

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ИНФИЛЬТРАТОВ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКИХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ

© Т.О. Ефименко, И.Ю. Коган, Т.Г. Траль, А.С. Молотков, Г.Х. Толибова

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

■ **Введение.** До настоящего времени нет ясного представления о том, какие факторы определяют особенности болевого синдрома при эндометриозе. Научных сведений о взаимосвязи между морфофункциональными особенностями гетеротопической ткани и интенсивностью болевого синдрома крайне мало. *Цель исследования* заключалась в изучении особенностей морфологической структуры эндометриоидных инфильтратов у женщин с синдромом хронической тазовой боли. *Материалы и методы.* Обследованы 32 больные с инфильтративной формой эндометриоза. Интенсивность боли определялась в соответствии с 10-балльной визуально-аналоговой шкалой (ВАШ). Получение материала для гистологического исследования осуществляли во время операционной лапароскопии. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование проводили при увеличении  $\times 100$ . При гистологическом исследовании осуществляли описательную и полуколичественную оценку железисто-стромального компонента биоптата, инфильтрацию клетками воспалительного ряда, а также наличие сосудов (артериол, венул). Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0 for Windows. *Результаты.* Определена достоверная прямая взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома и степенью выраженности сосудистого компонента ( $R_s = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ), а также степенью выраженности железисто-стромального компонента инфильтрата ( $R_s = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ). *Выводы.* При выраженной степени тяжести болевого синдрома в основном преобладали инфильтраты с большим количеством желез и стромы, выраженным сосудистым компонентом, множественными очагами кровоизлияний и выраженной степенью инфильтрации клетками воспалительного ряда. При болевом синдроме средней степени тяжести, как и при легкой степени, было выявлено преимущественно скудно и умеренно выраженный железисто-стромальный компонент и инфильтрация клетками воспалительного ряда.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; хроническая боль; глубокий инфильтративный эндометриоз.

## FEATURES OF THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF ENDOMETRIAL INFILTRATES IN WOMEN WITH CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME

© T.O. Efimenko, I.U. Kogan, T.G. Tral, A.S. Molotkov, G.Kh. Tolibova

FSBI "D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2016, vol. 65, No. 1, pp. 26-33 Accepted: 21.03.2016

■ **Background.** There is no clear idea of what factors determine the characteristics of pain in endometriosis. Scientific data on the relationship between morphological and functional features of heterotopic tissue, and the intensity of the pain syndrome is extremely small. *Purposes and tasks.* To determine the features of the morphological structure of endometrial infiltrates in women with chronic pelvic pain syndrome. *Materials and methods.* We examined 32 patients with infiltrative endometriosis. Pain intensity was determined in accordance with a 10-point visual analog scale (VAS). Preparation of material for histological study was carried out during the execution of the operating laparoscopy. Histological sections stained with hematoxylin and eosin. The study was conducted with increasing  $\times 100$ . Histological examination was carried out a descriptive and semi-quantitative assessment of glandular-stromal component biopsy, infiltration of inflammatory cells number, as well as the presence of blood vessels (arterioles, venules). Statistical analysis of the material was carried out using the Microsoft Excel 2013 and Statistica 10.0 for Windows. *Results.* During the correlation analysis of the relationship between the intensity of pain and the severity of the vascular component revealed a strong correlation ( $R_s = 0.71$ ,  $p < 0.05$ ). With the severity of glandular-stromal component biopsy revealed moderate correlation ( $R_s = 0.49$ ,  $p < 0.05$ ). With the severity of the inflammatory infiltration of a number of cells revealed that there is no correlation ( $R_s = -0.1$ ,  $p > 0.05$ ). *Conclusions.* In severe degree of pain severity predominated infiltrates a lot of glands and stroma expressed vascular component, multiple foci of hemor-

rhage and severe degree of infiltration of inflammatory cells number. When pain syndrome of moderate severity, as in mild, was found mostly poorly and moderately pronounced glandular-stromal component, and infiltration of inflammatory cells number.

■ **Keywords:** endometriosis; chronic pain; deep infiltrating endometriosis.

