

ВЗГЛЯД НА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ СОХРАНЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ

Минасова А.А.¹, Савочкина А.Ю.¹, Нохрин Д.Ю.², Шарабакина К.А.¹,
Пашкина Н.В.³, Никушкина К.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

³ Медицинский центр «Лотос», г. Челябинск, Россия

Резюме. Главным патогенетическим звеном иммунологического мужского бесплодия является выработка антиспермальных антител – иммуноглобулинов против антигенов сперматозоидов. За выработку антиспермальных антител ответственны иммунокомпетентные клетки – плазмоциты. В качестве DAMPs, инициирующих данный патологический процесс, помимо остальных выступают молекулы нуклеиновых кислот, попавших во внеклеточное пространство. Система клиренса биологических жидкостей устроена сложно. За утилизацию внеклеточной ДНК отвечают эндонуклеазы. Среди известных на сегодняшний день эндонуклеаз ДНКазы 1 является наиболее изученной. Ее концентрация в биологических жидкостях выше остальных эндонуклеаз. Нами впервые была определена концентрация ДНКазы 1 в семенной жидкости мужчин репродуктивного возраста. Концентрация ДНКазы 1 была сопоставлена с уровнем антиспермальных антител эякулята. Кроме того, определены связи между уровнем ДНКазы 1 и стандартными показателями спермограммы. В качестве материала для исследования использовался эякулят 44 условно здоровых мужчин репродуктивного возраста. С помощью спермиологического анализа определяли макроскопические и микроскопические параметры семенной жидкости, концентрацию дезоксирибонуклеазы-1 (ДНКазы 1) в материале определяли методом иммуноферментного анализа, наличие антиспермальных антител оценивали с использованием прямого метода диагностики – MAR-теста. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью аналитического программного обеспечения в пакете PAST v. 4.06. Референсные интервалы концентрации ДНКазы 1 рассчитывались с помощью программы MedCalc v. 17.4. Оценку связи между показателями спермограммы и концентрацией ДНКазы 1 производили с помощью расчета линейных ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. В результате наше-

Адрес для переписки:

Минасова Анна Александровна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (909) 068-45-28.
E-mail: pandora_anna@mail.ru

Address for correspondence:

Anna A. Minasova
South-Ural State Medical University
64 Vorovsky St
Chelyabinsk
454092 Russian Federation
Phone: +7 (909) 068-45-28.
E-mail: pandora_anna@mail.ru

Образец цитирования:

А.А. Минасова, А.Ю. Савочкина, Д.Ю. Нохрин,
К.А. Шарабакина, Н.В. Пашкина, К.В. Никушкина
«Взгляд на иммунологическое мужское бесплодие
с точки зрения сохранения гомеостаза семенной
жидкости» // Российский иммунологический журнал,
2024. Т. 27, № 4. С. 967-974.
doi: 10.46235/1028-7221-16904-AVO

© Минасова А.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Minasova, A. Yu. Savochkina, D. Yu. Nokhrin,
K.A. Sharabakina, N.V. Pashkina, K.V. Nikushkina "A view of
immunologic male infertility from the perspective of preserving
seminal fluid homeostasis", Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4,
pp. 967-974.
doi: 10.46235/1028-7221-16904-AVO

© Minasova A.A. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16904-AVO

го исследования была обнаружена отрицательная корреляция соотношения показателя ДНКазы 1 с такими параметрами эякулята, как время разжижения ($r_s = -0,37$; $p = 0,013$) и вязкость ($r_s = -0,37$; $p = 0,013$), а также уровнем антиспермальных антител класса А ($r_s = -0,43$; $p = 0,003$) и G ($r_s = -0,33$; $p = 0,027$), слизистым компонентом эякулята ($r_s = -0,37$; $p = 0,012$) и агглютинацией половых клеток мужчин ($r_s = -0,33$; $p = 0,029$).

