

УДК 618.36:616-076/.091.8:616-053.2]618.39(001.8)

DOI: 10.12737/article_5c1269c4350159.55377375

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРМИНАЛЬНЫХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТЫ ПРИ НЕДОНОШЕННОСТИ**О.В.Островская¹, О.В.Кожарская², С.В.Супрун¹, Д.В.Мусатов², В.Г.Обухова², Н.М.Ивахнишина¹, Е.Б.Наговицына¹, М.А.Власова¹, О.А.Лебедько¹**

¹Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

²Перинатальный центр министерства здравоохранения Хабаровского края, 680028, г. Хабаровск, ул. Истомина, 85

РЕЗЮМЕ

Проведено сравнительное морфометрическое исследование состояния терминальных ворсин плацент при доношенной и недоношенной беременности. Изучены последы 13 пациенток, беременность которых завершилась преждевременно, и последы 35 женщин с физиологическим течением беременности и срочными родами. Морфометрию осуществляли при помощи системы анализа изображения на микроскопе Carl Zeiss с использованием программы Axio Imager. Установлено, что количество капилляров в терминальных ворсинах плацент при недоношенности уменьшено, а расстояние большинства сосудов от синцитиотрофобласта увеличено. Это приводит к снижению газового обмена между кровью матери и тканями плаценты, гипоксии, и может явиться причиной преждевременного прерывания беременности. Средние значения площади сечения, вертикального размера и периметра терминальных ворсин при недоношенной беременности увеличены по сравнению с аналогичными показателями плацент от доношенных беременностей, это способствует повышению площади газообмена и можно рассматривать как компенсаторную реакцию на тканевом уровне.

Ключевые слова: морфометрия, плацента, терминальные ворсины, недоношенность.

SUMMARY**MORPHOMETRIC FEATURES OF TERMINAL VILLI IN PRETERM PLACENTA****O.V.Ostrovskaya¹, O.V.Kozharskaya², S.V.Suprun¹, D.V.Musatov², V.G.Obukhova², N.M.Ivakhnishina¹, E.B.Nagovitsyna¹, M.A.Vlasova¹, O.A.Lebed'ko¹**

¹Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

²Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health, 85 Istomina Str., Khabarovsk, 680028, Russian Federation

In this study, morphometric features of terminal villi in term and preterm placentas were compared. Pla-

centas of 13 patients whose pregnancy ended in premature birth and placentas of 35 women with physiological pregnancy and delivery at term were studied. Morphometric assessment was made with Carl Zeiss Axio Imager microscope using an image analysis software package. The number of capillaries in terminal villi of preterm placentas was found to be decreased, while the vessels-to-syncytiotrophoblast distance was found to be increased. These result in a decreased gas exchange between maternal blood and placental tissue, hypoxia and can cause early termination of pregnancy. Mean values of cross-sectional area, vertical dimension and perimeter of terminal villi in preterm placentas are found to be greater than those in term placentas, which contributed to an increase in gas exchange area and can be regarded as a compensatory reaction at a tissue level.

Key words: morphometry, placenta, terminal villi, prematurity.

Зрелая плацента является образованием, расположенным между хориальной и базальной пластинками. Хориальная пластинка со стороны плода покрыта амниотической оболочкой. Основной структурно-функциональной единицей является котиледон, представленный стволовой ворсиной и её разветвлениями. От стволовых ворсин отходят промежуточные, заканчивающиеся терминальными ворсинами. Терминальные ворсины – самая многочисленная разновидность ворсин. Основная их функция – диффузия газов и питательных веществ от матери к плоду. В состав стромы терминальных ворсин входит 5-6 капилляров, они покрыты синцитиотрофобластом. Количественная и качественная оценка терминальных ворсин является одним из диагностических критериев полноценности функции плаценты [2].