### Актуальность проблемы

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, хроническая тазовая боль (ХТБ) представляет собой самостоятельное заболевание, проявляющееся постоянными болями в нижних отделах живота и пояснице в течение 6 месяцев и более [1, 2]. Среди гинекологических заболеваний наиболее частой причиной боли является генитальный эндометриоз. По разным оценкам, среди женщин, которые подверглись лапароскопии по поводу ХТБ, эндометриоз встречается в 30–80% случаев (Ярмолинская М.И. [3], Fauconnier et al. [4], Laufer et al. [5], Carter [6]).

Анализ результатов отечественных и зарубежных исследований позволяет выделить несколько механизмов, вызывающих боль при генитальном эндометриозе. Во-первых, это модуляция проводящих путей болевой чувствительности провоспалительными цитокинами, хемокинами, простагландинами и другими биологически активными веществами; во-вторых, механическое повреждение нервных волокон вследствие их компрессии гетеротопической тканью или развития спаечного процесса; в-третьих, патологический неонейрогенез, приводящий к повышению плотности нервных волокон. При этом болевой синдром при эндометриозе отличается большим разнообразием. Боль может быть разной интенсивности, возникать во время месячных (дисменорея) или быть постоянной, иррадиировать в поясничную область, крестец, копчик, задний проход, промежность [7] или являться локализованной, а также возникать во время полового акта (диспареуния). До настоящего времени нет ясного представления о том, какие факторы определяют вышеперечисленные особенности боли при эндометриозе. Научных сведений о взаимосвязи между морфофункциональными особенностями гетеротопической ткани и интенсивностью болевого синдрома крайне мало.

Цель исследования заключалась в определении особенностей морфологической структуры эндометриоидных инфильтратов у женщин с синдромом хронической тазовой боли.

### Материалы и методы

Критериями включения в исследование явились: возраст пациенток от 18 до 40 лет включительно; инфильтративная форма наружного генитального эндометриоза; синдром хронической тазовой боли. Критериями исключения были: миома матки; варикозное расширение вен малого таза; воспалительные заболевания органов малого таза; прием гормональных препаратов в течение предшествующих исследованию 6 месяцев. В соответствии с вышеперечисленными критериями включения и исключения из исследования было обследовано 32 больные с инфильтративной формой эндометриоза. Интенсивность боли определялась по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (Price D., 1983). При количестве баллов от 1 до 3 боль считали легкой; от 4 до 6 — средней степени интенсивности; от 7 до 10 баллов — тяжелой.

Получение материала для гистологического исследования осуществляли во время выполнения операционной лапароскопии. Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали парафином и готовили срезы толщиной 5–6 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование проводили при увеличении  $\times 100$ . При гистологическом исследовании осуществляли описательную и полуколичественную оценку железисто-стромального компонента биоптата, инфильтрации клетками воспалительного ряда, а также наличия сосудов (артериол, венул). Железисто-стромальный компонент считали слабовыраженным, если таковой занимал менее 25% площади биоптата; умеренным — от 25 до 50%; значительным — более 50% площади. Инфильтрацию клетками воспалительного ряда считали слабой/умеренной степени выраженности при диффузной или очаговой инфильтрации, распространенной менее чем на 50% площади биоптата; значительной — при диффузном или очаговом скоплении клеток воспалительного ряда, распространенном по всей площади биоптата. Значительным сосудистый компонент инфильтрата считали при наличии в тканях более 10 сосудов (типа артериол, венул), а также полнокровии веноз-

