

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА CLINICAL MEDICINE



УДК 618.39-021.3

DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-9

В.В. Енькова^{1,2},
О.В. Хоперская¹,
Е.В. Енькова¹,
А.А. Олина²,
Л.А. Новикова¹

Особенности видового состава и функциональной активности тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью и синдромом поликистозных яичников

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,

ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Менделеевская линия, д. 3, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

Автор для переписки: О.В. Хоперская (smv250587@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Среди проблем акушерства и гинекологии главенствующие позиции занимают вопросы бесплодия, невынашивания беременности, рождения доношенных здоровых детей. Синдром поликистозных яичников – заболевание, одним из клинических проявлений которого является бесплодие, влекущее за собой при наступлении спонтанной беременности у метаболически нескомпенсированных пациенток тяжелые осложнения гестации, что вносит значительный вклад в структуру перинатальной заболеваемости, а порой, и смертности. **Цель исследования:** Целью исследования являлось изучение видового состава и функциональной активности тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с синдромом поликистозных яичников и неразвивающейся беременностью, сравнение полученных данных с таковыми от пациенток с неразвивающейся беременностью без сопутствующих метаболических нарушений и при физиологическом течении беременности. **Материалы и методы:** Всего обследовано 60 пациенток. Иммуногистохимическая идентификация триптазы и химазы тучных клеток в образцах децидуальной ткани пациенток была проведена при помощи мышинных моноклональных антител к триптазе и химазе. Для визуализации протеаз при множественном иммуномаркировании были применены вторичные антитела для триптазы (Goat Anti-Rabbit Ig H&L, конъюгированные с Alexa Fluor-488) и химазы (Goat-Anti-Mouse Ig H&L, конъюгированные с Cy3). **Результаты:** Количество тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью и синдромом поликистозных яичников в 4,4 раза выше, чем при физиологической беременности и в 1,38 раз – при неразвивающейся беременности и отсутствии метаболических нарушений. Протеазный профиль тучных клеток сдвинут в сторону экспрессии химазы.

Сравнивая функциональную активность изучаемых клеток при неразвивающейся беременности в обеих группах свидетельствует об отсутствии влияния синдрома поликистозных яичников на степень дегрануляции тучных клеток. **Заключение:** Изменение количественного и качественного состава тучных клеток подтверждает их участие в патогенетических механизмах формирования неразвивающейся беременности на фоне неблагоприятных метаболических нарушений, характерных для синдрома поликистозных яичников.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; тучные клетки; децидуальная ткань; неразвивающаяся беременность

Для цитирования: Енькова ВВ, Хоперская ОВ, Енькова ЕВ, и др. Особенности видового состава и функциональной активности тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью и синдромом поликистозных яичников. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(1):107-117. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-9

Valeria V. Enkova^{1,2},
Olga V. Khoperskaya¹,
Elena V. Enkova¹,
Anna A. Olina²,
Lyubov A. Novikova¹

Features of the species composition and functional activity of mast cells in the decidual tissue of patients with undeveloped pregnancy and polycystic ovary syndrome

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott,
3 Mendeleev Line, St. Petersburg, 199034, Russia

Corresponding author: Olga V. Khoperskaya (smv250587@mail.ru)

Abstract

Background: Infertility, miscarriage, birth of full-term healthy children take dominant positions among the problems of obstetrics and gynecology. Polycystic ovary syndrome is a disease one of the clinical manifestations of which is infertility, severe complications of gestation of spontaneous pregnancy in metabolically uncompensated patients, which makes a significant contribution to the structure of perinatal morbidity, and sometimes mortality. **The aim of the study:** The aim of the study was to study the species composition and functional activity of mast cells in decidual tissue of patients with polycystic ovary syndrome and missed abortion, to compare the data obtained with those from patients with missed abortion without metabolic disorders and during the physiological course of pregnancy. **Materials and methods:** A total of 60 patients were examined. Immunohistochemical identification of mast cell tryptase and chymase in decidual tissue samples of patients was performed using mouse monoclonal antibodies to tryptase and chymase. Secondary antibodies for tryptase (Goat Anti-Rabbit Ig H&L conjugated with Alexa Fluor-488) and chemase (Goat-Anti-Mouse Ig H&L conjugated with Cy3) were used to visualize proteases in multiple immunomarking. **Results:** The number of mast cells in the decidual tissue of patients with missed abortion and POS is 4,4 times higher than in physiological pregnancy and 1,38 times higher in undeveloped pregnancy and the absence of metabolic disorders. The protease profile of mast cells is shifted towards chemase expression. The comparable functional activity of the studied cells in

missed abortion in both groups indicates the absence of the influence of polycystic ovary syndrome on the degree of mast cell degranulation. **Conclusion:** The changes in the quantitative and qualitative composition of mast cells confirms their participation in the pathogenetic mechanisms of the formation of missed abortion on a background of metabolic disorders typical for polycystic ovary syndrome.