В настоящее время используются различные методики анализа морфометрических параметров, характеризующих кровообращение и выраженность обменных процессов в ворсинах. Так, российские исследователи М.Т.Луценко и И.А.Андриевская [3] показали, что при обострении герпетической и цитомегаловирусной инфекции у беременных происходят выраженные изменения в перестройке кровеносного русла в терминальных ворсинках плаценты, увеличивается расстояние между кровеносным сосудом и внутренней поверхностью синцитиотрофобласта, что приводит к недостаточности газообмена [3]. Для морфометриче-

ских исследований авторы применили компьютерную цитофотометрию через программу «Photoshop».

А.И.Щеголев и соавт. [5, 6] провели сравнительное морфометрическое изучение терминальных ворсин плаценты при эклампсии с помощью системы анализа изображения на базе микроскопа Axio Imager M1 с использованием программы «AxioVision» (Carl Zeiss). Определяли площадь и периметр терминальных ворсин, их капилляров и синцитиотрофобласта. Выявлено уменьшение размера и снижение показателей васкуляризации терминальных ворсин, особенно при ранней эклампсии, что отражает формирование плацентарной гипоксии. Эти же методы применили Е.А.Дубова и соавт. [1] для оценки состояния терминальных ворсин при плацентарной недостаточности. Было показано, что развитие плацентарной недостаточности сопровождается гипоксией ворсинчатого дерева, что проявляется уменьшением размеров терминальных ворсин, снижением числа и площади сечения их капилляров.

В.С.Потаркина [4] изучала патоморфологию ворсин и сосудистого русла плаценты при малокровии, выявила снижение васкуляризации, снижение диаметра сосудов терминальных ворсин. Морфометрию осуществляли на микропрепаратах с помощью световой микроскопии при увеличении $\times 400$.

М.Egbor et al. [7]. и Т.О.Junaid et al. [8] изучали сосуда плацент от физиологически развивавшейся беременности и от беременности, осложненной задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Готовили срезы плацентарных отливок, окрашивали антителами CD34, способствующими выявлению эндотелиоцитов. Стереологически оценивали морфометрические параметры конечных и промежуточных ворсин, установили микрососудистую регрессию и экстремальную гиповаскуляцию в сосудах плацент при беременности, осложненной ЗВУР. Позже в 2017 г. Т.О.Junaid et al. [9] с той же целью использовали радиационно-пластические сетки, которые сканировали с помощью microCT (микрокомпьютерной томографии).

G.Rath et al. [11] методом электронно-микроскопического исследования ультратонких срезов установили уменьшение периметра стромальных капилляров третичных ворсинок плаценты, как у активных, так и у пассивных курящих беременных женщин.

R.Rossi et al. [12] с помощью электронной микроскопии и программного обеспечения iTEM (Germany) исследовали параметры терминальных ворсинок в случаях диабета во время беременности в сравнении с плацентами, полученными от женщин с физиологической беременностью. Определили расширение поверхности эндотелия сосудов и увеличение расстояния сосудов от базальной мембраны у беременных женщин с диабетом.

М.Lelić et al. [10] методом стереологического анализа терминальных ворсин в плацентах матерей с анемией установили увеличение капилляров терминальных ворсин по сравнению с контрольной группой.

Особый интерес представляют изменения терми-

нальных ворсин плаценты, осуществляющих процессы обмена между кровью матери и плода при недоношенности.

Целью нашего исследования было морфометрическое изучение состояния терминальных ворсин плацент, полученных от рожениц, беременность которых завершилась преждевременно.

