

УДК: 618.39:618.145-07

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ГРАВИДАРНУЮ ТРАНСФОРМАЦИЮ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА

© Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль, М. А. Петросян, В. О. Полякова, И. М. Кветной

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург

■ Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования гравидарного эндометрия при неразвивающейся беременности I триместра показали, что на фоне приема микронизированного прогестерона достоверно чаще встречается неполноценная гравидарная трансформация эндометрия и слабое формирование клубков спиральных артерий по сравнению с приемом дидрогестерона. При этом неравномерное распределение и повышение экспрессии рецепторов эстрогена в железах и стромах гравидарного эндометрия является показателем патологии первой фазы менструального цикла.

■ **Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность; гистологическое и иммуногистохимическое исследование; экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона; микронизированный прогестерон; дидрогестерон.

COMPARATIVE EVALUATION PROGESTIN PREPARATIONS OF THE EFFECT GRAVIDITAS TRANSFORMATION OF ENDOMETRIAL UNDEVELOPING PREGNANCY OF THE I TRIMESTER

© G. Kh. Tolibova, T. G. Tral, M. A. Petrosyan, V. O. Polyakova, I. M. Kvetnoy

¹D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia

■ The results of histological and immunohistochemical studies of the endometrium graviditas during non-developing pregnancy of the first trimester showed that the defective decidualization of the endometrium and poorly formed tangles of the spiral arteries are significantly more common in case of treatment with micronized progesterone than in case of treatment with dydrogesterone. The irregular distribution and increased expression of estrogen receptors in the glands and stroma of the endometrium are indicators of pathology of the first phase of the menstrual cycle.

■ **Key words:** undevolving pregnancy; histological and immunohistochemical studies; estrogen and progesterone receptors; micronized progesterone; dydrogesterone.

Введение

Репродуктивные потери I триместра беременности в виде самопроизвольного выкидыша или неразвивающейся беременности (НБ) остаются одной из актуальных проблем современного акушерства. Поликаузальность данной проблемы не вызывает сомнений, так как хромосомные, эндокринные, иммунологические и инфекционные факторы, а также их сочетание между собой в этиологии неразвивающейся беременности были подтверждены многочисленными исследованиями [2, 3, 4, 7].

Следует отметить, что эндокринная патология является второй по значимости среди этиологических факторов невынашивания беременности и привлекает особое внимание исследователей в связи с частым сочетанием морфологической незрелости эндометрия при нормальном содержании стероидных гормонов в крови [5, 9, 10, 13, 14, 15].

По мнению Сидельниковой В. М., 2007, причина хромосомной патологии эмбриона может быть также связана с гормональной недостаточ-

ностью половых гонад, которая ведет к патологии созревания фолликулов и сперматозоидов с нарушением процессов мейоза и митоза.

В последние годы довольно широко с целью предгравидарной подготовки эндометрия, а также поддержания беременности применяются препараты гестагенного ряда — микронизированный прогестерон, дидрогестерон и инъекционные формы прогестерона. Однако в литературе практически отсутствуют работы, посвященные гистологическим и иммуногистохимическим исследованиям гравидарного эндометрия на фоне приема препаратов, назначаемых при недостаточности эндогенного прогестерона.

Особую озабоченность вызывает широкое применение микронизированного прогестерона в необоснованно увеличенных дозах и продолжительности приема до 36 недель беременности, несмотря на то что безопасность такого применения прогестерона для плода до сих пор не доказана.

Результаты проведенного нами ранее сравнительного экспериментального исследования гестагенной активности микронизированного

прогестерона и дидрогестерона на модели животных в тесте Clauberg-McPhail показали способность обоих препаратов вызывать секреторную трансформацию эндометрия, однако фармакологическая эффективность дидрогестерона на процесс децидуализации эндометрия была выше [1]. Этим объясняется использование дидрогестерона в существенно более низких дозах по сравнению с микронизированным прогестероном при недостаточной функции желтого тела.