Согласно полученным данным, оптимальный уровень ДНКазы 1 напрямую связан с качеством эякулята. Определение концентрации ДНКазы 1 может служить дополнительным диагностическим критерием при мужском иммунологическом бесплодии. Эти данные расширят представления о фертильном потенциале мужчины. Мы допускаем, что при проведении дальнейших исследований, стабилизация уровня ДНКазы 1 в мужском организме может также служить терапевтической мишенью при лечении иммунологического бесплодия.

Ключевые слова: дезоксирибонуклеаза 1, антиспермальные антитела, внеклеточная ДНК, иммунологическое бесплодие мужчин, спермограмма, DAMPs

A VIEW OF IMMUNOLOGIC MALE INFERTILITY FROM THE PERSPECTIVE OF PRESERVING SEMINAL FLUID HOMEOSTASIS

Minasova A.A.^a, Savochkina A.Yu.^a, Nokhrin D.Yu.^b,
Sharabakina K.A.^a, Pashkina N.V.^c, Nikushkina K.V.^a

^a South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

^c Medical Center "Lotos", Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The basis of the pathogenesis of immunologic male infertility is the production of antisperm antibodies against sperm antigens by plasmocytes. Extracellular nucleic acids, among other antigens, are perceived as DAMPs. The clearance system for biological fluids is complex. Endonucleases are responsible for the utilization of extracellular DNA. Among endonucleases, DNase 1 is the most studied. Its concentration in biological fluids is higher than others. For the first time, we determined the concentration of DNase 1 in the seminal fluid of men of reproductive age. DNase 1 concentration values were compared with the level of antisperm antibodies in the ejaculate, after which the relationship between the enzyme level and standard spermogram parameters was determined. The material for the study was the ejaculate of 44 relatively healthy men of reproductive age. During spermological analysis, macroscopic and microscopic parameters of seminal fluid were determined, the concentration of deoxyribonuclease 1 (DNase 1) in the material was determined by enzyme immunoassay, and the presence of antisperm antibodies was assessed using a direct diagnostic method – the MAR test. Statistical processing of the obtained data was carried out using analytical software PAST v. 4.06. Reference intervals for DNase 1 concentrations were calculated using the MedCalc v. 17.4 program. The relationship between spermogram parameters and DNase 1 concentration was assessed by calculating Spearman's linear rank correlation coefficients. As a result, a negative correlation was found between the DNase 1 ratio and such ejaculate parameters as liquefaction time ($r_s = -0.37$; $p = 0.013$) and viscosity ($r_s = -0.37$; $p = 0.013$), as well as the level of antisperm antibodies A ($r_s = -0.43$; $p = 0.003$) and G ($r_s = -0.33$; $p = 0.027$), the mucous component of the ejaculate ($r_s = -0.37$; $p = 0.012$) and agglutination of male germ cells ($r_s = -0.33$; $p = 0.029$). According to the data obtained, the optimal level of DNase 1 is directly related to the quality of the ejaculate. Determination of DNase 1 concentration can serve as an additional diagnostic criterion for male immunological infertility. These data will expand our understanding of a man's fertile potential.

Keywords: deoxyribonuclease 1, antisperm antibodies, extracellular DNA, male immunologic infertility, spermogram, DAMPs

Введение

Мужское бесплодие – патология репродуктивной функции, вызываемая сочетанием генетических факторов, факторов окружающей среды и образа жизни. Приблизительно в 40-50% случаев infertility в паре связана с мужским фактором [2, 6, 7]. На сегодняшний день известно, что частота иммунологического (аутоиммунного) мужского бесплодия составляет в различных популяциях от 5% до 15% [2].

Главным патогенетическим звеном иммунологического мужского бесплодия является выработка антиспермальных антител (АСАТ) – иммуноглобулинов против антигенов сперматозоидов. АСАТ синтезируются иммунными клетками при нарушении структурной целостности гематотестикулярного барьера (ГТБ), отделяющего на микроскопическом уровне кровь от эпителия тестикул, или повышении его проницаемости. Причинами повреждения ГТБ являются: мочеполовые инфекции, травмы яичка или хирургическое вмешательство, наличие анатомических нарушений (варикоцеле, обструкция или агенезия семявыносящих путей, крипторхизм, перекрыт яичка), воспалительные заболевания (эпидидимит, орхит, простатит) [1, 2].