Материалы и методы исследования

Работу проводили на базах Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – Научно-исследовательского института охраны материнства и детства и патологоанатомического отделения Перинатального центра министерства здравоохранения Хабаровского края. Объектом исследования явились 13 плацент от рожениц, беременность которых завершилась преждевременно на сроке гестации 30-36 недель (основная группа). Группу сравнения составили 35 плацент, полученные от рожениц с неосложненным течением беременности, родивших доношенных детей. При отборе плацент для проведения этой работы исключили случаи с плацентами, инфицированными перинатально-значимыми инфекциями по результатам предварительных исследований методом ПЦР. Проведено макроскопическое, гистологическое, морфометрическое исследование плацент. После макроскопического изучения последов из плодовой зоны плаценты вырезали фрагменты ткани, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Морфометрию осуществляли при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа Carl Zeiss с использованием программы «Axio Imager». На фотографии микропрепарата плаценты рассматривали 5-12 полей зрения с терминальными и, частично, с промежуточными ворсинами. С помощью программного обеспечения производили подсчет ворсин в каждом поле зрения, их площадь, периметр, горизонтальный и вертикальный размеры, количество капилляров и их расстояние по отношению к синцитиотрофобласту.

Проведен анализ результатов морфологических исследований. Плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) вычисляли по таблице соотношения массы плода и массы плаценты в различные сроки беременности согласно методическим рекомендациям «Патологоанатомическая диагностика заболеваний последа» под. ред. А.М.Чарного (2001). Результаты исследования обработаны с помощью программы Statistica for Windows 6.0. Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). При сравнении частоты альтернативного распределения признаков использовали точный критерий Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологическое исследование плацент основной группы показало несоответствие сроку гестации в 100% случаев, уменьшение количества терминальных

ворсин, патологическую незрелость, диссоциированное созревание ворсин хориона, преобладание промежуточных незрелых дифференцированных ворсин, располагающихся близко друг к другу, нарушение ветвления (табл. 1). Такие изменения приводят к снижению диффузионной способности плацент, способствуют замедлению роста тела плода и массы основных органов с развитием хронической внутриутробной гипоксии, дефициту массы тела. В плацентах от рожениц с недоношенной беременностью гипоплазия была установлена в 38,5% случаев. В ответ на развитие внутриутробной гипоксии возникают компенсаторно-приспособительные реакции, за счет чего частично компенсируется неблагоприятное воздействие гипоксии приростом массы, гиперплазия плаценты была установлена в 23,0% случаев. В группе сравнения ППК

составил от 0,13 до 0,16 в 100% случаев, что соответствует показателям при доношенной беременности.

Вся структура ворсин подчинена одной цели: увеличению площади контактов эритроцитов плода с омывающей материнской кровью. В основной группе синцитиальный покров ворсин был истончен. Ворсинчатый цитотрофобласт отсутствовал. Отмечался компенсаторный ангиоматоз, просвет капилляров расширен, переполнен эритроцитами. Ангиоматоз незрелых ворсинок сопровождается геморрагическими нарушениями в виде тромбоза межворсинчатого пространства и инфарктов ворсинчатого дерева, острой плацентарной недостаточностью. Последняя в основной группе диагностирована в 46,1% случаев, в группе сравнения – в 5,7% (p=0,001).

Таблица 1

Патоморфологические изменения в плацентах от рожениц с доношенной и недоношенной беременностью (%)

Патологические изменения	Основная группа (n=13)	Группа сравнения (n=35)	p
Несоответствие сроку гестации	100,0	0	0,0000***
Гипоплазия плаценты	38,5	0	0,0001***
Гиперплазия плаценты	23,0	0	0,0034**
Острая плацентарная недостаточность	46,1	5,7	0,0010**
Хроническая плацентарная недостаточность	92,3	8,6	0,0000***
Аномалии формы плаценты (ободок), прикрепления пуповины (оболочечное, краевое), оболочек (перетяжка)	92,3	22,9	0,0000***
Выраженные инволютивно-дистрофические изменения: фибриноидные некрозы, псевдоинфаркты, кальцификаты	84,6	40,0	0,0055*
Плацентит	7,7	0	0,9070
Хориоамнионит	46,1	35,4	0,4853
Децидуит	53,8	22,9	0,0397
Лейкоцитарная инфильтрация в оболочках, в межворсинчатом пространстве, в стенках сосудов	38,5	34,3	0,7474

Примечание: * – p<0,01; ** – p<0,005; *** – p<0,0001.