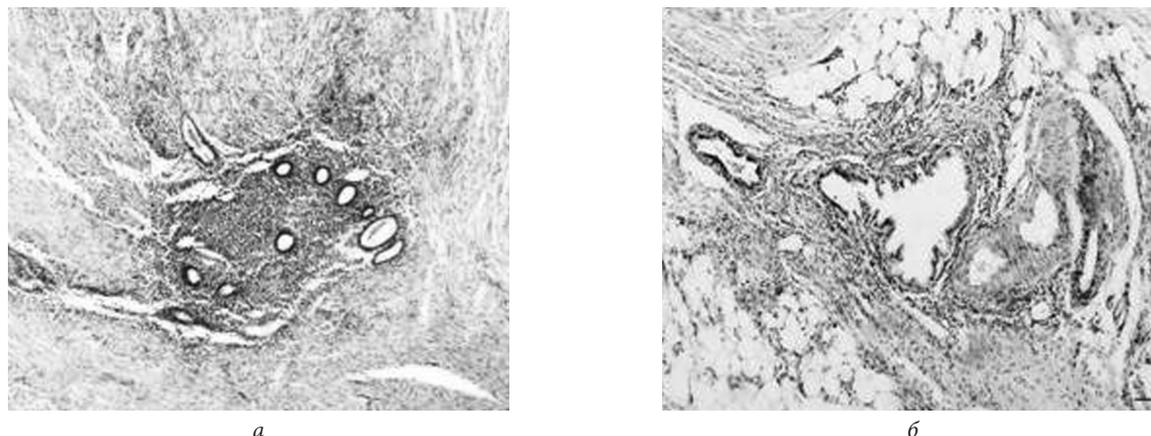


Рис. 1. Очаги эндометриодных гетеротопий, окраска гематоксилином и эозином: *а* — значительное количество желез и стромы,  $\times 40$ ; *б* — единичные железы и скудное количество стромы,  $\times 100$

но-капиллярного русла ткани; умеренным — при наличии от 5 до 10 сосудов, слабым — при визуализации единичных просветов сосудов в поле зрения.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., США) и Statistica 10.0 for Windows (Stat Soft Inc., США) с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований (Реброва О.Ю., 2003). Для оценки взаимосвязи баллов ВАШ и порядковых переменных, описывающих морфологическую структуру инфильтрата, вычислялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. При этом считали, что слабый признак — 0, умеренно выраженный — 1, выраженный — 2.

## Результаты

Наиболее часто у больных с инфильтративной формой НГЭ боль была тяжелой или средней степени тяжести ( $n=20$ ; 62,5% и  $n=11$ ; 34,4% соответственно). Только в одном случае интенсивность болевого синдрома расценивалась как легкая. У всех пациенток ( $n=32$ ) в эндометриодных инфильтратах железистые структуры располагались как изолированно, так и в виде скоплений (рис. 1). Железы имели различную форму и величину: от малых, с уз-

ким просветом, до более крупных, включая кистозно-расширенные. Железы были выстланы цилиндрическим эпителием пролиферативного типа без признаков функциональной активности. Стромальный компонент у большинства пациенток был представлен фиброзно-жировой тканью (78,0% случаев,  $n=25$ ). Строма состояла из фибробластоподобных клеток с включением коллагеновых волокон. В единичных случаях в окружающей железистые структуры строме обнаруживали мышечную ткань (15,6%,  $n=5$ ). В 6,3% случаях ( $n=2$ ) биоптат был представлен тканью стенки влагалища. Присутствие в биоптатах мышечной ткани и ткани стенок влагалища было обусловлено степенью распространения инфильтрата в окружающие ткани и радикальностью выполнения оперативного вмешательства.

Приблизительно в 1/3 случаев железисто-стромальный компонент был выраженным (37,5%, 12 случаев), в 1/3 — умеренно выраженным (34,37%, 11 случаев) и в 1/3 случаев — слабовыраженным (28,13%, 9 случаев) (табл. 1).

При анализе инфильтрации биоптата клетками воспалительного ряда выявлено, что во всех биоптатах имел место продуктивный тип воспалительной реакции. Инфильтраты в основном состояли из моноцитов и гистиоци-

Таблица 1

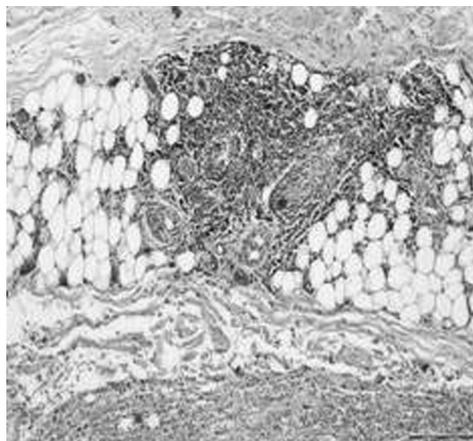
Частота встречаемости разной степени выраженности железисто-стромального компонента эндометриодного инфильтрата у больных с хронической тазовой болью

