

Изменения липидома влагалищного секрета в результате терапии у пациенток с вульвовагинальной атрофией

С.Н. Казакова¹, А.О. Токарева¹, А.В. Новоселова¹, В.В. Чаговец¹, И.А. Аполихина^{1,2}, В.Е. Франкевич^{1✉}, vfrankevich@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Вульвовагинальная атрофия – хроническое прогрессирующее заболевание, включающее физиологические и анатомические изменения в результате снижения уровня половых гормонов. ВВА оказывает пагубное влияние на межличностные отношения, сексуальное здоровье и общее качество жизни. Динамическая квадриполярная радиочастота (ДКРЧ) – неинвазивная процедура, которая может применяться в качестве средства для лечения заболеваний вульвы.

Цель. Изучить метаболиты вагинальных смывов у женщин в постменопаузе при лечении ДКРЧ.

Материалы и методы. Было исследовано 180 женщин, разбитых на 3 группы: лечение ДКРЧ; лечение комбинацией ДКРЧ и эстрадиола; лечение эстрадиолом. Перед началом лечения и спустя месяц после лечения осуществлялся забор смывов из влагалища и в 6 временных точках производилась оценка клинических параметров. Из смывов липиды экстрагировались с последующим жидкостным хромато-масс-спектрометрическим анализом. Также был проведен сравнительный и корреляционный анализ клинических данных и клинических показателей каждой группы и уровней липидов до и после лечения.

Результаты. Было отмечено статистически значимое снижение степени тяжести симптомов ВВА через 1 мес. после лечения во всех группах. Наиболее выраженный эффект наблюдался после применения ДКРЧ с сохранением эффекта до 12 мес. В первой и второй группах было обнаружено статистически значимое различие в уровнях 2 липидов, в третьей – у 4. В первой группе была выявлена корреляция с липидами, связанными с болью и смазкой, во второй – с pH влагалища, в третьей – с ИВЗ, ИЖСФ, оргазмом, удовлетворением и болью.

Выводы. При терапии ВВА путем ДКРЧ и гормонального лечения происходит запуск воспалительного каскада в тканях. Применение стратегии лечения физическими методами воздействия имеет схожий с местным применением эстрогенов механизм влияния при ВВА. Терапия ДКРЧ приводит к нормализации микробиоты влагалища и может конкурировать по терапевтическому эффекту с применением эстрогенов.

Ключевые слова: липидный профиль, влагалищный секрет, вульвовагинальная атрофия, молекулярные маркеры, масс-спектрометрия, терапия ДКРЧ

Для цитирования: Казакова СН, Токарева АО, Новоселова АВ, Чаговец ВВ, Аполихина ИА, Франкевич ВЕ. Изменения липидома влагалищного секрета в результате терапии у пациенток с вульвовагинальной атрофией. *Медицинский совет.* 2023;17(23):250–258. <https://doi.org/10.21518/ms2023-479>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in vaginal secretion lipidom as a result of therapy in patients with vulvovaginal atrophy

Svetlana N. Kazakova¹, Alisa O. Tokareva¹, Anastasia V. Novoselova¹, Vitaliy V. Chagovets¹, Inna A. Apolikhina^{1,2}, Vladimir E. Frankevich^{1✉}, vfrankevich@gmail.com

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Vulvovaginal atrophy is a chronic progressive disease that includes physiological and anatomical changes as a result of a decrease in the level of sex hormones. VVA affects approximately 50% of middle-aged and older women and has a detrimental effect on interpersonal relationships, sexual health, and overall quality of life. Dynamic quadripolar radiofrequency (DRF) is a non-invasive procedure that may be a potential treatment for vulvar diseases.

Aim. To study the metabolites of vaginal swabs in postmenopausal women treated with DRF.

Materials and methods. The study included 180 women divided into 3 groups: treatment with DRF; treatment with a combination of DRF and estradiol, and estradiol treatment. In all patients, vaginal swabs were taken before the start of treatment and a month after treatment, and clinical parameters were assessed at 6 time points. Lipids were extracted from the cervico-vaginal fluid by the Folch method followed by liquid chromatography-mass spectrometric analysis. A comparative analysis of the

clinical data of each of the groups and lipid profiles after treatment with a zero time point and their changes and a correlation analysis of changes in lipid levels and changes in clinical parameters before treatment and after 1 month was carried out.

Results. There was a statistically significant reduction in the severity of VVA symptoms one month after treatment in all groups. The most pronounced effect of the therapy was observed in groups with the use of DRF with the preservation of the effect up to 12 months. In the first and second groups, a statistically significant difference was found in the levels of 2 lipids, in the third – in 4. In the first group, a correlation was found with lipids related with pain and lubrication, in the second – with vaginal pH, in the third – with the index of vaginal health, orgasm, satisfaction and pain.

Conclusions. VVA therapy by DRF and local hormonal treatment triggers an inflammatory cascade in tissues. The use of the strategy of treatment with physical methods of influence has a mechanism of influence similar to the local application of estrogen in VVA. DRF therapy leads to the normalization of the vaginal microbiota and can compete with the use of estrogen in this therapeutic effect.

Keywords: lipid profile, vaginal secretions, vulvovaginal atrophy, molecular markers, mass spectrometry, DRF therapy

For citation: Kazakova SN, Tokareva AO, Novoselova AV, Chagovets VV, Apolikhina IA, Frankevich VE. Changes in vaginal secretion lipidom as a result of therapy in patients with vulvovaginal atrophy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):250–258. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-479>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) – это хроническое прогрессирующее заболевание, которое включает физиологические и анатомические изменения, затрагивающие большие/малые половые губы, преддверие/вход, клитор, влагалище и ткани нижних мочевыводящих путей в результате снижения уровня половых гормонов [1].

