

НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЦИТЫ КРОВИ И КЛЕТОЧНОГО ИНФИЛЬТРАТА В ДИАГНОСТИКЕ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ: ПРОСПЕКТИВНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. А. Славинский*, Л. М. Чуприненко, В. С. Вережкина, Е. С. Севостьянова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Развитие воспалительного процесса проявляется формированием в тканях клеточного инфильтрата, состав которого отражает характер воспаления. При хроническом воспалении в инфильтрате преобладают мононуклеары, однако присутствует то или иное количество нейтрофилов, роль и значение которых не в полной мере охарактеризованы в современной научной литературе.

Цель исследования — установить содержание нейтрофилов в клеточном инфильтрате при различной активности хронического воспаления в эндометрии и оценить зависимость количества этих клеток от функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови.

Методы. Дизайн исследования — проспективное нерандомизированное контролируемое. В воспалительном инфильтрате иммуногистохимически определяли количество CD45⁺ лейкоцитов и активированных CD16b⁺ нейтрофилов. С помощью компьютерной морфометрии вычисляли количество этих клеток на 1 мм² площади среза. В венозной крови определяли содержание активированных нейтрофильных лейкоцитов и активность в них НАДФН-оксидазы с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия.

Результаты. В исследование включены 40 женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) в анамнезе, которые по результатам биопсий эндометрия разделены на две группы: с неактивным течением ХЭ ($n = 25$) и с активным ХЭ ($n = 15$). Группу контроля составили 20 женщин без признаков ХЭ. В инфильтрате у женщин с неактивным ХЭ выявлено увеличение количества как CD45⁺ лейкоцитов, так и активированных CD16b⁺ нейтрофилов по сравнению с контрольной группой. При этом в периферической крови отмечено увеличение содержания активированных нейтрофильных лейкоцитов с повышением в них активности НАДФН-оксидазы. Возникновение в тканях эндометрия морфологических признаков обострения ХЭ сопровождалось более выраженным увеличением содержания CD45⁺ и CD16b⁺ клеток в инфильтрате и возрастанием функционально-метаболической активности циркулирующих нейтрофильных лейкоцитов. Между числом активированных нейтрофилов крови и CD16b⁺ нейтрофилов в эндометрии, а также между активностью НАДФН-оксидазы нейтрофилов крови и содержанием CD16b⁺ клеток в инфильтрате выявлена сильная прямая корреляционная связь.

Заключение. Появление в эндометрии даже минимальных морфологических признаков обострения воспалительного процесса сопровождается возрастанием в инфильтрате не

только общего количества CD45⁺ лейкоцитов, но и активированных CD16b⁺ нейтрофилов. Изменение функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови взаимосвязано с клеточным составом воспалительного инфильтрата и отражает характер течения хронического воспаления в эндометрии.

Ключевые слова: нейтрофильные лейкоциты, клеточный инфильтрат, компьютерная морфометрия, хронический эндометрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Славинский А.А., Чуприненко Л.М., Веревкина В.С., Севостьянова Е.С. Нейтрофильные лейкоциты крови и клеточного инфильтрата в диагностике активности воспалительного процесса при хроническом эндометрите: проспективное нерандомизированное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 59–72. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-59-72>

Поступила 09.02.2021

Принята после доработки 02.03.2021

Опубликована 27.04.2021

BLOOD AND CELL INFILTRATE NEUTROPHILIC LEUCOCYTES AS INFLAMMATION MARKERS IN CHRONIC ENDOMETRITIS: A PROSPECTIVE NON-RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

Alexander A. Slavinsky*, Lyudmila M. Chuprinenko, Veronika S. Verevkina, Ekaterina S. Sevostyanova

Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Inflammation declares itself with the presence of cellular tissue infiltrate, which composition reflects the inflammation type. Chronic inflammation is predominated by mononuclear cell infiltration with a certain amount of neutrophils, which role and significance are not fully understood to date.

Objectives. Assessment of the infiltrated neutrophil count at various chronic endometritis severity and its dependency on the functional and metabolic activity in neutrophilic leucocytes in peripheral blood.

Methods. This prospective non-randomised controlled trial estimated the CD45⁺ leucocyte and activated CD16b⁺ neutrophil counts in inflammation infiltrate using immunohistochemistry protocols. Cell counts per section 1 mm² were measured with computer morphometry. The content of and NADPH oxidase activity in activated neutrophilic leucocytes in venous blood were estimated with a nitroblue tetrazolium reduction test.

Results. The study included 40 women with a history of chronic endometritis (CE) divided in two cohorts by endometrial biopsy data, with inactive ($n = 25$) and active CE ($n = 15$). A control cohort comprised 20 women with no signs of CE. The inactive CE cohort had higher counts of CD45⁺ leucocytes and activated CD16b⁺ neutrophils in infiltrate compared to control. Higher content of activated neutrophilic leucocytes with higher NADPH oxidase activity were found in peripheral blood. Morphological exacerbation markers of EC were associated with sharper peaks of CD45⁺ and CD16b⁺ cell counts in infiltrate and an elevated functional metabolic activity in circulating neutrophilic leucocytes. A strong direct correlation was revealed between blood activated neutrophil and endometrial CD16b⁺ neutrophil counts, as well as NADPH oxidase activity in blood neutrophils and infiltrate CD16b⁺ cell counts.

Conclusion. Even minor morphological markers of exacerbated endometrial inflammation are accompanied by the elevated infiltrate counts of both total CD45⁺ leucocytes and activated CD16b⁺ neutrophils. The functional metabolic activity of peripheral blood neutrophilic leucocytes is interlinked with the inflammatory infiltrate cell composition and reflects severity of chronic endometrial inflammation.