Проведенный нами анализ клинических данных показал, что гормональная терапия угрозы прерывания беременности аналогами прогестерона часто не дает ожидаемого результата. Причиной этого, возможно, является чрезмерная гормональная нагрузка в виде политерапии, и даже тритерапии препаратами одного и того же ряда, приводящая к рецепторному дисбалансу эндометрия и неадекватному ответу ткани.

Исходя из вышеизложенного целью нашего исследования явилась сравнительная оценка влияния микронизированного прогестерона и дидрогестерона на гравидарную трансформацию эндометрия при неразвивающейся беременности I триместра.

Материал и методы

Материалом для исследования послужил абортивный материал 90 случаев при неразвивающейся беременности, поступивший в отдел патоморфологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта».

Критерием включения в группы исследования явился эмбриогистологический срок 6–8 недель у пациенток в возрасте от 18 до 35 лет, с неразвивающейся беременностью, полученной путем маточного кюретажа.

Критериями исключения из исследования явились женщины старше 36 лет с диагностированным сахарным диабетом, антифосфолипидным синдромом, неразвивающаяся беременность с гистологическими признаками инфекционного поражения гравидарного эндометрия, а также абортивный материал после ВРТ и самопроизвольного выкидыша.

Согласно установленным критериям отбора были выделены три равные группы исследования. В первую группу вошло 30 образцов абортивного материала, полученного от пациенток, которые принимали микронизированный прогестерон, во вторую группу — столько же образцов от пациенток, принимавших дидрогестерон. В третью группу вошел абортивный материал, полученный от женщин, не принимавших гормональные препараты для сохранения беременности.

Гистологический метод исследования гравидарного эндометрия проводился по стандартной

методике. После взятия материал фиксировался в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов. В последующем образцы обезжировали в спиртах возрастающей концентрации (70–95%), затем помещали в ксилол и заливали в парафин с помощью автоматической станции Leica TP1020. Для гистологического исследования готовили парафиновые срезы толщиной 3–7 мкм. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. При гистологическом исследовании по наличию ворсин хориона, элементов плодного пузыря и трофобласта определялась маточная беременность.

При световой микроскопии оценивалась полноценность гравидарной трансформации эндометрия и желез компактного и спонгиозного слоев в соответствии со сроком гестации, а также так называемые признаки «обратного развития» гравидарного эндометрия. Кроме того, определялась степень трофобластической инвазии в зоне плацентарного ложа с дополнительной оценкой гравидарной трансформации эндометрия и развития клубков спиральных артерий с наличием фибриноидного некроза сосудистой стенки.

Иммуногистохимический метод исследования гравидарного эндометрия

Для количественной и качественной оценки содержания рецепторов к эстрогену и прогестерону в исследуемом материале использовали антитела к рецепторам эстроген α (альфа) [клон 1D5] в стандартном разведении 1:50 и рецепторам прогестерона [клон PgR 636] в стандартном разведении 1:50 производства (Dako) Cytomation. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах. Срезы ткани толщиной 5 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). В качестве системы визуализации использовали набор Dako Cytomation LSAB2 System-HRP (Dako). В качестве позитивного контроля для рецепторов эстрогена и прогестерона использовался эндометрий. Негативный контроль выполнен с применением блокирующей сыворотки (DAKO LSAB 2 kit).

Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере pH 7,6. Методика для визуализации иммуногистохимической реакции выполнялась по следующей схеме [8].

Количественная оценка результатов исследования

Микропрепараты исследовали под микроскопом Nikon с настройкой освещения по Келлеру

при увеличении $\times 40$ и $\times 100$. Количество рецепторов эстрогена и прогестерона определяли в железах и стромальном компоненте эндометрия методом Histochemical Score (в модификации McCartney, 1986) с контролем системой компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия).