Keywords: polycystic ovary syndrome; mast cells; decidual tissue; missed abortion

For citation: Enkova VV, Khoperskaya OV, Enkova EV, et al. Features of the species composition and functional activity of mast cells in the decidual tissue of patients with undeveloped pregnancy and polycystic ovary syndrome. Research Results in Biomedicine. 2020;6(1):107-117. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-9

Введение. Согласно современным представлениям, СПЯ (синдром поликистозных яичников) является полигенным эндокринным заболеванием, реализация которого происходит при участии внешних факторов. Основными проявлениями СПЯ являются гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников [1, 2]. В связи с демографической ситуацией, сложившейся в последние годы не только в нашей стране, но и в мире, особый интерес представляет влияние столь широко представленного патологического состояния (общепопуляционная частота встречаемости СПЯ составляет, по данным разных авторов, от 6-9% до 19,9%) на репродуктивную функцию женщин детородного возраста [2, 3]. Патогенетические механизмы бесплодия и невынашивания беременности, несмотря на большое количество публикаций по данной проблеме и высокий индекс цитирований, что свидетельствует об остром интересе к изучаемой теме, остаются до конца не установленными. Основной акцент современных исследований сводится к факту ановуляции, тогда как очень незначительное количество работ посвящено специфическим изменениям эндометрия, происходящим при СПЯ. Несмотря на имеющиеся данные о том, что частота невынашивания беременности, возникшей на фоне метаболических нарушений при СПЯ как спонтанно, так и при индукции, не отличается от общепопуляционной, многие исследователи пришли к противоположным выводам [4-7].

Несомненно влияние СПЯ на течение беременности. Установлена прямая связь с гипертензивными расстройствами во время беременности, гестационным сахарным диабетом, преэклампсией, риском преждевременных родов, повышением частоты оперативного родоразрешения и неблагоприятными перинатальными исходами, такими как низкие баллы по шкале Апгар, высокая заболеваемость и перинатальная смертность, ЗВУР или, наоборот, макросомия плода, аутизм, гиперреактивность и формирование фенотипа СПЯ у потомства [8, 9, 10]. Ввиду того, что морфологическим субстратом для формирования вышеуказанных осложнений является плацента, а на ранних этапах развития беременности – взаимоотношения между хориальной и децидуальной тканью, научный интерес представляет изучение морфофункциональных изменений, происходящих именно в децидуальной ткани пациенток, страдающих СПЯ. К сожалению, исследования подобного рода немногочисленны. Имеются единичные работы, посвященные изменениям в эндометрии при СПЯ. Взаимосвязь метаболических изменений, происходящих при СПЯ, и невынашивания беременности подтверждена в экспериментальной модели на животных [11]. Публикаций, оценивающих популяцию тучных клеток в децидуальной ткани при СПЯ, не найдено.

Согласно данным ряда исследователей, особенностями морфофункциональных изменений эндометрия при СПЯ являются нарушения циклических измене-

ний, провоспалительный цитокиновый профиль, изменение экспрессии рецепторов к половым гормонам, ведущее к прогестеронрезистентности и задержке децидуальной перестройки, что не может не отразиться на процессах имплантации и цитотрофобластической инвазии, а в последствии – и на функциональном состоянии плаценты [12, 13]. Увеличение провоспалительных цитокинов на фоне снижения числа НК-клеток в эндометрии при СПЯ также показано в исследовании Piltonen T.T. et al. [14].

Тучные клетки – гранулоциты, играющие ключевую роль в воспалительных и иммунологических реакциях. Установлен факт участия тучных клеток в физиологических циклических изменениях в эндометрии (изменение цитоархитектоники, ремоделирование спиральных артерий), а также в формировании и поддержании беременности, в связи с чем интересна их оценка в децидуальной ткани на ранних сроках беременности как при физиологическом, так и при осложненном ее течении [15, 16].