Keywords: neutrophilic leucocytes, cellular infiltrate, computer morphometry, chronic endometritis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Slavinsky A.A., Chuprinenko L.M., Verezhkina V.S., Sevostyanova E.S. Blood and cell infiltrate neutrophilic leucocytes as inflammation markers in chronic endometritis: a prospective non-randomised controlled trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 59–72. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-59-72>

Submitted 09.02.2021

Revised 02.03.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

Развитие воспалительного процесса микроскопически проявляется формированием в тканях клеточного инфильтрата, состав которого отражает характер воспаления. Воспалительный инфильтрат состоит главным образом из клеток гематогенного происхождения, причем известно, что при остром воспалении преобладают нейтрофильные лейкоциты, а при хроническом — мононуклеары. Тем не менее и при хроническом воспалении в инфильтрате присутствует то или иное количество нейтрофилов (тканевых микрофагов), роль и значение которых не в полной мере охарактеризованы в современной научной литературе.

Нейтрофильные лейкоциты представляют собой наиболее многочисленную у взрослых людей часть лейкоцитов периферической крови, которые после непродолжительной циркуляции в кровотоке активно мигрируют в ткани. По-видимому, в физиологических условиях эти клетки относительно равномерно инфильтрируют слизистые оболочки различных органов. Участие нейтрофилов в воспалительном процессе не исчерпывается только фагоцитозом и киллингом захваченных микроорганизмов. Они способны повреждать ткани в очаге воспаления, модулировать функциональную активность лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных и эпителиальных клеток, принимать активное участие в репаративных процессах [1–3]. Имеются данные о существовании в периферической крови и тканях субпопуляций нейтрофильных лейкоцитов, которые обладают различными фенотипическими и функциональными свойствами провоспалительных, иммуносупрессорных и противоопухолевых клеток [4, 5]. Высказано предположение,

что эти субпопуляции могут возникать в результате дифференцировки своих предшественников или быть различными состояниями активации одной популяции нейтрофилов, возникающими в ответ на изменения в микроокружении [6].

Эндометрий можно охарактеризовать как многокомпонентную интегральную систему, состоящую из железистого эпителия и хорошо васкуляризированной стромы. В состав этой системы входят клетки гематогенного происхождения, которые обеспечивают локальный иммунитет слизистых оболочек, необходимый для контроля физиологического состава микробной популяции полости матки, и, возможно, эти клетки определяют успешную имплантацию и развитие эмбриона [7–9]. С началом полового развития в эндометрии происходит циклический каскад молекулярных и нейроиммуноэндокринных взаимодействий под контролем гипоталамо-гипофизарно-яичниковых связей и формируется генетически детерминированный менструальный цикл [10, 11]. Полноценность гормонозависимой циклической трансформации эндометрия определяет корректное взаимодействие между blastocyst и слизистой оболочкой матки. Изменение структуры эндометрия рассматривается как один из важных факторов в патогенезе репродуктивных потерь, бесплодия и невынашивания беременности [12–14]. Предполагается, что на фоне персистенции условно-патогенной микрофлоры возникают локальные и системные иммунные нарушения, способствующие малосимптомному течению хронического воспаления в эндометрии [15–17]. Последовательная смена фаз менструального цикла у здоровых женщин характеризуется нарастанием лейкоцитарной инфильтрации в слизистой оболочке матки от фазы пролиферации к фазе десквамации. Максимальное со-

держание иммунокомпетентных клеток, прежде всего за счет пула нейтрофильных лейкоцитов, отмечено в строме эндометрия в финале фазы секреции и сохраняется на время всего эпизода менструации, что, по всей видимости, обусловлено асептическим воспалением, возникающим при отторжении ишемически измененного эндометрия [18].

Цель исследования — установить содержание нейтрофилов в клеточном инфильтрате при различной активности хронического воспаления в эндометрии и оценить зависимость количества этих клеток от функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен анализ биологических материалов, полученных от 40 пациенток, проходивших обследование в условиях дневного стационара Клиники федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Клиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Дизайн работы построен в виде проспективного нерандомизированного контролируемого исследования с распределением в группы согласно предварительно определенным критериям.

Критерии соответствия

Критерий включения в исследование — женщины с хроническим эндометритом в анамнезе.

Критерии исключения: наличие эндометриоза, злокачественных новообразований, обострения хронических соматических заболеваний.

Условия проведения

Исследование проведено на кафедре патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) и в патологоанатомическом отделении Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования

Отбор материалов для исследования осуществлялся с января по ноябрь 2020 г. Промежуточные контрольные точки: анализ медицинских карт пациенток для выявления критериев исключения из исследования; гистологическое исследование

биоптатов эндометрия для распределения пациенток по группам.

Анализ в подгруппах

Разделение пациенток с хроническим эндометритом на две группы произведено по результатам гистологического исследования биопсий эндометрия в зависимости от наличия или отсутствия морфологических признаков активности воспалительного процесса.

Описание медицинского вмешательства

Биоптаты эндометрия брали на 8–11-й день менструального цикла, в условиях дневного стационара, фиксировали 18 часов в 10% нейтральном забуференном формалине.

Исходы исследования

В гистопротессоре STP-120 (Thermo Scientific, Германия) проводили обезвоживание биоптатов в растворах изопропилового спирта, заливали в парафиновые блоки. Срезы ткани толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином Майера и 1% раствором эозина. Иммуногистохимическое исследование производили стрептавидин-биотиновым методом. Для определения суммарного количества клеток гематогенного происхождения в воспалительном инфильтрате использовали первичные антитела к общему лейкоцитарному антигену CD45 (рис. 1). Антитела к CD16b применяли в качестве маркера активации для выделения в инфильтрате активированных нейтрофильных лейкоцитов [4, 19].