Результаты исследования

Анализ анамнестических данных в нашем исследовании показал, что средний возраст обследованных пациенток в первой группе составил $27,7 \pm 0,6$ лет, во второй группе $28,8 \pm 0,7$ лет, в третьей группе — $28,8 \pm 0,5$ лет. В первой группе количество первобеременных пациенток было 43,3% (13) и повторнобеременных 56,7% (17). Во второй группе — первобеременных и повторнобеременных 60,0 и 40,0% соответственно. В третьей группе число первобеременных несколько превышало число повторнобеременных пациенток и составило — 56,7 и 43,3% соответственно.

Одним из критериев гистологической оценки abortивного материала явилось определение полноценности гравидарной трансформации эндометрия, которая характеризовалась наличием плотно лежащих, образующих единый пласт, крупных децидуальных клеток эпителиоидного типа с четкими границами, наличием округлого или овального ядра с мелкозернистым хроматином, а также тонким ободком цитоплазмы. В то же время при неполноценной гравидарной трансформации эндометрия был представлен децидуальными клетками незрелого (промежуточного) типа, имеющими небольшие размеры, овальную форму с гиперхромным ядром без дифференцировки хроматина, разрозненно располагавшимися в строме.

Оценка полноценности гравидарных превращений эндометрия была проведена с учетом наличия хромосомных аномалий в исследуемом материале (по 10 случаев в каждой группе). Наши данные показали, что независимо от установленного при цитогенетическом исследовании кариотипа, он не оказывает влияния на гравидарную трансформацию эндометрия. В связи с полученными результатами все 30 образцов abortивного материала были объединены в общие группы для исследования.

Результаты гистологического исследования гравидарного эндометрия представлены на рисунке 1.

Как видно из рисунка, полноценная гравидарная трансформация эндометрия на фоне приема дидрогестерона встречалась в 1,4 раза чаще, чем на фоне приема микронизированного прогестерона, и несколько чаще чем в группе без гормональной поддержки беременности. Вместе с тем, неполноценная трансформация гравидарного эндометрия на фоне приема микронизированного прогестерона встречалась в 2,4 раза чаще по сравнению с дидрогестероном и более чем в 1,5 раза чаще по сравнению с группой, пациентки которой не принимали гестагенных препаратов.

Для реализации гормонального эффекта в эндометрии и прогрессирования беременности крайне необходима хорошо сформированная сосудистая сеть, развитие которой происходит в пролиферативную фазу цикла под влиянием эстрогена, а перестройка осуществляется под влиянием прогестерона в лютеиновую фазу цикла. Прогестерон способствует выживанию эндотелия вновь образованного сосудистого русла и обеспечивает процессы вазодилатации и вазоконстрикции совместно с эндотелиальным сосудистым фактором роста (VEGF). Помимо этого, прогестерон является ре-



