

Сравнительная характеристика эутопических и эктопических эндометриальных клеток у пациентов с эндометриозами яичников

С.О.Дубровина^{✉1,2}, Ю.Д.Берлим¹, В.Ю.Мажугин², Л.В.Красильникова¹, К.А.Арешян², В.С.Гимбут², Н.С.Циркунова³, В.Ю.Тикиджиева⁴

¹ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

²ФГБУ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43;

³МБУЗ Городская больница №6 города Ростова-на-Дону. 344025, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, д. 85/38;

⁴МБУЗ Городская больница скорой медицинской помощи города Ростова-на-Дону. 344068, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 88

Цель – изучение морфометрических характеристик эутопических и эктопических эндометриальных базальных клеток у пациенток с эндометриозом и без.

Материал и методы. В исследовании участвовали 76 женщин в возрасте от 17 до 42 лет (средний возраст составил 28,97±5,34 года). Основную группу составили 61 женщина с эндометриозами яичников, контрольную – 15 пациенток с бесплодием, не связанным с эндометриозом.

Результаты. Морфометрическая оценка базальных клеток эндометрия выявила, что у пациенток с эндометриозами по сравнению с пациентками без них толщина цитоплазматической мембраны в 1,25 раза меньше, толщина желез – в 1,5 раза больше, толщина ядерной мембраны – в 1,2 раза больше, средняя яркость – в 1,2 раза ниже, средняя плотность – в 1,2 раза выше. При сравнении эутопических и эктопических эндометриальных клеток у пациенток с эндометриозами получены следующие данные: площадь ядра в 1,7 раза больше в клетках эутопического эндометрия, толщина секреторной части клетки в 2 раза больше в клетках эутопического эндометрия, толщина цитоплазматической мембраны в 1,3 раза больше в клетках эутопического эндометрия, средняя плотность в 1,2 раза выше в клетках эктопического эндометрия, средняя яркость в 1,19 раза выше в клетках эутопического эндометрия.

Заключение. Результаты нашей работы продемонстрировали очевидные статистически значимые отличия в морфометрическом анализе клеток эутопического эпителия между пациентками с эндометриозом и без него. Кроме того, достоверные различия между 5 параметрами были выявлены при сравнении морфометрических характеристик клеток базального слоя эпителиальной выстилки кисты по сравнению с эутопическим эндометрием у пациенток с эндометриозами яичников. Следовательно, не только стволовые клетки эктопических очагов отличаются от клеток эутопической локализацией, но и сами клетки базальной мембраны, на которых локализованы мезенхимальные стволовые клетки, по своим морфометрическим характеристикам различны между собой и отличаются от эндометриальных клеток пациенток без эндометриоза.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, эндометриозы, этиопатогенез, морфометрическое исследование.

✉s.dubrovina@gmail.com

Для цитирования: Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Мажугин В.Ю. и др. Сравнительная характеристика эутопических и эктопических эндометриальных клеток у пациенток с эндометриозами яичников. Гинекология. 2016; 18 (4): 77–80.

Comparative characteristic of eutopic and ectopic endometrial cells in patients with endometriomas

S.O.Dubrovina^{✉1,2}, J.D.Berlim¹, V.Y.Mazhugin², L.V.Krasilnikova¹, K.A.Areshuan², V.S.Gimbut², N.S.Chirkunova³, V.Y.Tikidzhieva⁴

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, I. Nahichevanskij, d. 29;

²Rostov-on-Don Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Ministry of Health of Russia Federation. 344012, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Mechnikova, d. 43;

³City Hospital of Rostov-on-Don №6. 344025, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Sar'jana, d. 85/38;

⁴City Hospital of Emergency Medical Aid Service of city of Rostov-on-Don. 344068, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Bodraia, d. 88

Objective. To study the morphometric characteristics of eutopic and ectopic endometrial basal cells in patients with endometriosis and without.

Material and Methods: The study involved 76 women aged 17 to 42 (average age was 28.97 ± 5.34 years). The main group consisted of 61 women with ovarian endometriosis, control group – 15 patients with infertility, not related to endometriosis.