Показатель	Степень выраженности		
	отсутствует	слабая / умеренная	значительная
Инфильтрация клетками воспалительного ряда	50% $n=16$	43,75% $n=14$	6,25% $n=2$

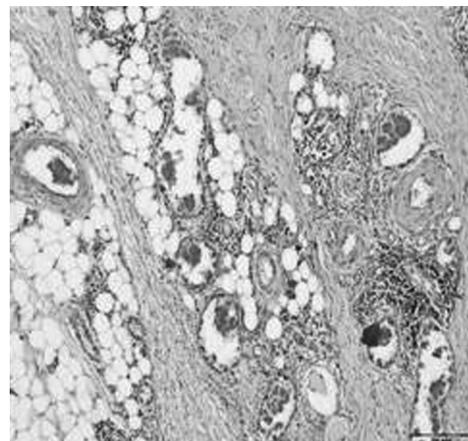
Таблица 2

Частота встречаемости разной степени выраженности инфильтрации клетками воспалительного ряда эндометриоидного инфильтрата у больных с хронической тазовой болью

Показатель	Степень выраженности			
	отсутствует	слабая	умеренная	значительная
Железисто-стромальный компонент биоптата	—	28,13% <i>n</i> = 9	34,37% <i>n</i> = 11	37,5% <i>n</i> = 12



а



б

Рис. 2. Выраженная инфильтрация клетками воспалительного ряда с периваскулярной локализацией в строме эндометриоидных инфильтратов (а, б), гематоксилин и эозин,  $\times 100$

тов. При этом наблюдалась преимущественно умеренная и слабая степень выраженности процесса (с очаговой, диффузной, в том числе периваскулярной, локализацией) — 43,75% (14 случаев). Значительную степень инфильтрации диагностировали только в 2 случаях (6,25%) (табл. 2). Она характеризовалась очаговостью и периваскулярной локализацией (рис. 2). Сосудистый компонент, преимуще-

ственно умеренной степени выраженности, был представлен сосудами артериального и венозно-капиллярного типа.

Эндометриоидные инфильтраты у больных с ХТБ тяжелой степени (рис. 3) характеризовались умеренным или выраженным железисто-стромальным (35,0 и 50,0% соответственно) и сосудистым (66,7 и 23,81% соответственно) компонентом. Вместе с этим

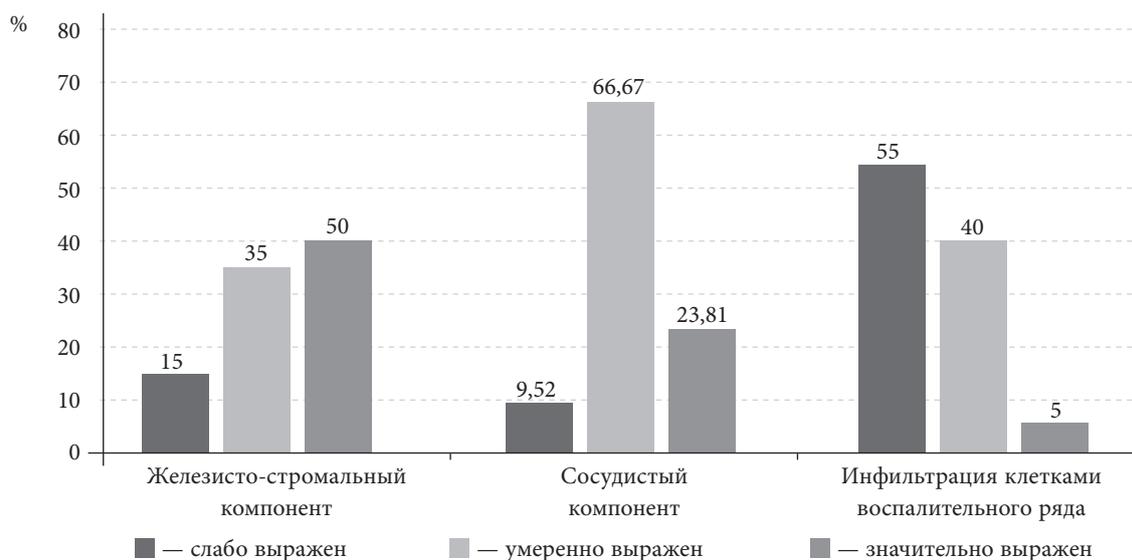


Рис. 3. Морфологическая структура эндометриоидного инфильтрата у женщин с синдромом хронических тазовых болей выраженной степени