В большинстве терминальных ворсин выявлены ворсины незрелого и нефункционального характера. Материнская кровь не омывает сближенные ворсины, это так называемые «афункциональные зоны». Объем материнской крови уменьшен, развивается гипоксия, нарушается гемостаз, имеют место тромбозы и кровоизлияния в межворсинчатом пространстве, сосудах и оболочках, ишемические инфаркты. Признаки хронической плацентарной недостаточности выявлены в 92,3% случаев в основной группе, в группе сравнения – в 8,6% (p<0,0001).

В основной группе в 92,3% случаев выявлены ано-

малии формы плаценты (ободок), прикрепления пуповины (оболочечное, краевое), оболочек (перетяжка), что в 4,0 раза чаще, чем в группе с доношенной беременностью (p<0,0001). В плацентах основной группы в 2,1 раза чаще, чем в группе сравнения обнаруживали инволюционно-дистрофические изменения: фибриноидные некрозы, псевдоинфаркты, кальцификаты (p<0,001). При изучении показателей, характеризующих воспалительные изменения, достоверной разницы в сравниваемых группах не установлено.

По результатам морфометрического анализа гистологических препаратов плацент женщин, чья беремен-

ность окончилась преждевременно, установлены отклонения изученных показателей от параметров плацент женщин с доношенной беременностью (табл. 2). Наиболее высокие значения площади, вертикального размера и периметра терминальных ворсин обнаружены в плацентах женщин, родивших недоношенных детей. Среднее значение площади поперечного сечения

ворсин в основной группе составляет $2754,0 \pm 427,8$ мкм², что в 1,4 раза больше аналогичного показателя плацент от доношенных беременностей ($p < 0,05$). Средние значения вертикального размера ($57,968 \pm 4,2$ мкм²) и периметра ($203,217 \pm 14,7$ мкм²) основной группы в 1,2 раза превышали соответствующие показатели группы сравнения ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Таблица 2

Морфометрическая характеристика терминальных ворсин при недоношенной и доношенной беременности

Изучаемые показатели терминальной ворсины	Плаценты				Достоверность различия
	Недоношенная беременность (n=13)		Доношенная беременность (n=35)		
	Среднее значение	Стандартная ошибка	Среднее значение	Стандартная ошибка	
Площадь	2754,027	427,853	1929,506	181,157	0,041808*
Вертикальный размер	57,968	4,2095	47,848	2,2646	0,029677*
Горизонтальный размер	59,645	4,7732	52,062	2,2482	0,112324
Периметр	203,217	14,7196	168,519	7,5324	0,027526*
Количество сосудов	4,634	0,2870	5,744	0,0962	0,000021**
Расстояние большинства сосудов от синцитиотрофобласта	1,717	0,1426	1,015	0,0314	0,000045**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,00005$.

Отмечается бедность кровеносными сосудами терминальных ворсин при недоношенности. Доля капилляров в терминальных ворсинах плацент основной группы (4,6) была достоверно меньше количества капилляров в ворсинах плацент группы сравнения (5,7), а расстояние большинства капилляров ворсин от синцитиотрофобласта в основной группе (1,7) было достоверно больше, чем в группе сравнения (1,0).

Уменьшение содержания сосудов в общем объеме резорбционных ворсин и увеличение расстояния между кровью матери и плода ведет к недостаточности газообмена, к гипоксии. Увеличение средних значений площади поперечного сечения, вертикального размера и периметра терминальных ворсин способствует расширению площади газообмена между кровью матери и плода, что можно рассматривать, как компенсаторную реакцию. Узнать морфометрические показатели терминальных ворсин плаценты при физиологически протекающей беременности на разных сроках гестации и сравнить с полученными нами параметрами терминальных ворсин при недоношенной беременности не представляется возможным. Несмотря на это, можно заключить, что при недоношенной беременности в терминальных ворсинах плаценты, ответственных за обменные процессы между кровью матери и плода, имеются структурно-функциональные изменения, ведущие к снижению газообмена и питания плода.