Results. Morphometric evaluation basal endometrial cells revealed that in patients with endometriosis compared with patients without a thickness of 1.25 times lower than the cytoplasmic membrane thickness gland – 1.5 times the thickness of the nuclear membrane – 1.2 times higher average brightness – 1.2 times lower average density – 1.2 times higher. When comparing eutopic and ectopic endometrial cells in endometriosis patients with the following data: the core area is 1.7 times higher in the eutopic endometrial cells, secretory thickness of the cage 2-fold higher in the eutopic endometrial cells, cytoplasmic membrane thickness is 1.3 times higher eutopic endometrial cells, the average density is 1.2 times higher in the cells of ectopic endometrial average brightness 1.19 times higher in eutopic endometrial cells.

Conclusion. The results of our work have demonstrated the obvious statistically significant differences in the morphometric analysis of the basal epithelial cells of eutopic between female patients with endometriosis without it. Consequently, not only stem cells from different ectopic foci localization eutopic cells, but the cells themselves and the basement membrane, which are located on mesenchymal stem cells on their morphometric characteristics are distinct and different from endometrial cells without endometriosis patients.

Key words: endometriosis, endometriomas, etiopathogenesis, morphometric study.

✉s.dubrovina@gmail.com

For citation: Dubrovina S.O., J.D.Berlim, Mazhugin V.Y. et al. Comparative characteristic of eutopic and ectopic endometrial cells in patients with endometriomas. Gynecology. 2016; 18 (4): 77–80.

Эндометриоз часто не диагностируется много лет. Средний промежуток между началом симптомов и диагностикой заболевания составляет от 3 до 11 лет [1, 2]. У порядка 25% всех женщин эндометриоз может быть бессимптомным [3]. Отсрочка диагноза обычно приводит к усугублению заболевания.

Эндометриома – овариальное образование, возникающее из растущей внутри яичника эктопической эндомет-

риальной ткани, создающее псевдокисту, стенка которой сформирована путем инвагинации коры яичника [4]. Традиционная теория развития эндометриоза, предложенная J.Sampson, постулирует, что эндометриодные импланты могут возникать при ретроградном забросе менструальной крови через маточные трубы в брюшную полость [5]. Ретроградная менструация доставляет клетки эндометрия в брюшную полость, где они имплантируются и растут. Этот

Таблица 1. Морфометрические показатели клеток эутопического эндометрия у пациенток с эндометриозами и без эндометриоза

Показатели	Пациентки с эндометриозом (n=61)	Пациентки без эндометриоза (n=15)	p*
	Me, 95% ДИ*		
Площадь ядра, мкм ²	0,00004 (0,00004÷0,00005)	0,00004 (0,000033÷0,000047)	0,154
Толщина секреторной части клетки, мкм	0,01 (0,0099÷0,01)	0,01 (0,0097÷0,0099)	0,223
Радиус ядра, мкм	0,0008 (0,0008÷0,0009)	0,0009 (0,0007÷0,0009)	0,51
Толщина железы, мкм	0,02 (0,01÷0,02)	0,03 (0,02÷0,03)	0,004
Толщина цитоплазматической мембраны, мкм	0,0008 (0,0008÷0,0009)	0,001 (0,0009÷0,001)	0,001
Толщина ядерной мембраны, мкм	0,0007 (0,0006÷0,0008)	0,0006 (0,0005÷0,0006)	0,001
Средняя яркость	36,42 (35,43÷38,1)	42,45 (40,73÷43,75)	0,024
Средняя плотность	0,46 (0,45÷0,49)	0,38 (0,36÷0,39)	0,01

*Здесь и далее в табл. 2: различия между группами достоверны при p<0,05.

механизм, вероятно, можно принять в расчет для понимания перитонеального эндометриоза и эндометриоза яичников. Клетки-предшественники попадают в брюшную полость в результате ретроградной менструации, приводя к развитию наиболее частых форм эндометриоза. По мнению D.Hufnagel, стволовые клетки могут способствовать всем формам эндометриоза, независимо от происхождения. Повреждение стволовых клеток лежит в основе этиологии и патогенеза разных форм эндометриоза [2].