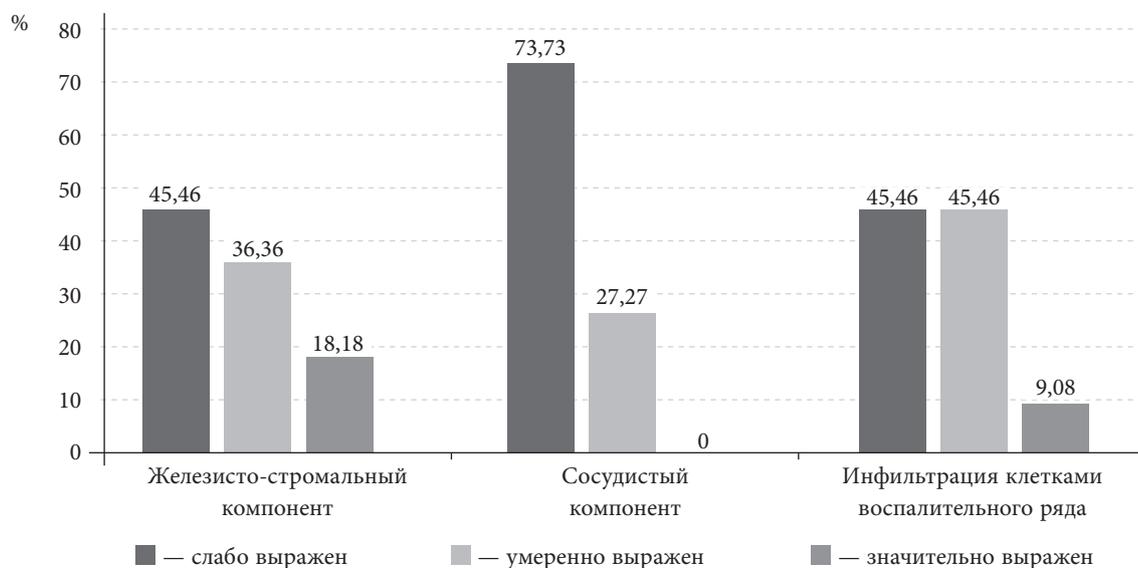


Рис. 4. Морфологическая структура эндометриоидного инфильтрата у женщин с синдромом хронических тазовых болей средней степени

инфильтрация клетками воспалительного ряда характеризовалась в основном слабой степенью (55,0%).

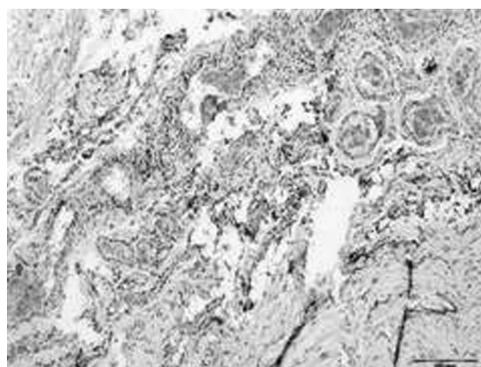
Для эндометриоидных инфильтратов больных с ХТБ средней степени тяжести (рис. 4) была характерна слабая или средняя степень выраженности (45,46 и 36,36% соответственно) железисто-стромального и сосудистого (73,73 и 27,27% соответственно) компонентов.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между интенсивностью болевого синдрома и степенью выраженности сосудистого компонента (табл. 3, рис. 5, рис. 6) выявлена сильная корреляция ( $R_s = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ). Также была выявлена достоверная позитивная взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома и степенью выраженности железисто-стромального компонента биоптата