Это ограничивает способность плаценты удовлетворять потребностям плода на поздних сроках беременности и может явиться причиной невынашивания.

Выводы

1. Морфологический анализ плацент от женщин с недоношенной беременностью показал несоответствие состояния плацент сроку гестации, уменьшение количества терминальных ворсин, патологическую незрелость, диссоциированное созревание ворсин хориона, преобладание промежуточных незрелых дифференцированных ворсин, располагающихся близко друг к другу, нарушение ветвления, геморрагические нарушения.

2. Количество капилляров в терминальных ворсинах плацент при недоношенности уменьшено, а расстояние большинства сосудов от синцитиотрофобласта увеличено, это отражает состояние плацентарной гипоксии и может явиться причиной преждевременного прерывания беременности.

3. Средние значения площади сечения, вертикального размера и периметра терминальных ворсин при недоношенной беременности увеличены по сравнению с аналогичными показателями в плацентах от доношенных беременностей, это способствует повышению площади газообмена и можно рассматривать как компенсаторную реакцию на тканевом уровне.

4. Микроморфометрический анализ помогает объективно оценить степень патологических изменений в терминальных ворсинах плаценты, дать прогноз развития ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубова Е.А., Буранова Ф.Б., Федорова Т.А., Щеголев А.И., Сухих Г.Т. Морфологическая характеристика терминальных ворсин при плацентарной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т.155, №4. С.505–510.
2. Дятлова Л.И., Герасимов В.Н. Особенности ультраструктуры маточно-плацентарной области при беременности, осложненной хориоамнионитом // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т.18, №2. С.181–188.
3. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпетической и цитомегаловирусной инфекциях // Бюллетень Сибирского Отделения Российской Академии Медицинских Наук. 2010. Т.30, №3. С.137–140.
4. Потаркина В.С. Патоморфология ворсин и сосудистого русла плаценты при маловодии // Смоленский медицинский альманах. 2017. №1. С.284–287. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patomorfologiya-vorsin-i-sosudistogo-rusla-platsenty-pri-malovodii/>
5. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А., Ляпин В.М., Куликова Г.В., Шмаков Р.Г. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т.154, №7. С.104–107.
6. Щеголев А.И., Ляпин В.М., Туманова У.Н., Воднева Д.Н., Шмаков Р.Г. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация её ворсин при ранней и поздней преэклампсии // Архив патологии. 2016. Т.78, №1. С. 13–18. doi: 10.17116/patol201678113-18
7. Egbor M., Ansari T., Morris N., Green C.J., Sibbons P.D. Pre-eclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta // *Placenta*. 2006. Vol.27, №6-7. P.727–734.
8. Junaid T.O., Brownbill P., Chalmers N., Johnstone E.D., Aplin J.D. Fetoplacental vascular alterations associated with fetal growth restriction // *Placenta*. 2014. Vol.35, №10. P.808–815. doi: 10.1016/j.placenta.2014.07.013
9. Junaid T.O., Bradley R.S., Lewis R.M., Aplin J.D., Johnstone E.D. Whole organ vascular casting and microCT examination of the human placental vascular tree reveals novel alterations associated with pregnancy disease // *Sci. Rep.* 2017. Vol.7, №1. P.4144. doi: 10.1038/s41598-017-04379-0
10. Lelić M., Ramić S., Žigić Z., Bogdanović G., Marković S. Stereological analysis of terminal villi of the placentas of pregnant woman with sideropenic anemia // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2014. Vol.14, №3. P.139–143. doi:10.17305/bjbms.2014.3.44
11. Rath G., Dhuria R., Salhan S., Jain A.K. Morphology and morphometric analysis of stromal capillaries in full term human placental villi of smoking mothers: an electron microscopic study // *Clin. Ter.* 2011. Vol.162, №4.