Мезенхимальные клетки, полученные из эндометриом, демонстрируют не только повышенную пролиферацию и миграцию, но и подтвержденную статистически значимыми различиями инвазию по отношению к эутопическим клеткам этих же пациенток [6]. Идентификация маркеров эпителиальных клеток-предшественников (epithelial progenitor cells, eEPC) – технически трудно достижимая задача. Недавние исследования постулируют, что eEPC локализуются на базальной мембране [7]. В частности, stage-specific embryonic antigen-1 (SSE-1), маркер базальных эпителиальных клеток, был выявлен в очагах эндометриоза, что подтверждает вероятность участия клеток базальной мембраны в патогенезе эндометриоза [8].

Мы предположили, что не только стволовые, а в принципе все клетки базальной мембраны из эктопических очагов эндометриоза могут быть по своим морфометрическим характеристикам отличными от базальных клеток эутопических очагов у пациенток с эндометриозами яичников, а также от базальных клеток эндометрия у пациенток без эндометриоза. Изучение данного вопроса, в свою очередь, может явиться вкладом в понимание патогенеза эндометриоза яичников.

Целью исследования явилось изучение морфометрических характеристик эутопических и эктопических эндометриальных базальных клеток у пациенток с эндометриозами и без.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 76 женщин в возрасте от 17 до 42 (средний возраст составил 28,97±5,34 года). Основную группу составили 61 женщина с эндометриозами яичников, контрольную – 15 пациенток с бесплодием, не связанным с эндометриозом.

Всем пациенткам основной и контрольной группы проводилось общеклиническое обследование, которое

включало подробный сбор анамнестических данных, выявление сопутствующей экстрагенитальной патологии, изучение характера менструального цикла и генеративной функции, выяснение перенесенных воспалительных заболеваний половых органов и оперативных вмешательств на органах малого таза.

Всем пациенткам были произведены лапароскопические операции. Во время операции проводилось разъединение спаек, сальпингостомия, хромогидротубация и фимбриопластика маточных труб, удаление эндометриодных кист. Капсулы кист удалялись с использованием методики, максимально щадящей для яичников [9], при обнаружении эндометриодных очагов проводилась их коагуляция. Для оценки степени выраженности спаечного процесса использовалась классификация Hulka (1968 г.). Лапароскопия и гистероскопия выполнялись с использованием техники фирмы Karl Storz.

Морфометрическая часть работы включала в себя изучение показателей базальных клеток эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с эндометриозами и эндометрия у пациенток без эндометриоза. Полученные образцы поступали в лабораторию в транспортировочной среде «Хистофор 50». Гистологическая проводка материала выполнялась в автоматическом гистологическом процессоре Tissue-TekVIP6 по стандартному протоколу. Толщина срезов составляла 4 мкм после подготовки на ротационном микротоме. Срезы помещались на стекла Menzel. Далее их окрашивали в обычном порядке гематоксилин-эозином и подвергали оптической микроскопии микроскопом Nikon eclipse 50i с набором прикладных программ и графической станцией Nikon digital sight ds-u3. В работе использован иммерсионный объектив при суммарной оптической мощности 10×100. В ходе выполнения морфометрического исследования изучались следующие параметры: толщина железы, площадь ядра, толщина цитоплазматической мембраны, толщина ядерной мембраны, толщина секреторной части клетки, средняя яркость, средняя плотность ядра, радиус ядра.