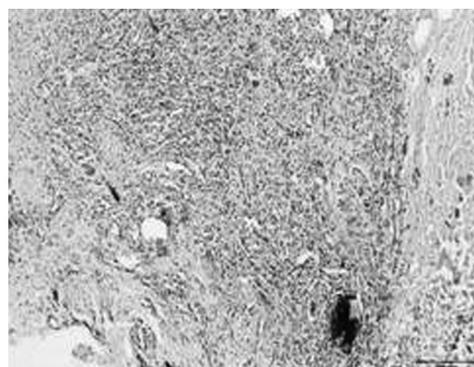
Таблица 3

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между интенсивностью болевого синдрома и особенностями морфологической структуры эндометриоидных гетеротопий

Показатель	Выраженность стромально-железистого компонента		Степень инфильтрации клетками воспалительного ряда		Выраженность сосудистого компонента	
	$R_s$	$p$	$R_s$	$p$	$R_s$	$p$
Интенсивность болевого синдрома (количество баллов, ВАШ)	0,49	<0,05	-0,10	>0,05	0,71	<0,05



а



б

Рис. 5. Эндометриоидные инфильтраты, гематоксилин и эозин: а — гиперваскуляризация и полнокровие венозно-капиллярного русла,  $\times 100$ ; б — организующийся очаг кровоизлияния с наличием гемосидерофагов и очагом кальцификации,  $\times 100$

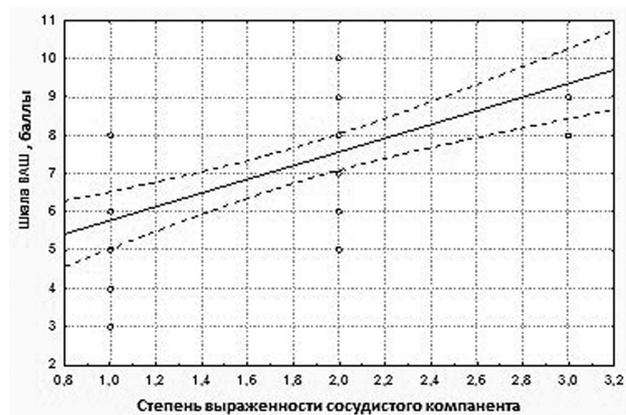


Рис. 6. Зависимость между степенью тяжести болевого синдрома и выраженностью сосудистого компонента эндометриоидного инфильтрата

(см. табл. 3, рис. 7) ( $R_s = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ). При этом достоверной корреляции между интенсивностью болевого синдрома и степенью выраженности инфильтрации клетками воспалительного ряда (см. табл. 3) выявлено не было ( $R_s = -0,1$ ,  $p > 0,05$ ). Также выявлено, что степень выраженности инфильтрации воспалительными клетками не коррелирует ни с одним компонентом морфологической структуры инфильтрата (табл. 4).

### Обсуждение

Какое значение имеет анализ гистологической структуры эндометриоидных инфильтратов? Данные отечественных и зарубежных исследований связывают особенности гистологической картины эндометриоидных гетеротопий прежде всего с особенностями течения заболевания, степенью его распространения и потенциальными к прогрессивному росту. При этом ни в одном из доступных нам для анализа исследований не приводится данных о том, существует ли зависимость между осо-

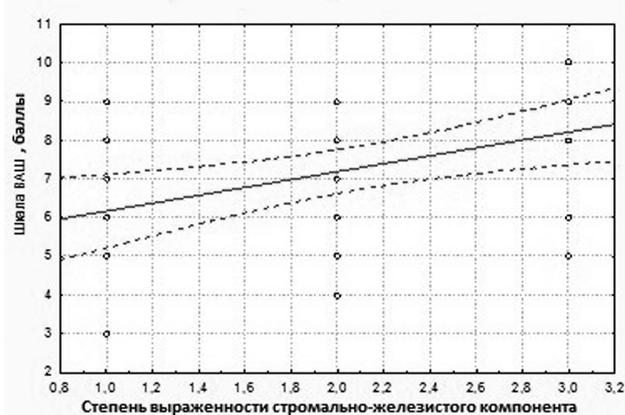


Рис. 7. Зависимость между степенью тяжести болевого синдрома и выраженностью стромально-железистого компонента эндометриоидного инфильтрата