С помощью микроскопа Axio Scope A1 и цифровой камеры AxioCam ERc5s (Karl Zeiss, Германия) получали изображения срезов ткани, проводили компьютерную морфометрию программой ImageJ (US National Institutes of Health, США) для подсчета в строме эндометрия общего количества лейкоцитов CD45⁺ и CD16b⁺ активированных нейтрофилов на 1 мм² площади среза.

Методы регистрации исходов

Алгоритм анализа изображений включал измерение общей площади среза с помощью ручного выделения, тонкую настройку инструмента Particles analyzer: задание размеров, характера взаиморасположения и эксцентриситета клеток инфильтрата (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы), определение общего числа искомых клеточных элементов в биоптате. Вычисление относительного количества клеток (RN) производили по формуле:

$$RN = \frac{n}{S},$$

где n — общее число найденных клеток (в шт.), S — общая площадь среза в мм².

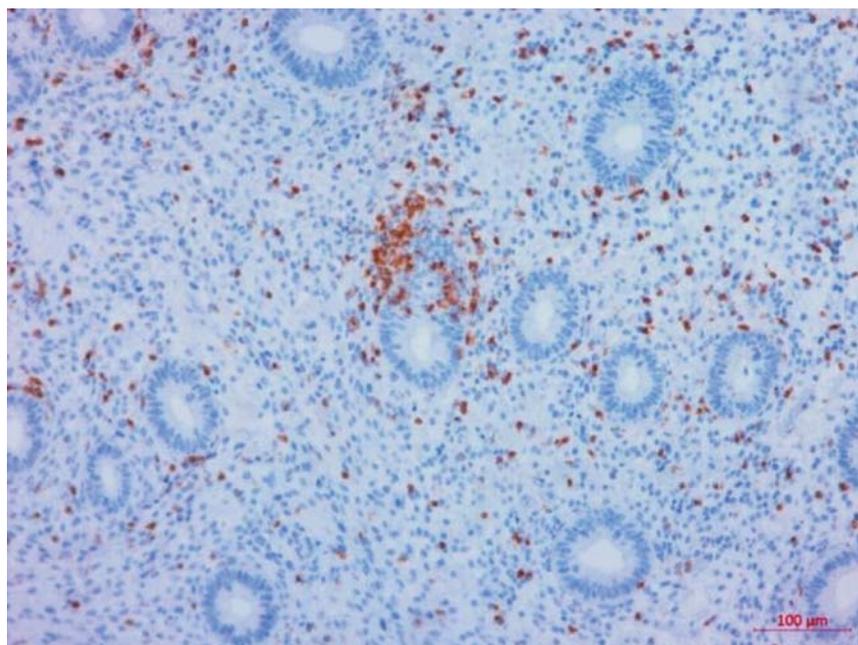


Рис. 1. CD45-позитивные лейкоциты в клеточном инфильтрате при хроническом эндометрите. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение: об. $\times 10$.

Fig. 1. Cell infiltrate CD45⁺ leucocytes in chronic endometritis. Immunohistochemistry, ob. $\times 10$.

Тестирование функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови включало определение процентного содержания активированных клеток и активности в них НАДФН-оксидазы с помощью реакции восстановления нитросинего тетразолия. Гепаринизированную венозную кровь инкубировали с 0,1% водным раствором тетранитросинего тетразолия (рН 7,0) при 37 °С в течение 15 минут. Производили подсчет количества активированных (формазан-позитивных) нейтрофилов и вычисляли средний цитохимический коэффициент, отражающий активность фермента.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования выполнен с применением компьютерной программы MedCalc Statistical Software version 19.6.4 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium). Для проверки характера распределения вариационных рядов использовали *W*-критерий Шапиро — Уилка. Достоверность различий между средними значениями проверяли по *T*-критерию Крамера — Уэлча, отвергая нулевую гипотезу при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Взаимосвязь между показателями функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови и количеством CD16b-позитивных клеток в единице площади среза у одних и тех же больных внутри отдельных групп оценивали с помощью линейного корреляционно-регрессионного анализа. Для выявления степени влияния связанных признаков друг на друга

определяли коэффициент линейной регрессии и коэффициент эластичности для средних значений сопоставляемых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включены 40 женщин, страдающих бесплодием в сочетании с хроническим эндометритом в анамнезе (средний возраст $33,2 \pm 4,1$ года). На момент обследования они не имели клинико-лабораторных признаков обострения воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы. Группу контроля составили 20 женщин (средний возраст $34,0 \pm 2,3$ года) с мужским фактором в развитии бесплодия без клинико-морфологических признаков эндометрита (рис. 2).

Статистический анализ показал, что все вариационные ряды полученных значений имеют нормальное распределение, поэтому результаты представлены в виде среднего арифметического и его ошибки ($M \pm m$).

Исследование биопсионного материала пациенток с эндометритом позволило разделить их на две группы. В первую (неактивный хронический эндометрит, $n = 25$) вошли женщины, у которых отсутствовали морфологические признаки активного течения хронического воспаления. В эндометрии обнаруживались очаговые периваскулярные или перигландулярные скопления лимфоцитов и макрофагов без признаков повреждения эпителия желез, фиброз стромы, утолщение стенок



Рис. 2. Схема проведения исследования.
Fig. 2. Experimental design.

сосудов и отсутствовали интраэпителиально расположенные лейкоциты (рис. 3).

Вторую группу (активный хронический эндометрит, $n = 15$) составили пациентки с минимальными морфологическими проявлениями

обострения воспалительного процесса в виде полнокровия сосудов с краевым стоянием лейкоцитов, очаговым лейкодиapedезом в просвет единичных желез, признаками повреждения железистого эпителия (рис. 4).