Полученные анамнестические данные, результаты исследования были обработаны с помощью программы Statistica 10.0. Для количественных показателей были применены: медиана (Me), 95% доверительный интервал – ДИ, среднее значение (M), стандартное отклонение (с). Средние значения между группами сравнивали при помощи методов непар-

Таблица 2. Морфометрические параметры клеток эутопического и эктопического эндометрия пациенток с эндометриозами

Показатели	Эутопический эндометрий (n=61)	Эктопический эндометрий (n=61)	p*
	M, 95% ДИ*		
Площадь ядра, мкм ²	0,00005 (0,00004÷0,00006)	0,00003 (0,00002÷0,00003)	0,0001
Толщина секреторной части клетки, мкм	0,01 (0,0099÷0,01)	0,005 (0,004÷0,01)	0,0001
Радиус ядра, мкм	0,0008 (0,0007÷0,0008)	0,00075 (0,0007÷0,0009)	0,143
Толщина железы, мкм	0,02 (0,01÷0,02)	0,01 (0,01÷0,02)	0,0001
Толщина цитоплазматической мембраны, мкм	0,0008 (0,0008÷0,0009)	0,0006 (0,0006÷0,0007)	0,001
Толщина ядерной мембраны, мкм	0,0006 (0,00059÷0,00061)	0,0006 (0,0005÷0,0006)	0,74
Средняя яркость	44,65 (42,26÷47,15)	37,44 (35,81÷38,27)	0,003
Средняя плотность	0,36 (0,34÷0,38)	0,44 (0,44÷0,47)	0,003

раметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса). Различия считались статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Женщины исследуемых групп оказались сопоставимы по возрасту: средний возраст женщин основной группы составил $31,4 \pm 4,9$, контрольной группы – $30,5 \pm 4,7$ года ($p > 0,05$).

При изучении характера менструального цикла не было выявлено достоверных различий, средний возраст менархе у пациенток основной группы составил $12,9 \pm 1,3$, в контрольной группе – $13,3 \pm 1,2$ года. Длительность менструального кровотечения в основной группе составила $5,5 \pm 1,2$, в контрольной – $5,5 \pm 1,3$ дня. Межменструальный промежуток в основной группе был $28,7 \pm 2,1$, в контрольной – $28,3 \pm 1,9$ дня.

Значимых отличий не было отмечено и при анализе соматической заболеваемости между пациентками контрольной и основной групп.

Основными показаниями для оперативного лечения явились: наличие эндометриозидных кист, болевой синдром, бесплодие.

Анализ репродуктивной функции показал: в основной группе первичным бесплодием страдали 33 (43,4%) пациентки, вторичным – 5 (6,6%) пациенток. В контрольной группе первичным бесплодием страдали 15 (100%) пациенток.

Все женщины – 76 (100%) – были госпитализированы и прооперированы в плановом порядке лапароскопическим доступом.

В обеих исследуемых группах интраоперационно был обнаружен спаечный процесс, оцениваемый согласно классификации Американского общества фертильности r-AFS (1996 г.). В основной группе 3-я степень встречалась у 26 (34,2%) пациенток, в группе контроля – 2 (13,3%), 4-я степень в основной группе выявлена у 15 (19,7%) пациенток, в группе контроля – 4 (26,7%). В ходе оперативного вмешательства в основной группе у 35 (46%) пациенток определена III стадия распространенности эндометриоза, у 25 (32,9%) – IV стадия. Эндометриомы левого яичника выявлены у 24 (31,6%) пациенток, правого – у 20 (26,3%), двусторонние эндометриомы яичников были обнаружены у 17 (22,4%) пациенток. Средний размер кист составил $5,42 \pm 1,63$. В основной группе всем пациенткам (100%) была произведена энуклеация эндометриозидных кист. В обеих группах был произведен контроль проходимости маточных труб путем хромогидротубации. Трубы были проходимы у 66 (80,49%) пациенток в основной группе, у 13 пациенткой (86,7%) – в контрольной группе.

В 100% случаев выполнена гистероскопия с последующим диагностическим выскабливанием стенок полости матки. У 76 (100%) пациенток выявлена простая гиперплазия без атипии.

Морфометрическая оценка базальных клеток эндометриоза выявила, что у пациенток с эндометриозом по сравнению с пациентками без него толщина цитоплазматической мембраны достоверно в 1,25 раз ниже, толщина желез в 1,5 раза достоверно выше, толщина ядерной мембраны достоверно выше в 1,2 раза, средняя яркость достоверно ниже в 1,2 раза ниже, средняя плотность достоверно выше в 1,2 раза выше (табл. 1).