бенностями гистологической структуры эндометриоидных инфильтратов и выраженностью болевого синдрома. Анализ морфологической структуры гетеротопической эндометриоидной ткани проводился во многих отечественных и зарубежных исследованиях. Известны ставшие уже классическими работы Л.В. Адамян [8], В.П. Баскакова [9, 10], Б.И. Железнова [11], посвященные генитальному эндометриозу, в которых представлены данные о гистологическом строении эндометриоидных гетеротопий. Все авторы сходятся во мнении, что соотношение желез и стромы может быть различным. В.П. Баскаков [9], описывая различные соотношения желез и стромы, указывает на то, что в некоторых случаях железы могут отсутствовать. Это является, по мнению автора, возможным результатом дегенерации эпителия или возникновение образования, состоящего из стромальных клеток, является результатом неправильности развития. В некоторых работах прослеживается связь между степенью распространения эндометриоза и выражен-

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между морфологическими характеристиками эндометриоидных гетеротопий

Показатель	Выраженность стромально-железистого компонента		Степень инфильтрации клетками воспалительного ряда		Выраженность сосудистого компонента	
	$R_s$	$p$	$R_s$	$p$	$R_s$	$p$
Стромально-железистый компонент	1,00	>0,05	0,04	>0,05	0,33	>0,05
Инфильтрация клетками воспалительного ряда	0,04	>0,05	1,00	>0,05	-0,23	>0,05
Сосудистый компонент	0,33	>0,05	-0,23	>0,05	1,00	>0,05

ностью железисто-стромального компонента [9]. Б.И. Железнов [11] пишет, что такой зависимости выявить не удалось. Аналогичные данные предоставляют зарубежные исследования [4]. По данным В.П. Баскакова, при выраженном железисто-стромальном компоненте чаще отмечается склонность эндометриоза к пролиферирующему росту и распространению по лимфатическим путям. Исследованиями А.Е. Колосова [7] установлена зависимость прогноза от гистологического строения эндометриоза яичников. Так, склонность к пролиферации более выражена при железисто-кистозном варианте, а железистый, кистозный и стромальный гистологические варианты заболевания отличаются более благоприятным течением. А.С. Laganà et al. [12] обнаружили, что эктопический эндометрий имеет большую лимфоцитарную инфильтрацию и мезотелиальную гиперплазию по сравнению с эутопической тканью. Можно предположить, что инфильтрация лимфоцитами способствует местному воспалению и освобождению цитокинов, которые могут быть вовлечены в патогенез боли.

В нашем исследовании установлено, что интенсивность болевого синдрома имеет прямую корреляцию с двумя принципиально важными составляющими эндометриозных инфильтратов:

- количеством сосудов;
- выраженностью железисто-стромального компонента.

Известно, что васкуляризация эндометриозных имплантов является одним из наиболее важных факторов их инвазии в окружающую ткань. Перитонеальная жидкость у больных с эндометриозом содержит значительное количество разнообразных высокоактивных ангиогенных факторов, контролирующих процессы ангиогенеза, включающих факторы роста фибробластов и гепатоцитов, которые трансформируют факторы роста ТФР- $\alpha$  и ТФР- $\beta$ , а также ингибиторы ангиогенеза (ангиостатин, эндостатин и тромбоспондин). В этом отношении особенно значимы белки семейства гликопротеинов — сосудистые эндотелиальные факторы роста (СЭФР), особенно СЭФР-А, принимающие участие в процессах физиологического и патологического ангиогенеза. СЭФР-А оказывает модулирующее влияние на элонгацию, митозы и миграцию эндотелиальных клеток и продуцирование ими протеаз, вызывает расширение микрососудов (за счет оксида азота) и увеличение их проницаемости. Это способ-

ствует улучшению питания эндометриальных клеток еще до начала образования новых сосудов. В некоторых исследованиях выявлена положительная корреляция между содержанием СЭФР-А в перитонеальной жидкости и тяжестью болевого синдрома. Другой клеточный медиатор — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который также может способствовать неоангиогенезу [13]. С. Dabrosin et al. [14] пишут о важности неоангиогенеза в развитии эндометриоза, болевого синдрома и о возможной положительной роли антиангиогенной терапии. Таким образом, можно сформулировать тезис о том, что активация ангиогенеза создает основу для развития железистого компонента эндометриозных гетеротопий.