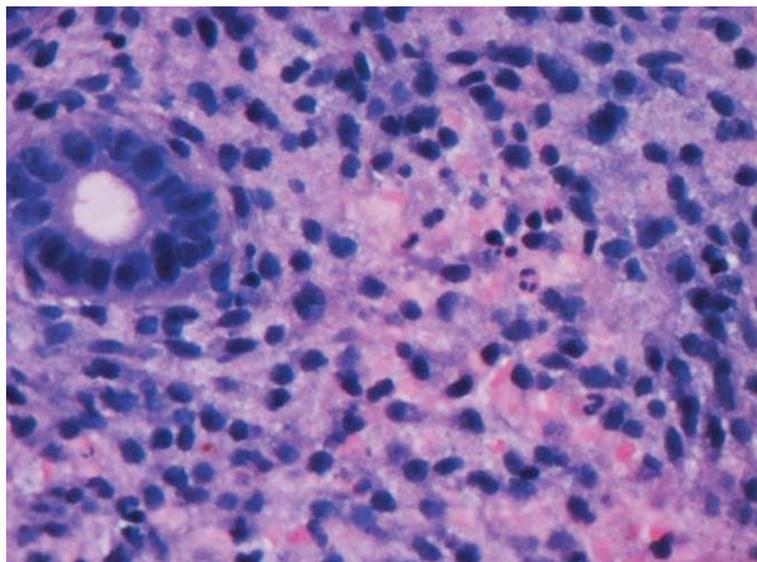


Рис. 3. Хронический неспецифический эндометрит без признаков активности воспалительного процесса. Гематоксилин-эозин. Увеличение: об. $\times 40$.

Fig. 3. Chronic nonspecific endometritis, no signs of inflammation. Haematoxylin-eosin, ob. $\times 40$.

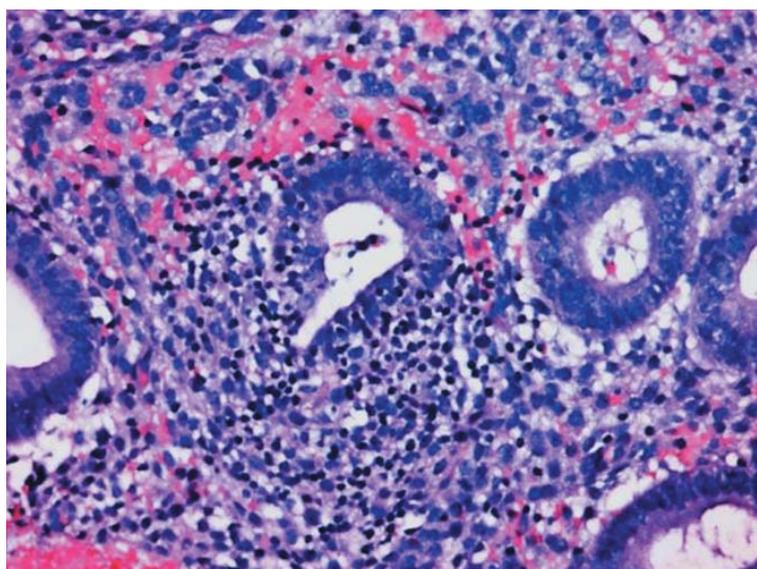


Рис. 4. Хронический неспецифический эндометрит с признаками активности воспалительного процесса. Гематоксилин-эозин. Увеличение: об. $\times 40$.

Fig. 4. Chronic nonspecific endometritis, active inflammation. Haematoxylin-eosin, ob. $\times 40$.

Основные результаты исследования

Оценка результатов иммуногистохимического исследования показала, что количество CD45⁺ лейкоцитов (рис. 5) в эндометрии женщин из группы контроля составило $147,4 \pm 5,9$ клетки на 1 мм^2 площади среза.

В группе с неактивным течением воспалительного процесса содержание этих клеток возросло в 1,5 раза ($p < 0,05$). У женщин с активным эндометритом клеточная инфильтрация эндо-

метрия превысила значения контроля в 1,6 раза ($<0,05$) и в 1,3 раза превышала показатель первой группы ($p < 0,05$) (табл.).

Количество CD16b⁺ нейтрофилов (рис. 6) у женщин группы контроля было $7,90 \pm 2,20$ клетки в 1 мм^2 инфильтрата. Доля этих клеток от числа всех лейкоцитов в инфильтрате составила $5,97 \pm 0,80\%$. При неактивном течении эндометрита количество нейтрофильных лейкоцитов составило $14,51 \pm 3,90$, что в 2,4 раза превышает значения группы контроля. Также увеличивалась

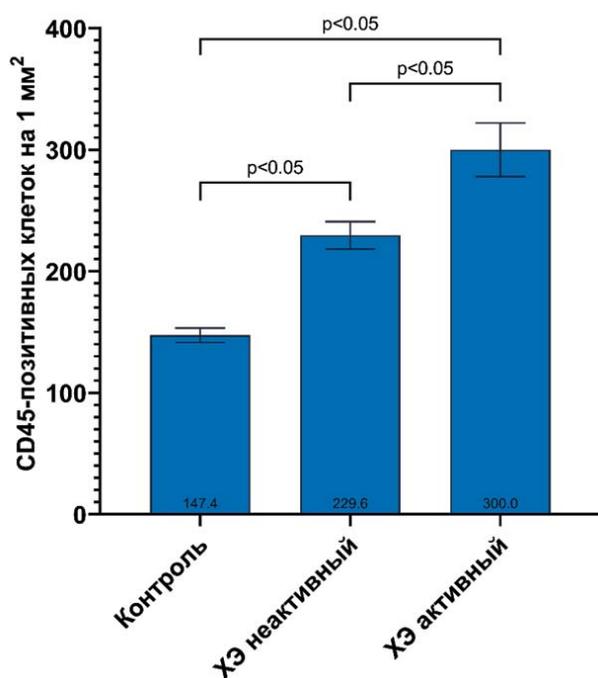


Рис. 5. Количество лейкоцитов CD45+ на 1 мм² площади среза.