Рис. 1. Оценка гравидарной трансформации эндометрия в исследуемых группах

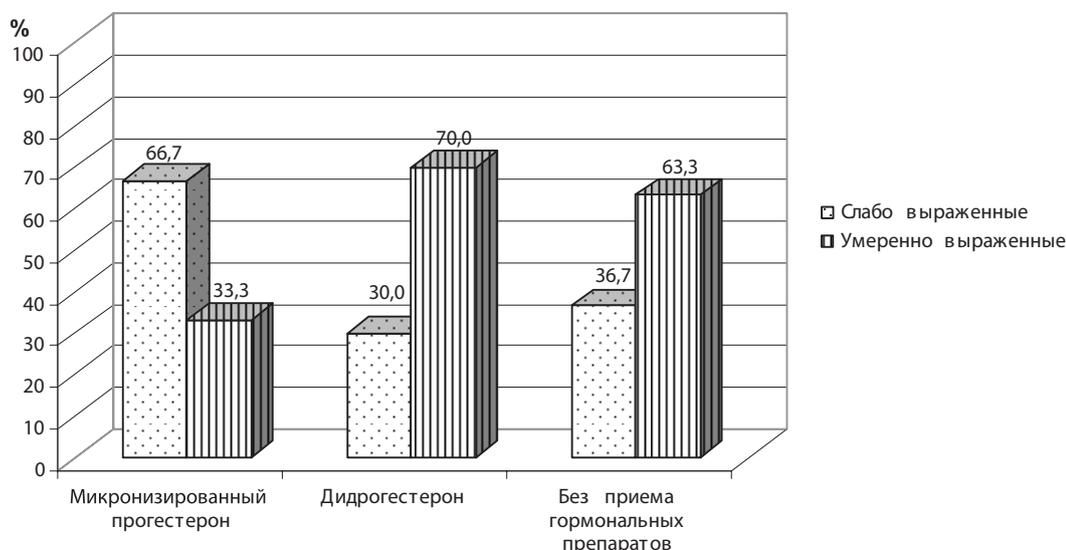


Рис. 2. Оценка формирования спиральных артерий в гравидарном эндометрии исследуемых групп

гулятором ангиогенеза и обладает блокирующим влиянием, предупреждая патологическое разрастание сосудистой сети [6].

Нами было проанализировано формирование спиральных артерий на фоне приема гестагенных препаратов. Результаты гистологического исследования спиральных артерий представлены на рисунке 2.

Как видно из рисунка, слабо сформированные клубки спиральных артерий встречались достоверно чаще на фоне приема микронизированного прогестерона по сравнению с дидрогестероном и несколько чаще при сопоставлении с третьей группой без применения гормональных препаратов. При этом умеренно выраженные клубки спиральных артерий в большей степени выявлялись при использовании дидрогестерона (в 2,1 раза) по сравнению с микронизированным прогестероном и не имели достоверных отличий при сопоставлении с группой сравнения.

Таким образом, результаты гистологического исследования abortивного материала при НБ I триместра показали, что на фоне применения микронизированного прогестерона для сохранения беременности достоверно чаще преобладает неполноценная гравидарная трансформация эндометрия и слабо сформированные клубки спиральных артерий. Однако прерывание беременности раннего срока происходит не только при незавершенной децидуализации стромального компонента эндометрия, но и в условиях его полноценных превращений вне зависимости от приема гормональных препаратов для сохранения беременности [11].

Несомненно, гистологическое исследование в акушерско-гинекологической практике имеет важное значение для диагностики состоя-

ния эндометрия в разные фазы менструального цикла, однако прогрессивное развитие медицины, нацеленное на реализацию репродуктивной функции у бесплодных пар, заставляет искать дополнительные пути диагностики эндометриальной дисфункции на молекулярном уровне. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в настоящее время является тем самым методом, который позволяет дать более углубленный ответ о состоянии рецепторного статуса эндометрия, а также наличия в нем воспалительных изменений.

Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов эстрогена в структурах эндометрия показали, что в первой и второй группах в 16,7% (5) случаев отмечалось неравномерное распределение и повышение экспрессии рецепторов эстрогена как в железах, так и в стромальном компоненте по шкале H-Score — 180-0 и 120-0 соответственно. В третьей группе без приема гестагенных препаратов подобная картина отмечалась в 13,3% (4) случаев. При оценке экспрессии рецепторов прогестерона в строме эндометрия во всех исследуемых группах (14 случаев) отмечалось неравномерное распределение и снижение экспрессии рецепторов прогестерона ниже 180-0 баллов по H-Score. При проведении статистического исследования перечисленные выше случаи были исключены из последующего анализа результатов. В таблице 1 представлена экспрессия рецепторов эстрогена в исследованных группах.