Таким образом, полученные данные позволяют считать интенсивность хронической тазовой боли у больных с инфильтративными формами эндометриоза клиническим маркером активности эндометриозных инфильтратов, выраженности их сосудистого и железисто-стромального компонентов.

## Литература

1. Flor H, Turk DC. Chronic pain: An Integrated Biobehavioral Approach. *Informa Healthcare Publishing Group*. 2011;20(1):117-118. doi: 10.1016/j.cbpra.2012.10.001.
2. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(3):149-158. doi: 10.1080/09513590802549858.
3. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. [Jarmolinskaja MI. Genital endometriosis: effects of hormonal, immunological and genetic factors on the development of the course and the choice of therapy [dissertation]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ).]
4. Fauconnier A, Fritel X, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009;37(1):57-69. doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.08.016.
5. Laufer MR, Goitein L, Bush M, et al. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1997;10(4):199-202. doi: 10.1016/s1083-3188(97)70085-8.
6. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Ass*

- Gynecol Lapar.* 1994;2:43-47. doi: 10.1016/s1074-3804(05)80830-8.
7. Колосов А.Е. Эндометриоз, эндометриоидные кисты и эндометриодный рак яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1985. [Kolosov AE. Endometriosis, endometrial cysts and endometriod ovarian cancer [dissertation]. Leningrad;1985. (In Russ).]
  8. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. — М.: Медицина, 1998. [Adamjan LV, Kulakov VI. Endometriosis. M.: Medicina; 1998. (In Russ).]
  9. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина, 1990. [Baskakov VP. Clinic and treatment of endometriosis. Leningrad: Medicina; 1990. (In Russ).]
  10. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. [Baskakov VP, Cvelev JuV, Kira EF. Endometriod disease. Saint Petersburg: ООО "Izdatel'stvo N-L"; 2002. (In Russ).]
  11. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. — М.: Медицина, 1985. [Zheleznov BI, Strizhakov AN. Genital endometriosis. Moscow: Medicina; 1985. (In Russ).]
  12. Laganà AS, Salmeri FM, Retto G, et al. Stage-related changes of peritoneal soluble TNF $\alpha$  and TNFR1 and TNFR2 in cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2012;94(1):94-95. doi: 10.1016/j.jri.2012.03.417.
  13. Raab S, Plate KH. Different networks, common growth factors: shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;113(6):607-626. doi: 10.1007/s00401-007-0228-3.
  14. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, et al. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2002;161(3):909-918. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64251-4.

#### ■ Адреса авторов для переписки

Татьяна Олеговна Ефименко — аспирант, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Санкт-Петербург, Россия. E-mail: llly3a@yandex.ru.

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, профессор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ikogan@mail.ru.

Татьяна Гергиевна Траль — канд. мед. наук. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ttg.tral@yandex.ru.

Арсений Сергеевич Молотков — канд. мед. наук. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Санкт-Петербург, Россия. E-mail: arseny.molotkov@gmail.com.

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова — канд. мед. наук. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gulyatolibova@mail.ru.

Tatyana O. Efimenko — graduate student. FSBSI «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology». Saint Petersburg, Russia. E-mail: llly3a@yandex.ru.

Igor Yu. Kogan — doctor of medical sciences, professor. FSBSI «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology». Saint Petersburg, Russia. E-mail: ikogan@mail.ru.

Tatyana G. Tral — candidate of medical sciences. FSBSI «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology». Saint Petersburg, Russia. E-mail: ttg.tral@yandex.ru.

Arseniy S. Molotkov — candidate of medical sciences. FSBSI «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology». Saint Petersburg, Russia. E-mail: arseny.molotkov@gmail.com.

Gulrukhsor Kh. Tolibova — candidate of medical sciences. FSBSI «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology». Saint Petersburg, Russia. E-mail: gulyatolibova@mail.ru.