Fig. 5. CD45+ leucocyte count per section 1 mm².

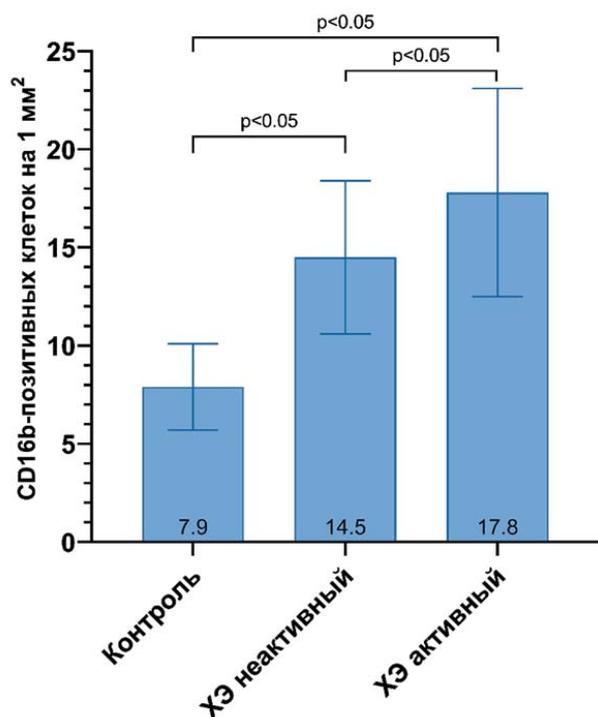


Рис. 6. Количество CD16b+ нейтрофилов на 1 мм² площади среза.

Fig. 6. CD16b+ neutrophil count per section 1 mm².

процентная доля этих клеток в инфильтрате до $8,07 \pm 1,10$. Появление минимальных морфологических признаков обострения воспалительного процесса сопровождалось возрастанием количества CD16b+ нейтрофилов в 1 мм² инфильтрата до $17,82 \pm 5,30$, что в 2,2 раза превышает показатель в группе контроля и в 1,2 раза отличается от значений в группе с неактивным эндометритом ($p < 0,05$). Процентное содержание активированных нейтрофилов в инфильтрате по сравнению с первой группой повышается до $10,87 \pm 0,90$ параллельно с увеличением общего количества лейкоцитов в инфильтрате.

При оценке функционально-метаболической активности циркулирующих в крови нейтрофильных лейкоцитов установлено, что у женщин контрольной группы количество активированных формазан-позитивных клеток составляет $9,80 \pm 0,40\%$. Этот показатель у пациенток с неактивным хроническим эндометритом возрастает в 2,7 раза, а при активном течении заболевания — в 3,7 раза ($p < 0,05$). Активность НАДФН-оксидазы в нейтрофилах крови у женщин группы контроля $0,48 \pm 0,03$ отн. ед. При неактивном эндометрите этот показатель возрастает в 1,8 раза ($p < 0,05$). При активном течении воспаления в эндометрии активность фермента превысила значения контроля в 2,6 раза ($p < 0,05$).

Корреляционно-регрессионный анализ показал, что между процентным содержанием в периферической крови активированных нейтрофильных лейкоцитов и количеством CD16b-позитивных нейтрофилов в воспалительном инфильтрате эндометрия существует сильная прямая связь, которая характеризуется коэффициентом корреляции $r = 0,808$; $p = 0,045$. Коэффициент эластичности для этих значений составил $\Theta = 3,5\%$, то есть при повышении количества активированных нейтрофилов в крови на 1% происходит увеличение содержания CD16b+ активированных нейтрофилов в воспалительном инфильтрате эндометрия на 3,5%.

Аналогичная взаимосвязь установлена между активностью НАДФН-оксидазы нейтрофилов крови и количеством CD16b+ клеток в эндометрии (коэффициент корреляции $r = 0,711$; $p = 0,034$). Коэффициент эластичности при этом $\Theta = 0,47\%$, следовательно, при повышении активности НАДФН-оксидазы в нейтрофильных лейкоцитах крови на 1% содержание CD16b-позитивных активированных нейтрофилов в инфильтрате эндометрия возрастает на 0,47%.

Дополнительные результаты исследования не получены.

Нежелательные явления отсутствуют.

Таблица. Воспалительный инфильтрат эндометрия и нейтрофильные лейкоциты крови при хроническом эндометрите ($M \pm m$)

Table. Inflammatory endometrial infiltrate and blood neutrophilic leucocytes in chronic endometritis ($M \pm m$)

| Показатели | Контрольная группа, $n = 20$ | Неактивный ХЭ, $n = 25$ | Активный ХЭ, $n = 15$ |
|---|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Воспалительный инфильтрат в эндометрии | | | |
| CD45 ⁺ клетки в 1 мм ² среза | 147,40 ± 5,90 | 229,64 ± 11,20 ¹ | 300,07 ± 22,10 ^{1,2} |
| CD16b ⁺ клетки в 1 мм ² среза | 7,90 ± 2,20 | 14,51 ± 3,90 ¹ | 17,82 ± 5,30 ^{1,2} |
| Доля CD16b ⁺ в инфильтрате, % | 5,97 ± 0,80 | 8,07 ± 1,10 ¹ | 10,87 ± 0,90 ^{1,2} |
| Нейтрофилы периферической крови | | | |
| Активированные клетки, % | 9,80 ± 0,40 | 26,30 ± 2,53 ¹ | 36,80 ± 3,12 ^{1,2} |
| Активность НАДФН-оксидазы (отн. ед.) | 0,48 ± 0,03 | 0,90 ± 0,05 ¹ | 1,24 ± 0,01 ^{1,2} |

Примечание: ¹ — достоверное отличие от группы контроля; $p < 0,05$; ² — достоверное отличие от группы с неактивным хроническим эндометритом, $p < 0,05$.