Как видно из таблицы 1, во всех исследуемых группах экспрессия рецепторов эстрогена в строме гравидарного эндометрия статистически значимо не отличалась. Однако в железах эндометрия экспрессия рецепторов эстрогена в группе

Таблица 1

Экспрессия рецепторов эстрогена в железах и строме гравидарного эндометрия

Группы	В железах гравидарного эндометрия	В строме гравидарного эндометрия
I группа (n=25) Микронизированный прогестерон	15,8±1,6	32,3±4,9
II группа (n=25) Дидрогестерон	19,0±2,7	31,3±6,1
III группа (n=26) Без приема гормональных препаратов	23,4±3,1*	28,8±6,8

* — $p < 0,05$ при сравнении с I группой

без приема гормональных препаратов была достоверно выше по сравнению с микронизированным прогестероном и не имела достоверных отличий при сопоставлении между первой и второй группами.

Многочисленные исследования показали, что достаточный уровень эстрогена в крови женщины и наличие рецепторов эстрогена в эндометрии имеют решающее значение для реализации предгравидарных структурных перестроек эндометрия. Известно, что недостаточный уровень содержания в крови эстрадиола в первой фазе менструального цикла часто обуславливает прогестероновую недостаточность во второй фазе цикла [10, 12].

При оценке экспрессии рецепторов прогестерона были получены данные о том, что экспрессия рецепторов прогестерона в железах эндометрия присутствовала во всех исследуемых группах лишь в единичных случаях. На рисунке 3 представлена экспрессия рецепторов прогестерона в стромальном компоненте эндометрия.

Как видно из рисунка, на фоне приема микронизированного прогестерона отмечалось достоверное снижение экспрессии рецепторов про-

гестерона в строме эндометрия по сравнению с приемом дидрогестерона ($p < 0,05$). В третьей группе без приема гормональных препаратов экспрессия рецепторов была достоверно выше при сравнении с другими группами.

Выводы

Проведенное комплексное гистологическое и иммуногистохимическое исследование структур гравидарного эндометрия при неразвивающейся беременности I триместра показало, что применение наиболее часто используемых для сохранения беременности гестагенных препаратов (микронизированного прогестерона и дидрогестерона) оказывает влияние на процессы гравидарной трансформации и развитие структур эндометрия, но имеет свои особенности. Применение дидрогестерона в терапии сохранения беременности оказывало более выраженное влияние на процессы децидуализации эндометрия и формирования сосудистой сети по сравнению с применением микронизированного прогестерона. Однако следует отметить, что в абортивном материале, полученном от пациенток без дополнительного гормонального фона, показатели гравидарной

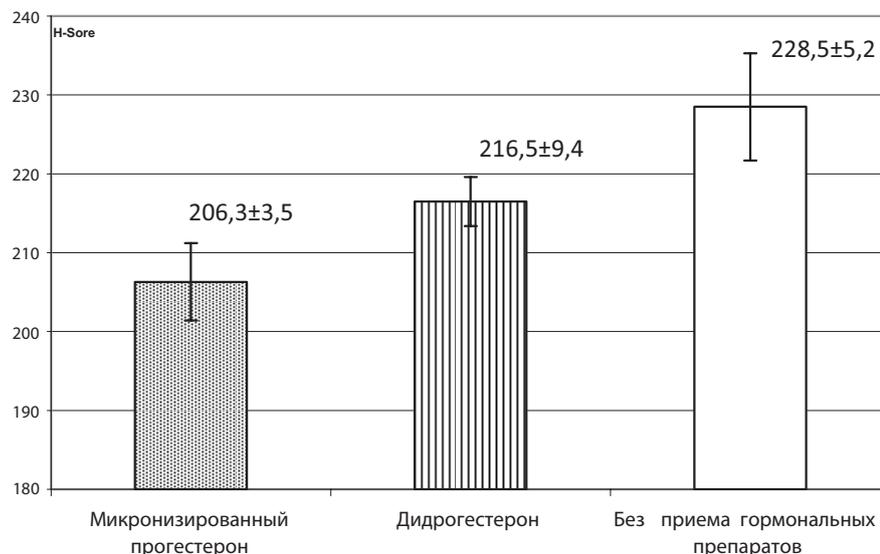


Рис. 3. Экспрессия рецепторов прогестерона в стромальном компоненте эндометрия

трансформации эндометрия были лучше, чем на фоне гормональной терапии, а экспрессия рецепторов прогестерона в строме гравидарного эндометрия была достоверно выше по сравнению с группами, где применялась гормональная коррекция беременности.