P.301–305.

12. Rossi R., Scillitani G., Vimercati A., Fiore M.G., Mastrodonato M., Resta L. Diabetic placenta: ultrastructure and morphometry of the term villi // *Anal. Quant. Cytopathol. Histopathol.* 2012. Vol.34, №5. P.239–247.

REFERENCES

1. Dubova E.A., Buranova F.B., Fyodorova T.A., Shchyogolev A.I., Sukhikh G.T. Morphological characteristics of the terminal villi in placental failure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2013; 155(4):507–511.
2. Dyatlova L.I., Gerasimov V.N. Specifics ultrastructure of utero-placental area in pregnancy complication by chorioamnionitis. *The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium»* 2016; 18(2):181–188 (in Russian).
3. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. Morphometric researches fetoplacental of the barrier of villus of the placenta at herpes and cytomegalovirus infections. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* 2010; 30(3):137–140 (in Russian).
4. Patarykina V.S. Pathomorphology of chorionic villi and the blood vessels of placenta during oligoamnios. *Smolenskiy meditsinskiy almanakh* 2017; 1:284–287. Available at: <https://cyberlenin-ka.ru/article/n/patomorfologiya-vorsin-i-sosudistogo-rusla-platsenty-pri-malovodii/> (in Russian).
5. Shchogolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M., Kulikova G.V., Shmakov R.G. Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in pre-eclampsia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2013; 154(1):92–95.
6. Shchegolev A.I., Lyapin V.M., Tumanova U.N., Vodneva D.N., Shmakov R.G. Histological changes in the placenta and vascularization of its villi in early- and late-onset preeclampsia. *Arkhiv patologii* 2016; 78(1):13–18 (in Russian). doi: 10.17116/patol201678113-18
7. Egbor M., Ansari T., Morris N., Green C.J., Sibbons P.D. Pre-eclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta. *Placenta* 2006; 27(6-7):727–734.
8. Junaid T.O., Brownbill P., Chalmers N., Johnstone E.D., Aplin J.D. Fetoplacental vascular alterations associated with fetal growth restriction. *Placenta* 2014; 35(10):808–815. doi: 10.1016/j.placenta.2014.07.013
9. Junaid T.O., Bradley R.S., Lewis R.M., Aplin J.D., Johnstone E.D. Whole organ vascular casting and microCT examination of the human placental vascular tree reveals novel alterations associated with pregnancy disease. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):4144. doi: 10.1038/s41598-017-04379-0
10. Lelić M., Ramić S., Žigić Z., Bogdanović G., Marković S. Stereological analysis of terminal villi of the placentas of pregnant woman with sideropenic anemia. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2014; 14(3):139–143. doi:10.17305/bjbms.2014.3.44
11. Rath G., Dhuria R., Salhan S., Jain A.K. Morphology and morphometric analysis of stromal capillaries in full term human placental villi of smoking mothers: an

electron microscopic study. *Clin. Ter.* 2011; 162(4):301–305.

12. Rossi R, Scillitani G, Vimercati A, Fiore MG, Mas-

trodonato M, Resta L. Diabetic placenta: ultrastructure and morphometry of the term villi. *Anal. Quant. Cytopathol. Histopathol.* 2012; 34(5):239–247.

Поступила 13.07.2018

Контактная информация

Ольга Васильевна Островская,

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник,

руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии,

НИИ охраны материнства и детства,

680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1.

E-mail: iomid@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga V. Ostrovskaya,

MD, PhD, DSc, Leading staff scientist,

Head of Molecular Genetic Diagnosis Group of the Laboratory of Complex Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research,

Research Institute of Maternity and Childhood Protection,

49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.

E-mail: iomid@yandex.ru