Хотя вазомоторные симптомы со временем обычно исчезают, вульвовагинальные симптомы чаще усиливаются и не купируются без лечения. ВВА поражает примерно 50% женщин среднего и старшего возраста [2] и, как сообщается, оказывает пагубное влияние на внешний облик наружных половых органов, межличностные отношения, сексуальное здоровье и общее качество жизни [3]. Женщины зачастую не знают о безопасных и простых подходах в лечении ВВА и, как правило, редко обращаются за медицинской помощью [2].

Половые стероиды являются важными модуляторами развития и поддержания здоровья в целом и половых органов. При их недостатке мочеполовые органы претерпевают изменения. Несмотря на то что низкий уровень эстрогенов после наступления менопаузы приводит к симптомам и признакам ВВА, ряд исследований показывает, что андрогены также важны для физиологии мочеполовой системы женщины [4]. Действительно, недавние исследования показали, что рецепторы к андрогенам уже экспрессируются в структурах, производных из урогенитального синуса, включая влагалище, начиная с первых недель гестации [5].

Клинические проявления ВВА заключаются в снижении тургора и эластичности влагалища, уменьшении размеров малых половых губ, исчезновении складчатости стенок влагалища, эритеме и повышенной рыхлости влагалища с экхимозами и петехиями [6]. Мочевая симптоматика обусловлена общностью эмбриологического происхождения ткани влагалища и уретры/мочевого пузыря, образующих мочеполовой синус [5]. Женщины, страдающие от ВВА, часто сообщают о сухости, уменьшении

смазки, дискомфорте или боли при сексуальной активности, посткоитальном кровотечении, раздражении/жжении/зуде вульвы и/или влагалища и тазовой боли [1].

Терапевтические стратегии первой линии при сексуальной дисфункции, связанной с менопаузой, направлены на устранение модифицируемых факторов риска, но в настоящее время доступно множество вариантов гормонального и негормонального, местного и системного лечения. Лечение следует подбирать индивидуально и своевременно, принимая во внимание тяжесть симптомов, возможные побочные эффекты и личные предпочтения.

Динамическая квадриполярная радиочастота (ДКРЧ) – это неинвазивная процедура, которая используется в различных медицинских и косметических целях, включая лечение снижения тургора кожи, морщин и рубцов. В последние годы ДКРЧ также изучалась в качестве потенциального средства для лечения заболеваний вульвы, таких как вульвовагинальная атрофия (ВВА). В исследовании, опубликованном в журнале женского здоровья в 2017 г., оценивалась эффективность ДКРЧ для лечения ВВА [7]. Исследование показало, что после шести месяцев лечения у женщин наблюдалось значительное улучшение вульвовагинальных симптомов, сексуальной функции и других аспектов качества жизни. Исследователи пришли к выводу, что ДКРЧ является безопасным и эффективным вариантом лечения женщин с ВВА. В другом исследовании оценивалась эффективность ДКРЧ для лечения сухости влагалища и сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе [8]. Было показано, что после трех месяцев лечения у женщин наблюдалось значительное уменьшение сухости влагалища, улучшение сексуальной функции и общего качества жизни. Было подтверждено, что ДКРЧ является безопасным и эффективным методом лечения для женщин в постменопаузе с сухостью влагалища и сексуальной дисфункцией. Лечение ДКРЧ обычно хорошо переносится и не имеет побочных эффектов. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA)

еще не определило безопасность и эффективность использования энергетических устройств, таких как ДКРЧ и лазеры, для терапии симптомов ВВА [9].

ДКРЧ является многообещающим методом лечения заболеваний вульвы, таких как ВВА, и необходимы дальнейшие исследования для определения его безопасности и эффективности в долгосрочной перспективе.

Широкое применение омиксных технологий в настоящее время может способствовать пониманию происходящих процессов на молекулярном уровне. Исследование метаболитов, выделенных из нижних отделов мочеполовой системы женщин в постменопаузе, прошедших лечение ДКРЧ, методом масс-спектрометрии позволит не только определить эффективность и безопасность технологии, но и выявить основные пути патогенеза ВВА, модулируемые данным методом физического воздействия.

Цель исследования – определение особенности липидного профиля влагалищного секрета и его динамические изменения в результате терапии ДКРЧ у пациенток с ВВА в постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проводилось на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с декабря 2019 г. по декабрь 2022 г. Все пациенты дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Группы наблюдения составили пациентки, обратившиеся за терапией ВВА в климактерическом периоде, прошедшие обследование и соответствующие критериям включения/исключения. В исследовании приняли участие 180 женщин. Средний возраст пациентов составил $52 \pm 4,3$ года.

В 1-ю группу вошло 60 женщин. Было проведено 4 сеанса радиочастотного лечения на аппарате EVATM (Novaclinical, Италия) с вагинальной насадкой по технологии DCRF с временем воздействия 15 мин, температура 38–42 °С, частота 1–1,3 МГц с интервалом 14–16 дней.

Во 2-ю группу вошло 58 женщин. Было проведено 4 сеанса радиочастотного воздействия на аппарате EVATM (Novaclinical, Италия) с вагинальной насадкой по технологии DCRF в режиме радиопорации с кремом эстрадиола 0,5 мг – время воздействия 15 мин, температура 38–42 °С, частота 1–1,3 МГц с интервалом 14–16 дней.

В 3-ю группу вошло 62 женщины. Применялся крем эстрадиола по 0,5 мг по схеме: через день в течение 2 нед., затем 2 раза в неделю до 8 нед.

Всем пациенткам были взяты смывы из влагалища как до лечения, так и через один месяц после курса проводимого лечения.