При апоптозе сперматозоидов, находящихся на разных этапах своего развития, наличии инфекций, передающихся половым путем или повреждении клеток репродуктивного тракта мужчин, сопровождающихся нерегулируемым перевариванием клеточных компонентов, образуются побочные продукты деградации в виде внеклеточной ДНК (вкДНК).

Фрагменты вкДНК выполняют функцию стресс-сигнала, т. е. воспринимаются как молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs), запуская каскад иммунных реакций и формирование аутоантител [4].

В организме человека существует механизм, обеспечивающий клиренс биологических жидкостей от клеток с аномалиями структуры хроматина и избытка вкДНК. Основными ферментами, разрушающими вкДНК в крови и секретах, являются циркулирующие ДНКазы: ДНКаза 1, ДНКаза II3, и, в меньшей степени, эндонуклеаза G, индуцирующий апоптоз фактор (AIF), топоизомераза II. В эякуляте человека были обнаружены магний-чувствительные ДНКазы, обладающие способностью расщепления вкДНК на фрагменты, длина которых кратна 160-180 п.о., с

последующей фрагментацией вплоть до отдельных нуклеотидов. Среди всех членов своего семейства ДНКаза 1 обладает самым широким профилем экспрессии, она экспрессируется главным образом в экзокринных клетках пищеварительного тракта, в поджелудочной железе, слюнных и околоушных железах, но также обнаруживается в других секретах и жидкостях человеческого организма – в крови, моче и семенной жидкости. Вероятно, каталитическая активность ДНКазы 1, проявляющаяся как внутриклеточно, так и внеклеточно, является одним из звеньев, поддерживающих иммунологическую толерантность среды репродуктивного тракта мужчин. Нарушения функциональной активности данного фермента, снижение концентрации могут стать одним из ключевых патогенетических звеньев, способствующих ухудшению качества эякулята и снижению способности мужчины к оплодотворению.

Целью настоящей работы стало определение уровня ДНКазы 1 и поиск связи между концентрацией ДНКазы 1 и уровнем антиспермальных антител в семенной жидкости мужчин.

Материалы и методы

Было проведено лабораторное исследование 44 образцов эякулята условно здоровых мужчин в возрасте от 18 до 49 лет, средний возраст которых составил $34 \pm 0,9$ года. У лиц, включенных в исследование, отсутствовали клинические симптомы, которые характерны для острых инфекционных заболеваний. Все участники соответствовали общим критериям включения и исключения. Критерии включения: добровольное согласие на обследование в письменном виде, соответствие возрастному параметру, отсутствие хронических и перенесенных острых инфекционных заболеваний в течение последних трех месяцев, наличие периода полового воздержания от 3 до 5 дней, исключение приема алкоголя, лекарственных препаратов, массажа предстательной железы, перегревания, переохлаждения, переутомления за 2 недели до исследования. Критерии исключения: наличие выявленного вируса иммунодефицита человека, гепатита, туберкулеза, заболеваний урогенитального тракта инфекционной (в том числе папилломавирусная инфекция, урогенитальный трихомониаз, гонококковая инфекция, сифилис) и неинфекционной этиологии.

В соответствии со стандартами процедуры анализа эякулята Лабораторного руководства ВОЗ по исследованию и обработке спермы че-

ловека [8] после получения образцы спермы направляли на спермиологический анализ. После осуществлялся ПЦР-скрининг для исключения материала с ИППП (*Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*), проводилась оценка уровня антиспермальных антител и определение концентрации фермента.

Для определения концентраций ДНКазы 1 в семенной жидкости использовали иммуноферментный анализ для количественного измерения фермента *in vitro* с помощью тест-системы ELISAKitforDeoxyribonucleaseI (DNASE1), пг/мл (Cloud-Clone Corp., США). Для определения антиспермальных антител (АСАТ) в эякуляте использовали наборы SpermMar Test IgG и SpermMar Test IgA (FertiPro N.V., Бельгия).

Полученные значения концентрации ДНКазы 1 были выражены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), показателя среднего арифметического с 95%-ным ДИ, а также минимального и максимального значения концентрации фермента.