Note: ¹ — significance vs. control, $p < 0.05$; ² — significance vs. inactive chronic endometritis, $p < 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В воспалительном инфильтрате эндометрия у женщин с неактивным хроническим эндометритом количество CD45-позитивных лейкоцитов, а также активированных CD16b-позитивных нейтрофилов увеличено по сравнению с контрольной группой. При этом в периферической крови возрастает содержание активированных формазан-позитивных нейтрофильных лейкоцитов с повышением в них активности НАДФН-оксидазы. Обострение хронического эндометрита сопровождается более выраженным увеличением содержания CD45⁺ и CD16b⁺ клеток в инфильтрате и возрастанием функционально-метаболической активности циркулирующих нейтрофильных лейкоцитов. Между числом активированных нейтрофилов крови и CD16b⁺ нейтрофилов в эндометрии, а также между активностью НАДФН-оксидазы нейтрофилов крови и содержанием CD16b⁺ клеток в инфильтрате выявлена сильная прямая корреляционная связь.

Обсуждение основного результата исследования

Высокий интерес к патогенезу, диагностике и рациональному лечению хронического эндометрита определяется значительной распространенностью этого заболевания, особенно у пациенток, страдающих бесплодием и имеющих повторные эпизоды неудачного исхода ЭКО [20–22]. Все более очевидными становятся трудности в выборе объективных подходов к диагностике и прежде всего в поиске критериев для оценки активности хронического воспаления на основе патоморфологических признаков [23, 24].

Состав клеточного инфильтрата играет определяющую роль в развитии воспалительного процесса. В основе проведенного исследования лежит гипотеза о том, что при хроническом

воспалении количество нейтрофильных лейкоцитов в инфильтрате соответствует уровню активности воспалительного процесса. Поскольку нейтрофилы — эффекторы острого воспаления, существенное увеличение их содержания в инфильтрате может указывать на возрастающую активность патологического процесса или даже на обострение хронического заболевания. Существующий в рутинной практике визуальный способ подсчета не дает возможности сделать достаточно точное заключение о клеточном составе инфильтрата. Оценка состава воспалительного инфильтрата посредством компьютерного анализа микроскопического изображения с точным определением числа клеток позволяет получить количественные данные о начальных этапах активации хронического воспаления.

Лейкоциты крови — источник клеток воспалительного инфильтрата, состав которого может быть взаимосвязан с функционально-метаболической активностью циркулирующих клеток [25]. В нейтрофильных лейкоцитах НАДФН-оксидаза катализирует метаболический взрыв и образование активных форм кислорода [26]. Повышение активности этого фермента сопровождается увеличением в крови числа активированных нейтрофилов, которые готовы к немедленному выходу в очаг воспаления. Результаты исследования показали, что при хроническом эндометрите в периферической крови происходит возрастание функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов. Статистический анализ выявил взаимосвязь между количеством нейтрофилов в воспалительном инфильтрате эндометрия и показателями активности циркулирующих в крови нейтрофилов. При этом содержание в крови активированных нейтрофильных лейкоцитов в большей степени влияет на состав тканевого инфильтрата, чем активность НАДФН-оксидазы.

Ограничения исследования не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставление патоморфологических изменений в тканях с результатами иммуногистохимического исследования выявило статистически достоверное увеличение количества CD45⁺ лейкоцитов и активированных CD16b⁺ нейтрофилов в воспалительном инфильтрате у женщин с неактивным течением хронического неспецифического эндометрита по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. При возникновении в тканях морфологических признаков обострения воспалительного процесса обнаружено более выраженное по сравнению с неактивным течением болезни увеличение как общего содержания CD45⁺ лейкоцитов, так и CD16b-позитивных активированных нейтрофилов в инфильтрате эндометрия.