Критерии включения:

- Возраст пациенток 45–65 лет
- Менопауза в течение 12 мес.
- Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- Неудовлетворительное состояние кожи и слизистых оболочек после предшествующих процедур лазерными, импульсными и низкочастотными радиочастотными аппаратами (фиброз, истончение «пергаментной» кожи)
- Системные заболевания соединительной ткани
- Инфекционные заболевания и заболевания кожи и слизистых оболочек в местах предполагаемого лечения
- Онкологические заболевания
- Предраковые заболевания вульвы
- Сахарный диабет в стадии декомпенсации
- Наличие кардиостимулятора
- Прием обезболивающих в день процедуры.

Перед началом терапии всем пациенткам проводился комплекс стандартных обследований, включающий сбор анамнеза, физикальное и лабораторное обследование, УЗИ органов малого таза, мазок на флору половых путей (С, В, У) и мазок на онкоцитологию.

Также всем пациентам, включенным в исследование, были проведены следующие специальные методы обследования в 6 точках (до начала лечения и через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после лечения):

- Оценка pH влагалища
- Расчет индекса вагинального здоровья (VH)
- Определение индекса созревания вагинального эпителия
- Исследование сексуальной функции (опросники и анкеты – индекс женской сексуальной функции (FSFI) и анкета по вульвовагинальным симптомам (VSQ))
- Пробы Вальсальвы и кашель
- Степень пролапса и/или пролапса по POP-Q
- Перинеометрия (тонус мышц тазового дна).

В рамках ответов на анкету FSFI пациентка оценивает качество своей сексуальной жизни за последние 4 нед. Полученный индекс позволяет оценить состояние половой функции в баллах с учетом шести ее основных компонентов: наличия полового влечения, степени чувствительности и возбудимости, а также удовлетворенности сексуальной жизнью, интенсивности смазки, оргазмичность, выраженность коитального/посткоитального дискомфорта и боли. Анкета включает 19 вопросов. Максимальный балл – 63 балла, минимальный – 2 балла. Снижение индекса ниже 26,55 пунктов указывает на признаки сексуальной дисфункции.

Для клинических данных каждой группы параметры после лечения (каждая из 5 временных точек) сравнивались с нулевой временной точкой с использованием парных и непарных тестов Манна – Уитни. Изменение клинических параметров для каждой группы в каждый момент времени относительно нулевой точки проверяли на равенство нулю с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение изменений клинических показателей групп 1 и 2 с контрольной группой в каждый момент времени проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Экстракцию липидов из КВС проводили модифицированным методом Фолча [10]: к 200 мкл КВС добавляли 1000 мкл смеси $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2/1 по объему

и выдерживали в ультразвуковой бане 10 мин. После 10 сек пребывания в Vortex образец помещали в центрифугу на 5 мин при 15000 об/мин. Нижний органический слой (100 мкл) переносили в отдельный флакон. К оставшейся смеси добавляли 500 мкл $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2/1 и центрифугировали в течение 5 мин при 15000 об/мин. Нижний органический слой (100 мкл) переносили в заранее выбранный слой и сушили в токе азота, после чего повторно растворяли в 200 мкл IPA/ACN 1/1 по объему. Химические вещества, участвовавшие в экстракции, были марки LC-MS производства Sigma Aldrich, США.

Липидные экстракты анализировали на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия), соединенном с масс-анализатором Maxis Impact qTOF с источником ионов электрораспылением (ESI) (Bruker Daltonics, Германия). Пробы разделяли методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке Zorbax C18 (150 x 2,1 мм, 5 мкм, Agilent, США) с линейным градиентом от 30 до 90%, элюент В (раствор ацетонитрил/изопропанол/вода, 90/8/2 о/о/о, с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония) в течение 20 мин. В качестве элюента А использовали раствор ацетонитрил/вода (60/40, по объему) с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония. Скорость элюирования составляла 40 мкл/мин, а объем вводимого образца составлял 3 мкл. Масс-спектры получали в режиме положительных и отрицательных ионов в диапазоне m/z 100–1700 при следующих настройках: капиллярное напряжение – 4,1 кВ, давление распыляющего газа – 0,7 бар, скорость потока сушильного газа – 6 л/мин, температура сушильного газа – 200 °C.

Обработку данных проводили с помощью свободно распространяемой программы MzMine 3.1 с идентификацией липидов по базам данных LipidMaps [11]. Сравнение липидных профилей в первой и второй точках проводили на основании теста Манна – Уитни. Сравнительный анализ изменения уровня липидов после лечения в каждой группе проводился на основе теста Манна – Уитни. Предельное значение статистической значимости было принято равным 0,05. Уровни липидов описывались в формате $Me (Q1;Q3)$, где Me – медианное значение, $Q1$ – значение первого квартиля, $Q3$ – значение третьего квартиля. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка R 4.3.1 в среде Rstudio.

Корреляционный анализ изменения уровня липидов между двумя точками и изменения клинических показателей между двумя точками (до лечения и через 1 мес.) проводился в каждой из трех групп отдельно с помощью теста Спирмена. Статистически значимой считали корреляцию с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Целью данной работы являлось определение уровня липидов в отделяемом вагинального секрета. Для этого из каждой группы случайно было выделено по 20 человек, чьи биологические образцы в дальнейшем прошли

масс-спектрометрическое исследование. Клинико-анамнестические данные пациенток, включенных в исследование, представлены в *табл. 1*.

Для оценки значимых изменений клинических симптомов ВВА после проведенного лечения были проанализированы данные анкет опросников, заполненных пациентками через 1, 3, 6, 9, 12 мес. после проведенного лечения. Подробно результаты и табличные данные этого этапа работы были опубликованы нами в 2022 и 2023 гг. [11, 12] а в данном исследовании мы использовали полученные ранее результаты клинических шкал опросников для оценки наличия и силы корреляционной зависимости с компонентами липидома отделяемого влагалища от тех же пациенток в двух точках. Сеансы ДКРЧ хорошо переносились пациентками и были выполнены в полном объеме. Побочных эффектов и/или осложнений во время всех процедур отмечено не было.