Нами проведена прямая оценка референтных интервалов концентраций ДНКазы 1, в соответствии с руководством EP28-A3с Института клинических лабораторных стандартов (CLSI). График был создан с помощью программ TrX (version 2.0) и PAST (version 4.06) [3].

Оценку возможных связей между показателями спермиологического исследования и значениями концентрации ДНКазы 1 определяли, используя корреляционный анализ с расчетом линейных ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. При уровне достоверности $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. При интерпретации силы связей опирались на значения шкалы Чеддока.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования было проведено изучение концентрации ДНКазы 1 семенной жидкости мужчин репродуктивного возраста. Среднее значение концентрации ДНКазы 1 составило 104,4 (55,24-153,61) пг/мл, показатель медианы ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) — 55,3 (41,7-73,5) пг/мл. Минимальное и максимальное значение концентрации ДНКазы 1 составило, соответственно, 3,0-852,3 пг/мл.

В настоящем исследовании нами предпринята попытка установить референтные интервалы (РИ) концентрации ДНКазы 1 семенной жид-

кости мужчин репродуктивного возраста. На сегодняшний день в литературных данных не представлены значения используемых контрольных интервалов концентрации дезоксирибонуклеаз в семенной жидкости мужчин, поэтому данный вопрос является актуальным. Нижние и верхние референтные границы (значения 2,5 и 97,5 процентов соответственно) для значений концентрации ДНКазы 1, а 90% ДИ для верхней и нижней границ каждого РИ. Полученные референтные интервалы концентраций ДНКаз в семенной жидкости мужчин фертильного возраста имели следующие значения: нижняя граница 11,1 (7,9-15,8), верхняя граница 408,9 (260,8-651,5). Графическое отображение РИ концентрации ДНКазы 1 представлено на рисунке 1.

В ходе оценки связей между уровнем ДНКазы 1 и показателями спермиологического исследования были выявлены коэффициенты корреляции, принимающие отрицательное значение, что свидетельствует о наличии обратной связи между показателями. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 1.

В целом корреляционный анализ отразил наличие слабой отрицательной корреляции соотношения показателя ДНКазы 1 и такими параметрами эякулята, как время разжижения ($r_s = -0,37$; $p = 0,013$) и вязкость ($r_s = -0,37$; $p = 0,013$), а также уровнем антиспермальных антител класса А ($r_s = -0,43$; $p = 0,003$) и G ($r_s = -0,33$; $p = 0,027$), слизистый компонент эякулята ($r_s = -0,37$; $p = 0,012$) и агглютинация половых клеток мужчин ($r_s = -0,33$; $p = 0,029$). Иными словами, в нашем исследовании определено, что при высокой концентрации ДНКазы 1 фиксируются более низкие уровни антиспермальных антител, эякулят характеризуется меньшей вязкостью, отмечается меньшее время для разжижения эякулята.

Анализируя полученные коэффициенты и их достоверность, можно сделать предположение, что коррелируют между собой показатели, которые отражают цепь событий одного процесса. Вероятно, оптимальное количество ДНКаз в семенной жидкости мужчин, в частности ДНКазы 1, обеспечивает поддержание генетического гомеостаза семенной жидкости. Сохранение гомеостаза обеспечивается за счет эффективной деградации внеклеточной ДНК. Нуклеиновые кислоты могут попадать во внеклеточное пространство семенной жидкости разными способами. Во-первых, при нарушении апоптоза сперматозоидов, на-

ТАБЛИЦА 1. КОЭФФИЦИЕНТЫ РАНГОВОЙ КОРРЕЛЯЦИИ r СПИРМЕНА МЕЖДУ ПЕРЕМЕННЫМИ СПЕРМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И ЗНАЧЕНИЯМИ КОНЦЕНТРАЦИИ ДНКазы 1

TABLE 1. THE R SPEARMAN RANK CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN SPERM ANALYSIS VARIABLES AND DNAase 1 CONCENTRATION VALUES