Параллельно с возрастанием количества нейтрофилов в воспалительном инфильтрате увеличивается содержание формазан-позитивных нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови, в них повышается активность НАДФН-оксидазы. Таким образом, функционально-метаболическая активность циркулирующих нейтрофильных лейкоцитов взаимосвязана с клеточным составом воспалительного инфильтрата и отражает характер течения хронического воспаления в тканях.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 64 от 21.06.2018 г. Перед началом исследования все пациентки подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 64 of 21.06.2018. All patients provided a free written informed consent to participate in the trial.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., Mumby S., Konderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2171. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171
- Kubes P. The enigmatic neutrophil: what we do not know. *Cell Tissue Res.* 2018; 371(3): 399–406. DOI: 10.1007/s00441-018-2790-5
- De Filippo K., Rankin S.M. The Secretive Life of Neutrophils Revealed by Intravital Microscopy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 603230. DOI: 10.3389/fcell.2020.603230
- Garley M., Jabłońska E. Heterogeneity Among Neutrophils. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2018; 66(1): 21–30. DOI: 10.1007/s00005-017-0476-4
- Silvestre-Roig C., Fridlender Z.G., Glogauer M., Scapini P. Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends. Immunol.* 2019; 40(7): 565–583. DOI: 10.1016/j.it.2019.04.012
- Yang F., Feng C., Zhang X., Lu J., Zhao Y. The Diverse Biological Functions of Neutrophils, Beyond the Defense Against Infections. *Inflammation.* 2017; 40(1): 311–323. DOI: 10.1007/s10753-016-0458-4
- Miller D., Motomura K., Garcia-Flores V., Romero R., Gomez-Lopez N. Innate Lymphoid Cells in the Maternal and Fetal Compartments. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2396. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02396
- Diao L., Cai S., Huang C., Li L., Yu S., Wang L., Liu S., Li Y., Zeng Y. New endometrial immune cell-based score (EI-score) for the prediction of implantation success for patients undergoing IVF/ICSI. *Placenta.* 2020; 99: 180–188. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.07.025
- James-Allan L.B., Buckley R.J., Whitley G.S., Cartwright J.E. The phenotype of decidual CD56+ lymphocytes is influenced by secreted factors from decidual stromal cells but not macrophages in the first trimester of pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 138: 103082. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103082
- Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Айламазян Э.К., Коган И.Ю. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019; 68(1); 5–12. DOI: 10.17816/JOWD6815-12
- Liu H., Huang X., Mor G., Liao A. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity. *Cell Mol. Life Sci.* 2020; 77(11): 2091–2101. DOI: 10.1007/s00018-019-03395-9
- Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной си-

- стеме. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(4): 90–97. DOI: 10.17816/JOWD66490-97
13. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hirata K., Takahashi A., Tsuji S., Takashima A., Amano T., Tsuji S., Ono T., Kaku S., Kasahara K., Moritani S., Kushima R., Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(5): 951–960. DOI: 10.1111/jog.13937
 14. Чуприненко Л.М., Славинский А.А., Севостьянова Е.С., Вережкин А.А., Друшевская В.Л., Котов В.С., Крутова В.А. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста типа А в эндометрии при маточной форме бесплодия. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020; 27(1): 85–95. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-1-85-95
 15. Лихачева В.В., Зорина В.Н., Третьякова Я.Н., Баженова Л.Г., Третьякова Т.В., Ренге Л.В. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017; 17(4): 25–32. DOI: 10.17116/rosakush201717425-32
 16. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D., Vilella F., De Ziegler D., Resta L., Valbuena D., Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(6): 602.e1–602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012
 17. Moreno I., Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 337–343. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
 18. Berbic M., Ng C.H., Fraser I.S. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric.* 2014; 17 Suppl 2: 47–53. DOI: 10.3109/13697137.2014.963964
 19. Patel K.R., Roberts J.T., Barb A.W. Multiple Variables at the Leukocyte Cell Surface Impact Fc γ Receptor-Dependent Mechanisms. *Front. Immunol.* 2019; 10: 223. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00223
 20. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone G., Cicinelli E., Pizzi S., Andrisani A., Litta PS. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2018; 110(1): 103–112.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017
 21. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 344–350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
 22. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Абитова М.З., Шустова В.Б. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. *Гинекология.* 2020; 22(3): 15–20. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200174
 23. Liu Y., Chen X., Huang J., Wang C.C., Yu M.Y., Laird S., Li T.C. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil. Steril.* 2018; 109(5): 832–839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022. Erratum in: *Fertil. Steril.* 2019; 111(2): 411.
 24. Vicetti Miguel R.D., Chivukula M., Krishnamurti U., Amortegui A.J., Kant J.A., Sweet R.L., Wiesenfeld H.C., Phillips J.M., Cherpes T.L. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol. Res. Pract.* 2011; 207(11): 680–685. DOI: 10.1016/j.prp.2011.08.007
 25. Therrien A., Chapuy L., Bsat M., Rubio M., Bernard G., Arslanian E., Orlicka K., Weber A., Panzini B.P., Dorais J., Bernard E.J., Soucy G., Bouin M., Sarfati M. Recruitment of activated neutrophils correlates with disease severity in adult Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 195(2): 251–264. DOI: 10.1111/cei.13226
 26. Nguyen G.T., Green E.R., Meccas J. Neutrophils to the ROScUE: Mechanisms of NADPH Oxidase Activation and Bacterial Resistance. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 373. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00373

REFERENCES

1. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., Mumby S., Konderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2171. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171
2. Kubes P. The enigmatic neutrophil: what we do not know. *Cell Tissue Res.* 2018; 371(3): 399–406. DOI: 10.1007/s00441-018-2790-5
3. De Filippo K., Rankin S.M. The Secretive Life of Neutrophils Revealed by Intravital Microscopy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 603230. DOI: 10.3389/fcell.2020.603230
4. Garley M., Jabłońska E. Heterogeneity Among Neutrophils. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2018; 66(1): 21–30. DOI: 10.1007/s00005-017-0476-4
5. Silvestre-Roig C., Fridlender Z.G., Glogauer M., Scapini P. Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends Immunol.* 2019; 40(7): 565–583. DOI: 10.1016/j.it.2019.04.012
6. Yang F., Feng C., Zhang X., Lu J., Zhao Y. The Diverse Biological Functions of Neutrophils, Beyond the Defense Against Infections. *Inflammation.* 2017; 40(1): 311–323. DOI: 10.1007/s10753-016-0458-4
7. Miller D., Motomura K., Garcia-Flores V., Romero R., Gomez-Lopez N. Innate Lymphoid Cells in the Maternal and Fetal Compartments. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2396. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02396
8. Diao L., Cai S., Huang C., Li L., Yu S., Wang L., Liu S., Li Y., Zeng Y. New endometrial immune cell-based