В отделяемом вагинального секрета были идентифицированы 69 липидов. Липиды, статистически значимо отличающиеся в 1–3 группах, представлены в *табл. 2, 3, 4* [12].

При анализе полученных данных 1-й группы сильная обратная корреляционная связь была выявлена для Ацетил-L-карнитина и боли, сильная прямая корреляционная связь – для N-гексаноил-гомосеринлактона и lubricации, а слабая – с удовлетворением (*рис. 1*).

● **Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of patients

Группа	Возраст, годы	Индекс массы тела, кг/м ²	Длительность менопаузы (годы)
1-я группа (n = 20)	53,9 (5,1)	23,1 (1,4)	5,3 (3,1)
2-я группа (n = 20)	55,8 (5,5)	22,1 (1,2)	5,7 (3,5)
3-я группа (n = 20)	54,9 (4,8)	22,4 (1,1)	5,2 (3,4)

● **Таблица 2.** Первая группа. Статистически значимо различающиеся липиды между двумя точками

● **Table 2.** Group I. Statistically significantly different lipids between two points

Липид	Точка 1	Точка 2	p
PG(12:0/18:4 (6Z,9Z,12Z,15Z))	4,22E5 (3,76E5; 4,57E5)	4,61E05 (4,06E5; 5,27E5)	0,02
N-гексаноил-гомосеринлактон	9,52E3 (4,98E3; 2,03E4)	9,74E3 (5,16E3; 2,55E4)	0,04

● **Таблица 3.** Вторая группа. Статистически значимо различающиеся липиды между двумя точками

● **Table 3.** Group II. Statistically significantly different lipids between two points

Липид	Точка 1	Точка 2	p
LTV4-диметиламид	1,85E6 (1,26E6; 2,76E6)	1,23E6 (1,17E6; 1,39E6)	0,005
N-гидроксипарахиноламин	1,54E6 (8,72E5; 2,53E6)	9,05E5 (8,55E05; 9,78E05)	0,006

● **Таблица 4.** Третья группа. Статистически значимо различающиеся липиды между двумя точками

● **Table 4.** Group III. Statistically significantly different lipids between two points

Липид	Точка 1	Точка 2	p
DG 18:0/16:0	1,17E5 (1,04E5; 1,24E5)	1,28E5 (1,24E5; 1,36E5)	0,01
PC 12:0/14:1	2,94E7 (2,23E7; 3,42E7)	2,49E7 (1,92E7; 2,85E7)	0,02
PC 12:0/18:2	3,08E3 (1,22E3; 8,89E3)	1,10E4 (5,93E3; 6,91E4)	0,01
8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновая кислота	6,47E3 (1,00E2; 1,02E5)	1,00E2 (1,00E2; 8,84E4)	0,01

Во второй группе сильная прямая корреляционная связь была выявлена для pH и FAHFA 18:0/5-O-18:0, средняя – для LPS O-20:0; сильная обратная корреляционная связь – для pH и N-гидрокси-арахидоноламина, средняя – для PS 14:0/12:0, слабая – для PC 12:0/14:1 и LTB4 диметиламида (рис. 2).

В 3-й группе корреляционная связь была выявлена для индекса вагинального здоровья (ИВЗ), ИЖСФ, оргазма, удовлетворения и боли с рядом соединений, представленных на рис. 3, а именно: средняя прямая корреляционная связь между ИВЗ и DG 18:0/16:0/0:0, оргазма и боли с PC 12:0/18:3; слабая – боли и PC 12:0/18:2; средняя обратная корреляционная связь ИЖСФ, оргазма, удовлетворения и PC 12:0/14:1, PG 12:0/18:4, оргазма, удовлетворения и 8,12-дигидрокси-9-хлор-5Z,10Z,14Z,17Z-эйкозатетраеновой кислоты; слабая обратная корреляционная связь удовлетворения и PG 12:0/18:4 (рис. 3).

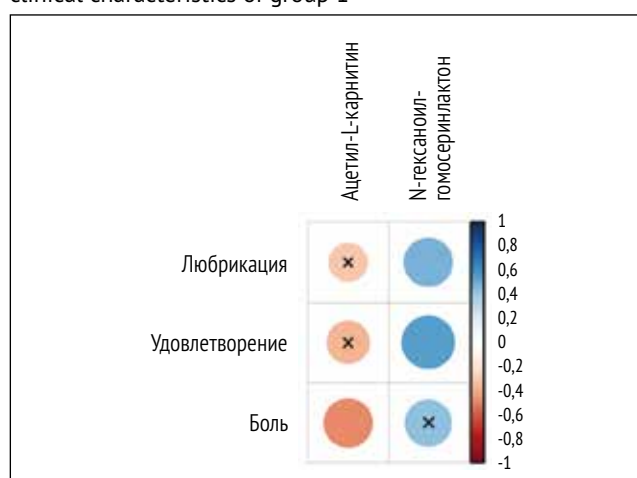
ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных лабораторных данных обращает на себя внимание увеличение во всех трех группах относительной концентрации липидов, являющихся предшественниками арахидоновой кислоты. Появление воспалительного ответа во влагалище после проведенного лечения как местными эстрогенами, так и ДКРЧ несет ключевую роль в восстановлении слизистой и подлежащих тканей от атрофических процессов. При использовании ДКРЧ мы обнаружили схожие процессы, что и при местном воздействии эстрогенов, являющихся вазоактивными гормонами. Воздействие радиочастотной волны, так же как и терапия эстрогенами, затрагивает коллаген, входящий в состав влагалищной стенки и эндотелия сосудов, что способствует улучшению кровоснабжения. При проведении ДКРЧ терапевтический эффект удастся достичь благодаря процессам, основанным на управляемом воспалительном ответе в стенке влагалища. Анализ липидома влагалища в группах, прошедших местную терапию эстрогенами и ДКРЧ, наглядно отображает эти процессы [11].