При морфометрической оценке базальных клеток эндометриоза с клетками эпителиальной выстилки эндометрия были получены следующие данные: площадь ядра в 1,7 раза достоверно выше в клетках эндометриоза, толщина секреторной части клетки в 2 раза достоверно выше в клетках эндометриоза, толщина цитоплазматической мембраны в 1,3 раза достоверно выше в клетках эндометриоза, средняя плотность в 1,2 раза выше в клетках эндометриоза, средняя яркость в 1,19 раза выше в клетках эндометриоза (табл. 2).

Обсуждение

Патогенез раннего начала эндометриоза с недавнего времени пересматривается, побудительным мотивом к чему является исследование эндометриальных стволовых клеток (предшественников) и их возможной роли в эндо-

метриозе, а также в связи с индукцией маточного кровотечения у новорожденных после родов из-за падения уровня материнских гормонов в крови новорожденных. Только 5% всех новорожденных имеют очевидное кровотечение, поскольку шейка матки новорожденных имеет в 2 раза большую длину по сравнению с телом, что поддерживает концепцию ретроградного заброса неонатального эндометрия. Существует постулат, что во время неонатального и препубертатного периода заброшенные эндометриальные стволовые клетки сохраняются в брюшной полости в отсутствие циркулирующих эстрогенов за счет поддержки нишевых клеток, также попавших в брюшную полость во время неонатального маточного кровотечения [7]. Вместе с изменениями среды после ретроградной менструации потенциально повреждаются параكريновые и эндокринные сигналы, и, вполне вероятно, возникает ряд эпигенетических изменений в эктопическом эндометрии, порождающих эндометриоз [10].

Инвазия повышена также и в культуре стромальных эндометриальных клеток при эндометриозе [11], что доказано, в частности, определением повышенной экспрессии интегрин [12].

Классическая теория этиологии эндометриоза связана с распространением эндометриальных клеток во время ретроградной менструации [5], при этом 90% всех женщин испытывают ретроградную менструацию [13], и эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки представлены в большинстве образцов менструальной крови. Однако только у 6–10% всех женщин развивается эндометриоз. Учитывая это несоответствие, есть предположение, что большее количество эндометриальных стволовых клеток распространяется в брюшную полость с помощью ретроградной менструации у женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами без него [14]. Возможно также, что женщины с эндометриозом имеют больший объем ретроградной менструации или испытывают ретроградную менструацию чаще, однако это сложно доказать [7]. Есть данные, что у женщин с эндометриозом фрагменты базального эндометрия в менструальной крови встречаются чаще по сравнению с женщинами без эндометриоза, что приводит к тому, что больше стволовых клеток ретроградно распространяется в брюшную полость [15]. Кроме того, приобретенные мутации в эндометриальных стволовых клетках или альтерация ниши стволовых клеток у женщин с эндометриозом могут приводить к большему распространению эндометриальных стволовых клеток из эктопического эндометрия [7].

Вторая гипотеза заключается в том, что стволовые клетки нормального эндометрия могут попадать в брюшную полость с поврежденным иммунным клиренсом, что приводит к повышению выживаемости фрагментов эндометрия [16].

Однако другая популярная теория базируется на наблюдении, что эктопический эндометрий у взрослых женщин с эндометриозом отличается во многом от эндометрия здоровых женщин как в пролиферативной, так и в секреторной фазах [17, 18]. Неизвестно, как и когда происходят эти изменения. Более того, остается необходимость показать, что эти эндометриальные изменения есть уже у подростков. Неясно также, как стволовые клетки повреждают экспрессию факторов апоптоза или стероидогенные ферменты, или как эти факторы различаются в нишевых клетках, которые, возможно, сопровождают стволовые клетки и могут быть необходимыми для их выживания и функционирования в перитонеальной полости [7].

