial condition in patients with chronic endometritis and miscarriage. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2014;14(1):55–58 (in Russ.).
  22. Demidov V.N., Ivanova N.A. The use of echography for the diagnosis and prevention of postpartum complications. *Ultrasound diagnostics in obstetrics, gynecology and pediatrics.* 1994;10:36–45 (in Russ.).
  23. Pinto V., Matteo M., Tinelli R. et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015;103(4):1049–1052. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007.
  24. Atilla S., Stepan'kova E.A., Sichinava L.G. Dopplerometry of uterine blood flow in the diagnosis of postpartum endometritis. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2002;2:32–35 (in Russ.).
  25. Bratchikova O.A., Chekhonackaya M.L., Yannaeva N.E. Ultrasound diagnosis of postpartum endometritis. *Saratov Scientific and Medical Journal.* 2014;10(1):65–69 (in Russ.).
  26. Chechneva M.A., Titchenko Yu.P., Rebrova T.V. et al. New approaches to the early diagnosis of postpartum endometritis. *Russian Bulletin of the Obstetrician-gynecologist.* 2020;20(1):68–72 (in Russ.).
  27. Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Gluhov E.Yu. et al. The effect of ultrasonic cavitation in the restoration of the endometrium in patients with chronic endometritis after the termination of a regressing pregnancy. *Practical medicine.* 2015;86(1):25–32 (in Russ.).
  28. Makarov O.G., Likhachov V.K., Taranovska O.O. et al. Role of uterine blood flow disturbances in the development of late gestosis. *Wiad Lek.* 2018;71(9):1719–1721. PMID: 30737929.
  29. Diomidova V.N., Zaharova O.V., Petrova O.V. Shear wave elastography in the assessment of the endometrium and myometrium in healthy women of reproductive age. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2015;5:51–56 (in Russ.).
  30. Wozniak S., Czuczwar P., Szkodziak P. et al. Elastography for predicting preterm delivery in patients with short cervical length at 18–22 weeks of gestation: a prospective observational study. *Ginekol Pol.* 2015;86(6):442–447. DOI: 10.17772/gp/2401.
  31. Czeyda-Pommersheim F., Kalb B., Costello J. et al. MRI in pelvic inflammatory disease: a pictorial review. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(3):935–950. DOI: 10.1007/s00261-016-1004-4.
  32. Gombolevskaya N.A., Burmenskaya O.V., Demura T.A. et al. Evaluation of cytokine gene mRNA expression in the endometrium in chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;11:35–40 (in Russ.).
  33. Song D., Li T.C., Zhang Y. et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772–779. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.
  34. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–960. DOI: 10.1111/jog.13937.
  35. Kannar V., Lingaiah H.K., Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding. *J Lab Physicians.* 2012;4(2):69–73. DOI: 10.4103/0974-2727.105584.
  36. Bayer-Garner I.B., Nickell J.A., Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):1000–1003. DOI: 10.5858/2004-128-1000-RSIAIT.
  37. Moreno I., Codoner F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
  38. Volkova E.Yu., Silant'eva E.S., Serov V.N. et al. The effect of physical therapy on the hemodynamics of the uterus in women with impaired reproductive function and "thin endometrium". *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2012;12(3):50–54 (in Russ.).
  39. Chen Y., Liu L., Luo Y. et al. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(1):74–79. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.09.022.
  40. Lax S.F. Endometritis: Rare disease with clinical importance? *Pathologie.* 2016;37(6):521–525. DOI: 10.1007/s00292-016-0237-x.

41. Savel'eva G.M., Mihalev S.A., Konoplyannikov A.G. et al. Chronic endometritis is an indication for pregravidar preparation. *Clinical practice*. 2018;9(2):36–41 (in Russ.).
42. Mikhaleva L.M., Boltovskaya M.N., Mikhalev S.A. et al. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkh Patol*. 2017;79(6):22–29. DOI: 10.17116/patol201779622-29.
43. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M.V. et al. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2014;101(1):242–247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041.
44. Wang W.J., Zhang H., Chen Z.Q. et al. Endometrial TGF- $\beta$ , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9.
45. Kovaleva Yu.V. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of chronic endometritis in patients with impaired reproductive function. *New science: from idea to result*. 2016;3–2(72):22–24 (in Russ.).
46. Dobrohotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I. et al. Modeling of local expression of innate immunity factors in patients with chronic endometritis and infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;5:125–132. DOI: 10.18565/aig.2019.5.125-132 (in Russ.).
47. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T. et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *J Reprod Immunol*. 2016;75(6):672–677. DOI: 10.1111/aji.12508.
48. Li Y., Yu S., Huang C. et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187–196. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001.
49. Taranovska O.O., Likhachov V.K., Dobrovolska L.M. et al. Possibility for non-invasive diagnosis of chronic endometritis in women at risk during pregravidar preparation. *Wiad Lek*. 2019;72(1):64–67. PMID: 30796864.
50. Russell P., Sacks G., Tremellen K., Gee A. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges. *Pathology*. 2013;45(4):393–401. DOI: 10.1097/PAT.0b013e328361429b.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Шамилова Айшат Магомедовна** — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4194-4094.

**Ильина Ирина Юрьевна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

**Боровкова Екатерина Игоревна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2539-4638.

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Контактная информация:** Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: [ilijina@mail.ru](mailto:ilijina@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 04.07.2021.

**Поступила после рецензирования** 27.07.2021.

**Принята в печать** 19.08.2021.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Aishat M. Shamilova** — senior lab assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4194-4094.

**Irina Yu. Il'ina** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

**Ekaterina I. Borovkova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2539-4638.

**Yuliya E. Dobrokhotova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Contact information:** Irina Yu. Il'ina, e-mail: [ilijina@mail.ru](mailto:ilijina@mail.ru).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 04.07.2021.

**Revised** 27.07.2021.

**Accepted** 19.08.2021.