Нами была обнаружена важная роль 8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновой кислоты в смывах влагалища. Этот эйкозаноид, полученный в результате

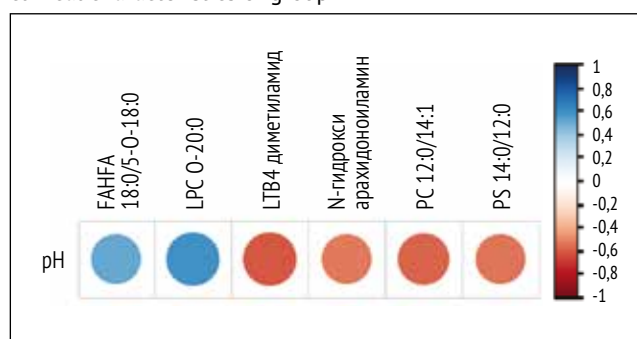
● **Рисунок 1.** Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик 1-й группы

● **Figure 1.** Correlation analysis between the metabolites and clinical characteristics of group 1



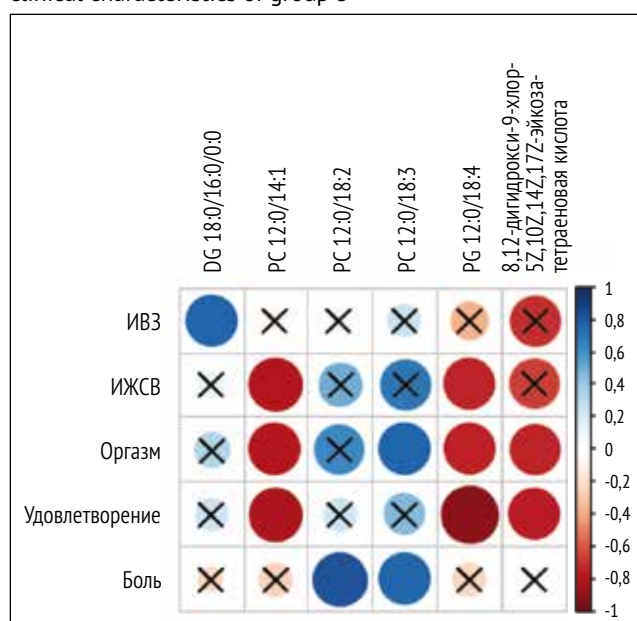
● **Рисунок 2.** Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик 2-й группы

● **Figure 2.** Correlation analysis between the metabolites and clinical characteristics of group 2



● **Рисунок 3.** Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик 3-й группы

● **Figure 3.** Correlation analysis between the metabolites and clinical characteristics of group 3



метаболизма арахидоновой кислоты, может играть роль в регуляции воспаления и иммунных реакций в тканях влагалища. В целом известно, что эйкозаноиды, такие как простагландины и лейкотриены, играют решающую роль в регуляции различных физиологических и патологических процессов в женской репродуктивной системе, включая овуляцию, имплантацию, беременность и роды. Например, простагландины, продуцируемые телом и шейкой матки, участвуют в инициировании и течении родов, а лейкотриены вовлечены в патогенез эндометриоза и других гинекологических заболеваний. В то время как конкретная роль 8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновой кислоты в физиологии и патологии влагалища еще предстоит определить, ее потенциальное участие в регуляции воспаления и иммунных реакций позволяет предположить, что это может быть релевантной молекулой для изучения в контексте вагинального здоровья [13]. Влагалище представляет собой сложный и динамичный орган, который подвергается циклическим изменениям в ответ на гормональные колебания и населен разнообразными микробными сообществами. Состав и активность этой микробиоты могут влиять на здоровье и заболевания влагалища, а дисбактериоз или дисбаланс в этих сообществах связаны с такими состояниями, как бактериальный вагиноз и вагинальные дрожжевые инфекции. Учитывая известную роль арахидоновой кислоты и ее метаболитов в воспалении и иммунной регуляции, возможно, что 8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновая кислота может играть роль в модуляции иммунных реакций или микробных сообществ во влагалище.

Кроме того, еще одно статистически значимое соединение – диметиламид LTB₄ (LTB₄-DM) представляет собой синтетическое производное лейкотриена B₄ (LTB₄), мощного провоспалительного эйкозаноида, который участвует в различных физиологических и патологических процессах, включая иммуномодуляцию, воспаление и инфекцию [14]. LTB₄-DM может оказывать противомикробное и иммуномодулирующее действие на влагалище, что может сделать его перспективным кандидатом для разработки новых методов лечения гинекологических инфекций [15].

Статистически значимое соединение PG 12:0/18:4 относится к простагландину E₁ (PGE₁), который представляет собой эйкозаноид, полученный в результате метаболизма арахидоновой кислоты, и играет критическую роль в регуляции различных физиологических процессов в женских половых путях. В матке PGE₁ участвует в регуляции менструального цикла, имплантации и родах. Во время менструального цикла PGE₁ действует совместно с другими гормонами, чтобы подготовить матку к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Во влагалище PGE₁ участвует в регуляции вагинальной смазки и предотвращении сухости влагалища, которая является распространенным симптомом менопаузы, что и показывают наши данные. Было высказано предположение, что PGE₁ может быть полезным терапевтическим средством для лечения сухости влагалища и других симптомов менопаузы. В целом PGE₁ играет критическую роль в регуляции

различных физиологических процессов в женских половых путях, и его нарушение регуляции связано с различными гинекологическими расстройствами, включая бесплодие, эндометриоз и преждевременные роды [16].

Статистически значимый липид PC 12:0/14:1 относится к классу фосфатидилхолинов, типу фосфолипидов, являющихся основным компонентом клеточных мембран. Фосфатидилхолины присутствуют во всех тканях, включая женские половые пути, и исследования показывают, что они могут играть большую роль в различных процессах, связанных с репродуктивным здоровьем женщин [17].