Показатели спермограммы Spermogram values	ДНКазы 1 / DNAase 1	
	r_s	p
Возраст / Age	0,07	0,631
Воздержание / Abstinence	0,17	0,273
Цвет / Color	-0,12	0,447
Мутность / Turbidity	0,06	0,698
pH	0,16	0,305
Время разжижения / Liquification time	-0,37	0,013
Вязкость / Viscosity	-0,37	0,013
Объем эякулята / Ejaculate volume	0,02	0,900
Концентрация сперматозоидов Sperm concentration	-0,13	0,414
Общее количество сперматозоидов Total number of spermatozoa	-0,09	0,560
Прогрессивно-подвижные PR-сперматозоиды Progressive motile PR spermatozoa	0,08	0,598
Непрогрессивно-подвижные NP-сперматозоиды Non-progressive motile NP spermatozoa	-0,13	0,416
Общая подвижность (PR + NP) / General mobility	0,01	0,958
Неподвижные IM-сперматозоиды Immobile IM spermatozoa	-0,01	0,958
Агглютинация сперматозоидов Sperm agglutination	-0,33	0,029
Неспецифическая агрегация Non-specific aggregation	-0,18	0,254
Нормальные формы сперматозоидов Normal forms of spermatozoa	0,00	0,997
Патологические формы сперматозоидов Pathological forms of spermatozoa	0,03	0,839
Патология головки сперматозоидов Pathology of the sperm head	-0,01	0,949
Патология шейки сперматозоидов Pathology of the cervix of spermatozoa	-0,05	0,769
Патология хвоста сперматозоидов Pathology of the sperm tail	0,10	0,511
Клетки сперматогенеза / Spermato-genesis cells	-0,26	0,091
Лейкоциты в эякуляте / White blood cells in the ejaculate	0,08	0,612
Слизь в эякуляте / Mucus in the ejaculate	-0,37	0,012
Антиспермальные антитела класса А Antisperm antibodies of class A	-0,43	0,003
Антиспермальные антитела класса G Antisperm antibodies of class G	-0,33	0,027

Примечание. Выделенные полужирным значения соответствуют нагрузке > 0,3 по модулю (до 0,4 – слабая корреляция; 0,4-0,7 – средней силы; более 0,7 – сильная корреляция); различия статистически достоверны при $p \leq 0,05$, также выделены полужирным начертанием.

Note. Bolded values correspond to loading > 0.3 modulo (up to 0.4, weak correlation; 0.4-0.7, medium strength; more than 0.7, strong correlation); differences are statistically significant at $p \leq 0.05$, also shown in bold.

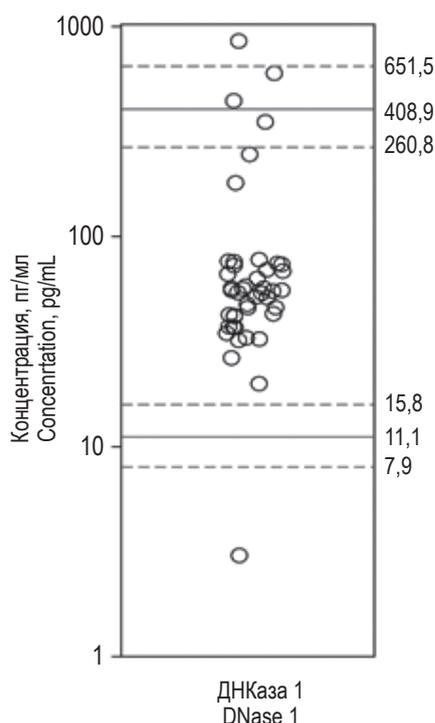


Рисунок 1. Точечная диаграмма концентрации ДНКазы 1 в семенной жидкости с референсными интервалами

Примечание. Сплошная линия – граница интервала, пунктир – 90%-ные ДИ для границы.

Figure 1. A dot diagram of the concentration of DNase 1 in seminal fluid with reference intervals

Note. The solid line is the border of the interval, the dotted line is 90% DI for the border.