- score (EI-score) for the prediction of implantation success for patients undergoing IVF/ICSI. *Placenta*. 2020; 99: 180–188. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.07.025
9. James–Allan L.B., Buckley R.J., Whitley G.S., Cartwright J.E. The phenotype of decidual CD56+ lymphocytes is influenced by secreted factors from decidual stromal cells but not macrophages in the first trimester of pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 138: 103082. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103082
10. Tolibova G.Kh., Tral T.G., Ailamazyan E.K., Kogan I.Yu. Molecular mechanisms of cyclic transformation of the endometrium. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019; 68(1); 5–12 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD6815-12
11. Liu H., Huang X., Mor G., Liao A. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity. *Cell Mol. Life Sci.* 2020; 77(11): 2091–2101. DOI: 10.1007/s00018-019-03395-9
12. Ponomarenko K.Y. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 66(4): 90–97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD6649097
13. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hirata K., Takahashi A., Tsuji S., Takashima A., Amano T., Tsuji S., Ono T., Kaku S., Kasahara K., Moritani S., Kushima R., Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(5): 951–960. DOI: 10.1111/jog.13937
14. Chuprinenko L.M., Slavinsky A.A., Sevostyanova E.S., Verevkin A.A., Drushevskaya V.L., Kotov V.S., Krutova V.A. Expression of vascular endothelial growth factor a in the endometrium in uterine factor infertility. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(1): 85–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-1-85-95
15. Likhacheva V.V., Zorina V.N., Tretyakova Ya.N., Bazhenova L.G., Tretyakova T.V., Renge L.V. Current ideas on the pathogenesis of chronic endometritis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017; 17(4): 25–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/rosakush201717425-32
16. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D., Vilella F., De Ziegler D., Resta L., Valbuena D., Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(6): 602.e1–602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012
17. Moreno I., Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 337–343. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
18. Berbic M., Ng C.H., Fraser I.S. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric*. 2014; 17 Suppl 2: 47–53. DOI: 10.3109/13697137.2014.963964
19. Patel K.R., Roberts J.T., Barb A.W. Multiple Variables at the Leukocyte Cell Surface Impact Fc γ Receptor-Dependent Mechanisms. *Front. Immunol.* 2019; 10: 223. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00223
20. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone G., Cicinelli E., Pizzi S., Andrisani A, Litta PS. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2018; 110(1): 103–112.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017
21. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 344–350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
22. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Abitova M.Z., Shustova V.B. Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility. *Gynecology*. 2020; 22(3): 15–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200174
23. Liu Y., Chen X., Huang J., Wang C.C., Yu M.Y., Laird S., Li T.C.. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil. Steril.* 2018; 109(5): 832–839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022. Erratum in: *Fertil. Steril.* 2019; 111(2): 411.
24. Vicetti Miguel R.D., Chivukula M., Krishnamurti U., Amortegui A.J., Kant J.A., Sweet R.L., Wiesenfeld H.C., Phillips J.M., Cherpes T.L. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol. Res. Pract.* 2011; 207(11): 680–685. DOI: 10.1016/j.prp.2011.08.007
25. Therrien A., Chapuy L., Bsat M., Rubio M., Bernard G., Arslanian E., Orlicka K., Weber A., Panzini B.P., Dorais J., Bernard E.J., Soucy G., Bouin M., Sarfati M. Recruitment of activated neutrophils correlates with disease severity in adult Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 195(2): 251–264. DOI: 10.1111/cei.13226
26. Nguyen G.T., Green E.R., Meccas J. Neutrophils to the ROScue: Mechanisms of NADPH Oxidase Activation and Bacterial Resistance. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 373. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00373

ВКЛАД АВТОРОВ

Славинский А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление измерительных приборов, вычислительных ресурсов для анализа.

Чуприненко Л.М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, и ее окончательный вариант.

Визуализация — визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Вережкина В.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, и ее окончательный вариант.

Севостьянова Е.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Визуализация — визуализации данных.

Утверждение окончательного — принятие ответственности за все варианты статьи аспекты работы, и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Slavinsky A.A.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Methodology development — methodology development and design.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Resource support of research — provision of measuring equipment and computing resources for analyses.

Chuprinenko L.M.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Visualisation — data visualisation.

Statistical analysis — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Verevkin V.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, inter alia, data collection and analysis.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation and creation of final work.

Statistical analysis — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Sevostyanova E.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, inter alia, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Visualisation — data visualisation.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Славинский Александр Александрович* — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9824-9186>

Контактная информация: e-mail: al-slavinsky@mail.ru; тел.: +7(918) 155-77-31;

ул. Сормовская, д. 116, кв. 151, г. Краснодар, 350080, Россия.

Чуприненко Людмила Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии; заведующая патолого-анатомическим отделением клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2770-3529>

Веревкина Вероника Сергеевна — старший лаборант кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4750-409X>

Севостьянова Екатерина Сергеевна — аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии; врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0128-5848>

Alexander A. Slavinsky* — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Head of the Chair of Morbid Anatomy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9824-9186>

Contact information: e-mail: al-slavinsky@mail.ru; tel.: +7 (918) 155-77-31;

Sormovskaya str., 116, 151, Krasnodar, 350080, Russia.

Lyudmila M. Chuprinenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Morbid Anatomy; Head of the Morbid Anatomy Unit, University Clinic, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2770-3529>

Veronika S. Verevkin — Senior Laboratory Assistant, Chair of Morbid Anatomy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4750-409X>

Ekaterina S. Sevostyanova — Postgraduate Student, Research Assistant, Chair of Morbid Anatomy; Physician (clinical laboratory diagnostics), Clinical Diagnostic Laboratory, University Clinic, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0128-5848>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author