Таким образом, можно предположить, что стратегии терапии ВВА, включающие как радиочастотное воздействие (ДКРЧ), так и местное гормональное лечение, приводят к воспалительному ответу в тканях мочевого пузыря и, вероятно, способствуют этим увеличению количества фибробластов, росту кровеносных сосудов (неоангиогенез) и жировой ткани, экспрессии коллагена. Можно предположить, что воспалительный компонент является ключевым в достижении эффективности при терапии ВВА. Присутствие воспалительного ответа во всех группах исследования наглядно демонстрирует, что стратегия лечения физическими методами воздействия имеет схожий с местным применением эстрогенов механизм влияния при ВВА и тем самым доказывает эффективность ДКРЧ у данного контингента пациенток. При этом исключается влияние гормональной терапии, включающее риск для группы женщин с онкологической и тромбогенной настроенностью.

Очень важным отличием группы ДКРЧ от группы местного лечения эстрогенами явилось выделение у нее двух специфических липидов: Ацетил-L-карнитина и N-гексаноил-гомосеринлактона.

N-гексаноил-гомосеринлактон (C6-HSL) представляет собой тип молекулы-аутоиндуктора, который играет важную роль в регуляции экспрессии генов у некоторых бактерий, особенно у грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*. Аутоиндукторы – это небольшие сигнальные молекулы, которые вырабатываются и высвобождаются бактериями для связи с другими бактериями в их популяции посредством процесса, называемого чувством кворума [18]. Чувство кворума позволяет бактериям отслеживать плотность своей популяции и координировать свое поведение в ответ на изменения в окружающей среде. Когда концентрация молекул-аутоиндукторов, таких как C6-HSL, достигает определенного порога, это вызывает изменения в экспрессии генов и поведении, которые координируются во всей популяции бактерий.

Исследования показали, что *G. vaginalis* и другие бактерии, связанные с БВ, продуцируют аутоиндукторы, в т. ч. N-ацилгомосеринлактоны, которые могут модулировать экспрессию факторов вирулентности и образование биопленок [19]. Было высказано предположение, что чувство кворума может играть роль в переходе от здорового микробиома влагалища к дисбиотическому, а также в сохранении БВ.

Кроме того, воспаление вагинального эпителия может влиять на чувство кворума в вагинальной микробиоте.

Например, исследование, опубликованное в *Journal of Infectious Diseases*, показало, что вагинальные эпителиальные клетки могут продуцировать сигнальные молекулы, которые могут модулировать чувство кворума у *G. vaginalis*, потенциально влияя на его поведение в вагинальной среде [20]. В целом, хотя роль чувства кворума во влагалище все еще является областью активных исследований, есть основания полагать, что оно может играть роль в патогенезе бактериального вагиноза и регуляции вагинальной микробиоты.

Таким образом, можно предположить, что терапия ДКРЧ путем регуляции местного воспалительного ответа способствует нормализации микробиоты влагалища и может конкурировать по данному терапевтическому эффекту с применением эстрогенов. Прямая корреляционная зависимость таких субъективных характеристик, как lubricация и чувство удовлетворения и метаболита C6-HSL, наглядно отображают нормализацию вагинального биотопа в результате терапии ДКРЧ.

Ацетил-L-карнитин (ALCAR) представляет собой природное производное аминокислоты, которое участвует в энергетическом обмене и транспорте липидов в организме. Он синтезируется в митохондриях, клеточных органеллах, ответственных за выработку энергии, и играет роль в транспорте жирных кислот через митохондриальную мембрану. ALCAR изучали на предмет его потенциальной роли в лечении женской сексуальной дисфункции. Исследование, опубликованное в журнале женского здоровья, показало, что добавки ALCAR улучшают сексуальную функцию, включая возбуждение и lubricацию, у женщин с гипоактивным расстройством полового влечения [21]. Было показано, что ALCAR может усиливать функцию нервов и кровеносных сосудов, участвующих в сексуальной реакции, он может иметь потенциальное терапевтическое применение при лечении вульводиинии, хронического болевого расстройства, поражающего вульву или наружные половые органы у женщин [22].

Интерес представляет результат корреляционного анализа второй группы, включающей как терапевтическое воздействие ДКРЧ, так и местное применение эстрогенов. Данная стратегия лечения отображает совокупность патогенетических механизмов радиоволнового и гормонального воздействия. Сильная обратная корреляционная связь pH и N-гидрокси-арахидоноиламина, средняя – для PS 14:0/12:0, слабая – для PC 12:0/14:1 и LTB4 диметиламида отображают позитивный вклад воспалительного ответа, описанного нами выше. Сильная же прямая корреляционная связь pH и FАНFА 18:0/5-О-18:0 и средняя – для LPC О-20:0 отображают воздействие проводимой комбинированной терапии на микробиом влагалища.

Лизофосфатидилхолин (LPC) представляет собой тип фосфолипидов, который играет решающую роль в различных физиологических и патологических процессах в организме человека. Было показано, что LPC участвует в регуляции воспаления, клеточной пролиферации и апоптоза, помимо других функций. В женской репродуктивной системе LPC был определен как важный игрок

в вагинальном микробиоме, который играет решающую роль в поддержании здоровья влагалища. LPC О-20:0 представляет собой специфическую форму LPC, которая, как было обнаружено, присутствует в значительных количествах в вагинальных выделениях здоровых женщин. Исследования показали, что уровни LPC О-20:0 в вагинальных выделениях значительно выше у женщин со здоровым микробиомом влагалища по сравнению с женщинами с дисбактериозом или другими вагинальными инфекциями. Это говорит о том, что LPC О-20:0 может играть роль в поддержании здорового микробиома влагалища [23].