Статья представлена И. Ю. Коганом,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Айламазян Э. К., Толибова Г. Х., Петросян М. А., Траль Т. Г., Сердюков С. В. Эндометрий: от ядерных рецепторов до тест-модели новых лекарств. Молекулярная медицина. 2014; 5: 15–8.
2. Баранов В. С., Кузнецова Т. В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб.: Изд-во Н-Л. 2007; 640.
3. Владимирова Н. Ю., Когут Е. П., Наговицына Е. Б. Роль генитальной вирусной инфекции в привычном невынашивании беременности. Акушерство и гинекология. 1997; 6: 23–25.
4. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г., Тарасов В. Н. Патогенетические основы гормональной гипотрофии эндометрия при ранних самопроизвольных выкидышах. Арх. патологии. 2002; 64 (5): 28–31.
5. Милованов А. П., Болтовская М. Н., Фокина Т. В., Старосветская Н. А., Назимова С. В. Неразвивающаяся беременность: гистологические и иммуногистохимические маркеры эндокринных нарушений в соскобах эндометрия. Арх. патологии. 2008; 6: 22–25.
6. Орлов А. В., Крукиер И. И., Друккер Н. А., Каушанская Л. В. Роль факторов роста в патогенезе неразвивающейся беременности. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005; 3: 7–9.
7. Павлов О. В., Сельков С. А. Иммунология репродукции: старые догмы и представления. Журн. акушерства и женских болезней. 2004; 53 (1): 89–97.
8. Петров С. В., Райхлин Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 3-е изд. Казань: Титул; 2004.
9. Побединский Н. М., Балтуцкая О. И., Омеляненко А. И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия. Акушерство и гинекология. 2000; 3: 5–8.
10. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему. Акуш. и гин. 2007; 5: 24–7.
11. Траль Т. Г., Толибова Г. Х. Морфологические и иммуногистохимические особенности неразвивающейся беременности I триместра. Журн. акушерства и женских болезней. 2014; 63 (4): 60–8.
12. Albrecht E. D., Pepe G. J. Steroid hormone regulation of angiogenesis in the primate endometrium. Front. Biosci. 2003; N 8: 416–429
13. Mertens H. J., Heineman M. J., Theunissen P. H., de Jong F. H., Evers J. L. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001; 98 (1): 58–65.
14. Salazar E. L., Calzada L. The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion; Gynecol. Endocrinol. 2007; 23 (4): 222–5.
15. Walch K. T., Huber J. C. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008; 22 (2): 375–89.