Результаты нашей работы продемонстрировали очевидные статистически значимые отличия в морфометрическом анализе клеток эндометриоза и без него, несмотря на идентичные результаты гистологического исследования, свидетельствующего о наличии простой гиперплазии без атипии в обеих группах. Кроме того, достоверные различия между 5 параметрами были выявлены при сравнении морфометрических характеристик клеток базального слоя эпителиальной выстилки кисты по сравнению с эктопическим эндометрием у пациенток с эндометриозом и яичников. Следовательно, не только стволовые клетки эктопиче-

ских очагов отличаются от клеток эутопической локализацией, но и сами клетки базальной мембраны, на которых локализованы мезенхимальные стволовые клетки, по своим морфометрическим характеристикам различны между собой и отличаются от эндометриальных клеток пациенток без эндометриоза.

Литература/References

1. Sberwood S. Endometriosis Fact Sheet. *ENDometriosis World-wide*, March 13, 2014.
2. Hufnagel D, Li F, Cosar E et al. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2015; 33: 333–40.
3. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27 (8): 441–7.
4. Busacca M, Vignali M. Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 142–48.
5. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422–69.
6. Moggio A, Pittatore G, Cassoni P et al. Sorafenib inhibits growth, migration, and angiogenic potential of ectopic endometrial mesenchymal stem cells derived from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98: 1521–30.
7. Gargett C, Schwab K, Brosens J et al. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2014; 20 (7): 591–8.
8. Valentijn AJ, Palial K, Al-Lamee H et al. SSEA-1 isolates human endometrial basal glandular epithelial cells: phenotypic and functional characterization and implications in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 2695–708.
9. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С. и др. Современные представления об эндометриодных кистах яичников. *Проблемы репродукции*. 2015; 3 (21): 98–5. / Dubrovina S.O., Berlím Yu.D., Gimbut V.S. i dr. *Sovremennyye predstavleniia ob endometriodnykh kistakh iaichnikov: Problemy reproduksii*. 2015; 3 (21): 98–5. [in Russian].
10. Munro SK, Farquhar CM, Mitchell MD, Ponnampalam AP. Epigenetic regulation of endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 2010; 16 (5): 297–310.
11. Kao AP, Wang KH, Chang CC et al. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model. *Fertil Steril* 2011; 95: 1308–15.
12. Klemmt PA, Carver JG, Koninckx P et al. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression. *Hum Reprod* 2007; 22: 3139–47.
13. Halme J, Hammond MG, Hulka JF et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151–4.
14. Gargett CE. Uterine stem cells: What is the evidence? *Hum Reprod Update* 2007b; 13: 87–101.
15. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod* 2002; 17: 2725–36.
16. Donnez J, Smoes P, Gillerot S et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1686–90.
17. Brosens I, Benagiano G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil Steril* 2013; 100: 622–3.
18. Brosens I, Brosens J, Benagiano G. Neonatal uterine bleeding as antecedent of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 2893–97.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дубровина Светлана Олеговна – проф., д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО РостГМУ, гл. науч. сотр. ФГБУ РНИИАП. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Берлим Юлия Дмитриевна – канд. мед. наук, врач гинекологического отделения клиники ГБОУ ВПО РостГМУ. E-mail: juliaberlim@yandex.ru

Гимбут Виталий Станиславович – канд. мед. наук, ФГБУ РНИИАП. E-mail: secretary@rniia.ru

Мажугин Владимир Юрьевич – зав. патоморфологическим отделением ФГБУ РНИИАП. E-mail: vladimir-mazhugin@yandex.ru

Арешян Кларик Арутюновна – аспирант ФГБУ РНИИАП. E-mail: arieshian@bk.ru

Красильникова Лилия Викторовна – аспирант ГБОУ ВПО РостГМУ. E-mail: cool.dalida2014@yandex.ru.

Циркунова Нина Сергеевна – зав. гинекологическим отделением МБУЗ Городская больница №6

Тикиджиева Виктория Юрьевна – врач гинекологического отделения МБУЗ ГБСМП. E-mail: tiki-viki@mail.ru