ходящихся на разных этапах своего развития, происходит попадание фрагментов ДНК и РНК в экстрацеллюлярное пространство. Во-вторых, при наличии инфекций, передающихся половым путем, нуклеиновые кислоты возбудителей также оказываются во внеклеточном пространстве. Следующим источником внеклеточной ДНК являются собственные поврежденные клетки репродуктивного тракта мужчин [4]. Неэффективная деградация внеклеточной ДНК способствует накоплению данного продукта в мужских половых путях, который воспринимается иммунокомпетентными клетками организма как DAMPs. Это влечет за собой реализацию местного иммунного ответа, который выражается, в первую очередь, путем синтеза антиспермальных антител. Согласно полученным данным, оптимальный уровень ДНКазы 1 напрямую связан с качеством эякулята.

Определение концентрации ДНКазы 1 может служить дополнительным диагностическим критерием при мужском иммунологическом бесплодии. Эти данные расширят представления о фертильном потенциале мужчины.

Мы допускаем, что при проведении дальнейших исследований, стабилизация уровня ДНКазы 1 в мужском организме может также служить терапевтической мишенью при лечении иммунологического бесплодия.

Список литературы / References

1. Божедомов В.А., Николаева М.А., Спорш Е.А., Рохликов И.М., Липатова Н.А., Ушакова И.В., Логинова Н.С., Сухих Г.Т. Этиопатогенез аутоиммунных реакций против сперматозоидов // Андрология и генитальная хирургия, 2012. № 4. С. 45-53. [Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Sporish E.A., Rokhlikov I.M., Lipatova N.A., Ushakova I.V., Loginova N.S., Sukhikh G.T. Etiopathogenesis of autoimmune reactions against sperm. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*, 2012, no. 4. pp. 45-53. (In Russ.)]
2. Шевырин А.А. Современный взгляд на лечение нарушений мужской фертильной функции // РМЖ, 2018. № 12. С. 30-35. [Shevyrin A.A. Modern view on the treatment of male fertility disorders. *RMZh = Russian Medical Journal*, 2018, no. 12, pp. 30-35. (In Russ.)]
3. CLSI. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline; third edition CLSI document EP28-A3c; Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, USA, 2008. Available at: <https://pdf4pro.com/view/ep28-a3c-defining-establishing-and-verifying-reference-7a58f8.html>.
4. Heil M., Vega-Muñoz I. Nucleic acid sensing in mammals and plants: facts and caveats. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 2019, Vol. 345, pp. 225-285.
5. Keyel, P.A. Dnases in health and disease. *Dev. Biol.*, 2017, Vol. 429, no.1, pp. 1-11.
6. Podgrajsek R., Hodzic A., Stimpfel M., Kunej T., Peterlin B. Insight into the complexity of male infertility: a multi-omics review. *Syst. Biol. Reprod. Med.*, 2024, Vol. 70, pp. 73-90.

7. Tang Q., Chen Y., Wu W., Ding H., Xia Y., Chen D., Wang X. Idiopathic male infertility and polymorphisms in the DNA methyltransferase genes involved in epigenetic marking. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, 11219. doi: 10.1038/s41598-017-11636-9.

8. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, fifth edition. World Health Organization., 2010, p. 271. Available at: <https://fctc.who.int/publications/i/item/9789241547789>.

Авторы:

Минасова А.А. – к.б.н., старший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Савочкина А.Ю. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Minasova A.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Research Institute of Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Savochkina A.Yu., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Microbiology, Virology and Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Нохрин Д.Ю. — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Шарабакина К.А. — старший лаборант НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Пашкина Н.В. — врач — акушер-гинеколог, репродуктолог, Медицинский центр «Лотос», г. Челябинск, Россия

Никושкина К.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Nokhrin D. Yu., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Sharabakina K.A., Senior Laboratory Assistant, Research Institute of Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Pashkina N.V., Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, Medical Center “Lotos”, Chelyabinsk, Russian Federation

Nikushkina K.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Research Institute of Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 03.04.2024
Отправлена на доработку 04.04.2024
Принята к печати 23.04.2024

Received 03.04.2024
Revision received 04.04.2024
Accepted 23.04.2024