Вагинальный микробиом состоит из сложного сообщества микроорганизмов, включая бактерии, грибы и вирусы. Эти микроорганизмы играют решающую роль в поддержании здоровья влагалища, регулируя pH, предотвращая колонизацию патогенными организмами и модулируя иммунный ответ. Нарушения вагинального микробиома, например, вызванные приемом антибиотиков или гормональными изменениями, могут привести к чрезмерному росту патогенных бактерий и повышенному риску вагинальных инфекций и других проблем с репродуктивным здоровьем [24]. Наличие корреляционной связи LPC О-20:0 с pH в нашем исследовании подтверждает значимость лизофосфатидилхолинов в вагинальном микробиоме и его зависимость от воздействия ДКРЧ.

Эфиры жирных кислот и гидроксигирных кислот (FАНFА) представляют собой недавно открытый класс липидов, которые, как было показано, играют важную роль в метаболизме и воспалении. Среди различных типов FАНFА, FАНFА 18:0/5-О-18:0 является уникальным липидом, который, как было установлено, играет решающую роль в репродуктивном здоровье женщин. FАНFА 18:0/5-О-18:0 вырабатывается жировой тканью и играет роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, а также чувствительности к инсулину. Недавние исследования также показали, что FАНFА 18:0/5-О-18:0 может играть роль в регулировании женской репродуктивной функции, включая функцию яичников, фертильность и исходы беременности. FАНFА 18:0/5-О-18:0 присутствует во влагалище и может играть роль в регуляции вагинального микробиома [25].

Таким образом, липидом группы комбинированного лечения (ДКРЧ и эстрогены) отображает те же процессы, которые описаны отдельно в группах изолированного радиоволнового лечения ДКРЧ и местной монотерапии эстрогенами, а именно увеличение воспалительного компонента, необходимого для достижения целей лечения ВВА и стабилизации микробиома влагалища.

Опираясь на полученные данные, можно предполагать, что ДКРЧ, помимо терапевтических эффектов, опосредованных реализацией местного воспаления, оказывает влияние и на микробиом влагалища. Данное наблюдение доказывает, что эффективность лечения ДКРЧ может быть сопоставима с применением эстрогенов, но исключает побочное воздействие последних.

Современный подход к анализу полученных данных, основанный на классическом клиническом наблюдении

и омиксных технологиях, позволил достичь поставленной цели исследования и наглядно показать высокую эффективность ДКРЧ на фоне отсутствия каких-либо побочных эффектов и выявить основные патогенетические звенья при радиоволновом воздействии на биотоп влагалища в постменопаузе.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование было направлено на изучение метаболитов методом масс-спектрометрии, выделенных из нижних отделов мочепополовой системы женщин в постменопаузе, прошедших лечение ДКРЧ. Данный подход позволил нам не только определить эффективность и безопасность технологии, но и выявить основные пути патогенеза ВВА, модулируемые данным методом физического воздействия.

Анализ полученных данных, сочетающий классическое клиническое наблюдение и омиксные технологии, позволил достичь поставленной цели исследования и наглядно показал высокую эффективность ДКРЧ на фоне отсутствия каких-либо побочных эффектов и выявил основные патогенетические звенья при радиоволновом воздействии на биотоп влагалища в постменопаузе.

При терапии ВВА путем радиочастотного воздействия (ДКРЧ) и местного гормонального лечения происходит запуск воспалительного каскада в тканях

мочевыделительных путей что, вероятно, приводит к увеличению количества фибробластов, росту кровеносных сосудов (неоангиогенез) и жировой ткани, экспрессии коллагена. Воспалительный компонент с большой вероятностью является ключевым в достижении эффективности при терапии ВВА. Применение стратегии лечения физическими методами воздействия имеет схожий с местным применением эстрогенов механизм влияния при ВВА. При этом исключаются возможные осложнения от гормональной терапии, включающие риск для группы женщин с онкологической и тромбогенной настроженностью. Также радиоволновая терапия ДКРЧ посредством регуляции местного воспалительного ответа приводит к нормализации микробиоты влагалища и может конкурировать по данному терапевтическому эффекту с применением эстрогенов.

Современный подход к анализу полученных данных, основанный на классическом клиническом наблюдении и омиксных технологиях, позволил достичь поставленной цели исследования и наглядно показать высокую эффективность ДКРЧ на фоне отсутствия каких-либо побочных эффектов и выявить основные патогенетические звенья при радиоволновом воздействии на биотоп влагалища в постменопаузе.

Поступила / Received 10.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.11.2023
Принята в печать / Accepted 21.11.2023