References

1. Aylamazyan E. K., Tolibova G. Kh., Petrosyan M. A., Tral' T. G., Serdyukov S. V. Endometriy: ot yadernykh retseptorov do test-modeli novykh lekarstv [Endometrium from nuclear receptors to test models of new drugs]. Molekulyarnaya meditsina. 2014; 5: 15–18. (in Russian).
2. Baranov V. S., Kuznetsova T. V. Tsitogenetika embrional'nogo razvitiya cheloveka: Nauchno-prakticheskie aspekty [Cytogenetics of human embryonic development: Research and Practical Aspects]. SPb.: Izd-vo N-L. 2007, 640. (in Russian).
3. Vladimirova N. Y., Kogut E. P., Nagovitsyna E. B. Rol' genital'noy virusnoy infektsii v privychnom n evynashivanii beremennosti [The role of viral infection in the genital habitual miscarriage]. Akusherstvo i ginekologiya. 1997; 6: 23–25. (in Russian).
4. Glukhovets B. I., Glukhovets N. G., Tarasov V. N. Patogeneticheskie osnovy gormonal'noy gipotrofii endometriya pri rannikh samoproizvol'nykh vykidyshakh [Pathogenetic bases hormonal malnutrition endometrium in early spontaneous abortions]. Arkh. patologii. 2002; 64 (5): 28–31. (in Russian).
5. Milovanov A. P., Boltovskaya M. N., Fokina T. V., Starosvetkaya N. A., Nazimova S. V. Nerazvivayushchayasya beremennost': gistologicheskie i immunogistokhimicheskie markery endokrinnykh narusheniy v soskobakh endometriya [Developing pregnancy: histological and immunohistochemical markers of endocrine disorders in endometrial scrapings]. Arkh. patologii. 2008; 6: 22–25. (in Russian).
6. Orlov A. V., Krukier I. I., Drukker N. A., Kaushanskaya L. V. Rol' faktorov rosta v patogeneze nerazvivayushcheyasya beremennosti [The role of growth factors in the pathogenesis of developing pregnancy]. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2005; 3: 7–9. (in Russian).
7. Pavlov O. V., Sel'kov S. A. Immunologiya reproduksii: starye dogmy i predstavleniya [Immunology of reproduction: the old dogmas and presentation]. Zhurn. akusherstva i zhenskikh bolezney. 2004; 53 (1): 89–97. (in Russian).
8. Petrov S. V., Raykhlin N. T. Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoy diagnostike opukholey cheloveka [Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors]. 3-e izd. Kazan': Titul; 2004. (in Russian).
9. Pobedinskiy N. M., Baltutskaya O. I., Omel'yanenko A. I. Steroidnye retseptory normal'nogo endometriya [Normal endometrial steroid receptors]. Akusherstvo i ginekologiya. 2000; 3: 5–8. (in Russian).
10. Sidel'nikova V. M. Nevynashivanie beremennosti sovremenny vzglyad na problem [Miscarriage modern approach to the problem]. Akush. i gin. 2007; 5: 24–7. (in Russian).

11. Tral' T.G., Tolibova G.Kh. Morfologicheskie i immunogistokhimicheskie osobennosti nerazvivayushcheysya beremennosti I trimestra [Morphological and immunohistochemical features of developing pregnancy I trimester]. Zhurn. akusherstva i zhenskikh bolezney. 2014; 63 (4): 60–8. (in Russian).
12. Albrecht E.D., Pepe G.J. Steroid hormone regulation of angiogenesis in the primate endometrium. Front. Biosci. 2003; 8: 416–29.
13. Mertens H.J., Heineman M.J., Theunissen P.H., de Jong F.H., Evers J.L. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle Eur. Journal Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001; 98(1): 58–65.
14. Salazar E.L., Calzada L. The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion; Gynecol. Endocrinol. 2007; 23 (4): 222–5.
15. Walch K.T., Huber J.C. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008; 22 (2): 375–89.

■ Адреса авторов для переписки

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна — к. м. н., старший научный сотрудник, лаборатория клеточной биологии, отдел патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** gulyatolibova@mail.ru.

Траль Татьяна Георгиевна — врач-патологоанатом. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** TTG2008@bk.ru.

Петросян Мария Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник группы фармакологии отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** mariya@labpharm.spb.ru.

Полякова Виктория Олеговна — д. б. н., профессор, зав. лабораторией клеточной биологии, отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** vopol@yandex.ru.

Кветной Игорь Моисеевич — д. м. н., профессор, руководитель отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

Tolibova Gulruksor — PhD. MD. Senior Scientist. Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** gulyatolibova@mail.ru.

Tral Tatyana Georgiyevna — MD. Pathologist. Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** TTG2008@bk.ru.

Petrosyan Mariya Anatolyevna — PhD, Team Leader Laboratory of Pharmacology, Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gyn., RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** mariya@labpharm.spb.ru.

Polyakova Victoria Olgovna — Prof, Dr.Sc., Head of Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** vopol@yandex.ru.

Kvetnoy Igor' Moiseyevich — Prof, Dr.Sc. Head of Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.