Список литературы / References

- Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric*. 2014;17(5):557–563. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.946279>.
- Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–522. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>.
- Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36–44. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.647840>.
- Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, Goldstein I, Kim NN. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):558–571. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.005>.
- Cunha GR, Kurita T, Cao M, Shen J, Robboy S, Baskin L. Molecular mechanisms of development of the human fetal female reproductive tract. *Differentiation*. 2017;97:54–72. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2017.07.003>.
- DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, Bushmakina AG, Kumar M, Bobula J. The Association between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *J Women's Heal*. 2015;24(9):713–722. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5177>.
- Vicariotto F, Seta FDE, Faoro V, Raichi M. Dynamic quadripolar radiofrequency treatment of vaginal laxity/menopausal vulvo-vaginal atrophy: 12-month efficacy and safety. *Minerva Ginecol*. 2017;69(4):342–349. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04072-2>.
- Maia RR, Sarmento AC, Silva RMVD, Carreiro EM, Farias SLQ, Soares CD et al. Comparative effects of fractional radiofrequency and microneedling on the genitalia of postmenopausal women: Histological and clinical changes. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100117. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100117>.
- ACOG Committee Opinion No. 378: Vaginal "rejuvenation" and cosmetic vaginal procedures. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):737–738. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000263927.82639.9b>.
- Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*. 1957;226(1):497–509. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)64849-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)64849-5).
- Казакова СН, Аполихина ИА, Чаговец ВВ, Франкевич ВЕ, Тетерина ТА, Токарева АО. Липидомный анализ цервикального жидкости у пациенток с вульвовагинальной атрофией при воздействии динамической квадриполярной радиочастоты. *Акушерство и гинекология*. 2022;(12):132–139. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.251>.
- Казакова СН, Аполихина ИА, Чаговец ВВ, Франкевич ВЕ, Тетерина ТА, Токарева АО. Lipidome analysis of cervicovaginal fluid in patients with vulvovaginal atrophy under exposure to dynamic quadripolar radiofrequency. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(12):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.251>.
- Казакова СН, Аполихина ИА, Тетерина ТА, Макарова ЛН. Клиническая эффективность применения динамической квадриполярной радиочастотной терапии у женщин с вульвовагинальной атрофией в постменопаузе. *Фарматека*. 2023;30(4-5):43–54. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.43-54>.
- Казакова СН, Аполихина ИА, Тетерина ТА, Макарова ЛН. Clinical effectiveness of dynamic quadripolar radiofrequency therapy in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *Farmateka*. 2023;30(4-5):43–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.43-54>.
- Powell WS, Rokach J. Biochemistry, biology and chemistry of the 5-lipoxygenase product 5-oxo-EET. *Prog Lipid Res*. 2005;44(2-3):154–183. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2005.04.002>.
- Crooks SW, Stockley RA. Leukotriene B4. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998;30:173–178. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(97\)00123-4](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(97)00123-4).
- Borgdorff H, van der Veer C, van Houdt R, Alberts CJ, de Vries HJ, Bruisten SM et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS ONE*. 2017;12(7):1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181135>.
- Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *J Biol Chem*. 2007;282(16):11613–11617. <https://doi.org/10.1074/jbc.R600038200>.
- Vance DE, Vance JE. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. Amsterdam: Elsevier Science; 2008.
- Schauder S, Shokat K, Surette MG, Bassler BL. The LuxS family of bacterial auto-inducers: Biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule. *Mol Microbiol*. 2001;41(2):463–476. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02532.x>.
- Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial quorum sensing: Its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11):a012427. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012427>.
- Donabedian H. Quorum sensing and its relevance to infectious diseases. *J Infect*. 2003;46(4):207–214. <https://doi.org/10.1053/jinf.2002.1120>.
- Steiner AZ, Long DL, Tanner C, Herring AH. Effect of vaginal lubricants on natural fertility. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):44–51. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825b87ae>.

22. Dehpahni MF, Chehri K, Azadbakht M. Therapeutic effects of silver nanoparticle and L-carnitine on aerobic vaginitis in mice: an experimental study. *BiolImpacts*. 2022;12(1):33–42. <https://doi.org/10.34172/bi.2021.22037>.
23. Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial Vaginosis and the Cervicovaginal Immune Response. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(6):555–563. <https://doi.org/10.1111/aji.12264>.
24. Mirmonsef P, Gilbert D, Zariffard MR, Hamaker BR, Kaur A, Landay AL et al. The Effects of Commensal Bacteria on Innate Immune Responses in the Female Genital Tract. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(3):190–195. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00943.x>.
25. Amabebe E, Anumba DOC. The vaginal microenvironment: The physiologic role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – С.Н. Казакова, И.А. Аполихина

Написание текста – С.Н. Казакова, А.О. Токарева, А.В. Новоселова

Сбор и обработка материала – С.Н. Казакова, А.О. Токарева, А.В. Новоселова

Статистическая обработка – А.О. Токарева, А.В. Новоселова, В.В. Чаговец, В.Е. Франкевич

Редактирование – И.А. Аполихина

Contribution of the authors:

Study concept and design – Svetlana N. Kazakova, Inna A. Apolikhina

Text development – Svetlana N. Kazakova, Alisa O. Tokareva, Anastasia V. Novoselova,

Collection and processing of material – Svetlana N. Kazakova, Alisa O. Tokareva, Anastasia V. Novoselova

Statistical processing – Alisa O. Tokareva, Anastasia V. Novoselova, Vitaliy V. Chagovets, Vladimir E. Frankevich

Editing – Inna A. Apolikhina

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Казакова Светлана Николаевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-1273-213X>; s-juice@mail.ru

Токарева Алиса Олеговна, к.ф.-м.н., специалист лаборатории метаболомики и биоинформатики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5918-9045>; alisa.tokareva@phystech.edu

Новоселова Анастасия Викторовна, научный сотрудник лаборатории метаболомики и биоинформатики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4023-5256>; aequus@ro.ru

Чаговец Виталий Викторович, к.ф.-м.н., заведующий лабораторией метаболомики и биоинформатики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-5120-376X>; v_chagovets@oparina4.ru

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>; i_apolikhina@oparina4.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич, д.ф.-м.н., заместитель директора по науке, заведующий отделом системной биологии в репродукции Института трансляционной медицины, Национальный исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>; v_frankevich@oparina4.ru

Information about the authors:

Svetlana N. Kazakova, Postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1273-213X>; s-juice@mail.ru

Alisa O. Tokareva, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Specialist of the Laboratory of Metabolomics and Bioinformatics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5918-9045>; alisa.tokareva@phystech.edu

Anastasia V. Novoselova, Researcher at the Laboratory of Metabolomics and Bioinformatics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4023-5256>; aequus@ro.ru

Vitaliy V. Chagovets, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Head of the Laboratory of Metabolomics and Bioinformatics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5120-376X>; v_chagovets@oparina4.ru

Inna A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology at the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>; i_apolikhina@oparina4.ru

Vladimir E. Frankevich, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Deputy Director of Science, Head of the Department of Systems Biology in Reproduction at the Institute of Translational Medicine, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>; v_frankevich@oparina4.ru