Триптаза и химаза тучных клеток – полифункциональные иммунологически активные протеазы, способные вызывать и поддерживать воспалительный процесс, а также обладать противовоспалительным эффектом в зависимости от ситуации, стимулировать пролиферацию и дифференцировку клеток, обеспечивая заживление, регенерацию тканей после повреждения, регулировать ангиогенез и структурную перестройку тканей. Роль тучных клеток и их протеаз в генезе патологических состояний, возникающих во время беременности, до сих пор недостаточно ясна.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 60 беременных женщин, сопоставимых по возрасту, срок гестации которых варьировал от 7 до 11 недель. Длительность пребывания погибшего плодного яйца в полости матки не превышала 7 дней, что было подтверждено результатами ультразвуко-

вых исследований. Пациенты были разделены нами на три группы по 20 человек: группа I – пациентки с СПЯ и неразвивающейся беременностью, II группа – здоровые пациентки с неразвивающейся беременностью и группа контроля – здоровые женщины, обратившиеся для прерывания беременности.

Гистологический материал был собран после эвакуации продуктов зачатия, фиксирован в 10% формалине, доставлен в НИИ ЭБМ в течение суток. Объект исследования – децидуальная ткань.

Детекция тучных клеток была осуществлена путем иммуногистохимической идентификации характерных протеаз. Для определения триптазы использовали кроличьи моноклональные антитела (Anti-Mast Cell Tryptase antibody, AbCam, #ab151757, разведение 1:1000), химазы – мышинные (Anti-Mast Cell Chymase antibody, AbCam, #ab2377, разведение 1:500). Козьи антимишнинные и антикроличьи антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена (AmpliStain™ anti-Mouse 1-Step Horseradish Peroxidase, SDT, и AmpliStain™ anti-Rabbit 1-Step Horseradish Peroxidase, SDT GmbH, Baesweiler, Germany) были применены как вторичные антитела согласно инструкции [17, 18]. Ядра клеток были окрашены гематоксилином Майера.

Аналогичные первичные антитела были использованы и для множественного иммуномаркирования. Для детекции химазы и триптазы использовали вторичные антитела: Goat Anti-Rabbit Ig H&L, конъюгированные с Alexa Fluor-488 (#ab150077) (разведение 1:500) и Goat-Anti-Mouse Ig H&L, конъюгированные с Cy3 (#ab97035) (разведение 1:500) соответственно. Визуализацию проводили, используя фильтры. Ядра клеток были окрашены неинтеркалирующим красителем DAPI (5 мкг/мл PBS, 15 сек). В качестве монтажной среды применяли Vectashield (Vector Laboratories, Burlingame, США).

Полученные срезы были оценены на аппаратно-программном комплексе для биологических исследований ZEISS Axio Imager.A2 (Carl Zeiss Microscopy, Германия). Документация изображений производилась камерой Camera AxioCam 506 color. Тучные клетки в децидуальной ткани определяли на полях зрения 700x500 мкм при 20-кратном увеличении. Для объективизации данных для каждого измерения проводили оценку 20 полей зрения в каждом образце. Обработку полученных

данных проводили с использованием программного обеспечения ZEN 2.3 (blue edition, Carl Zeiss, Germany). Достоверность различий в случае нормального распределения данных определялась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Был произведен подсчет тучных клеток с экспрессией различных протеаз в децидуальной ткани пациенток изучаемых групп. Результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1

**Содержание тучных клеток в децидуальной ткани
(по результатам иммуногистохимического окрашивания, на поле зрения)**

Table 1

**The content of mast cells in the decidual tissue (according to the results
of immunohistochemical staining, in the field of vision)**

	Триптаза	Химаза	Триптаза + химаза
I группа	9,48±0,76*	3,59±0,45*	2,69±0,34*
II группа	7,64±0,64*	2,21±0,34*	1,50±2,80*
Группа контроля	2,98±0,76	0,34±0,62	0,27±0,95

Примечание: * p<0.05 по сравнению с контролем

Note: * p<0.05 compared to control

Согласно полученным данным, содержание тучных клеток и количество их контактов друг с другом в децидуальной ткани пациенток первой и второй групп было выше в разы в сравнении с биоматериалом, собранным после прерывания нормально развивавшейся беременности, установлено большее число химаза-позитивных клеток и клеток с одновременной экспрессией химазы и триптазы. При этом при неразвивающейся беремен-

ности, возникшей на фоне СПЯ, общее число тучных клеток возросло в 4,4 раза, тогда как при неразвивающейся беременности без СПЯ – только в 3,2 (рис. 1).

В группе контроля количество тучных клеток, экспрессирующих химазу составило 9,47%, тогда как в первой группе – 22,78%, во второй – 19,47%, а клеток с одновременной экспрессией обеих протеаз – 7,52% в группе контроля, 17,06% – в первой группе и 13,22% – во второй (рис. 2).

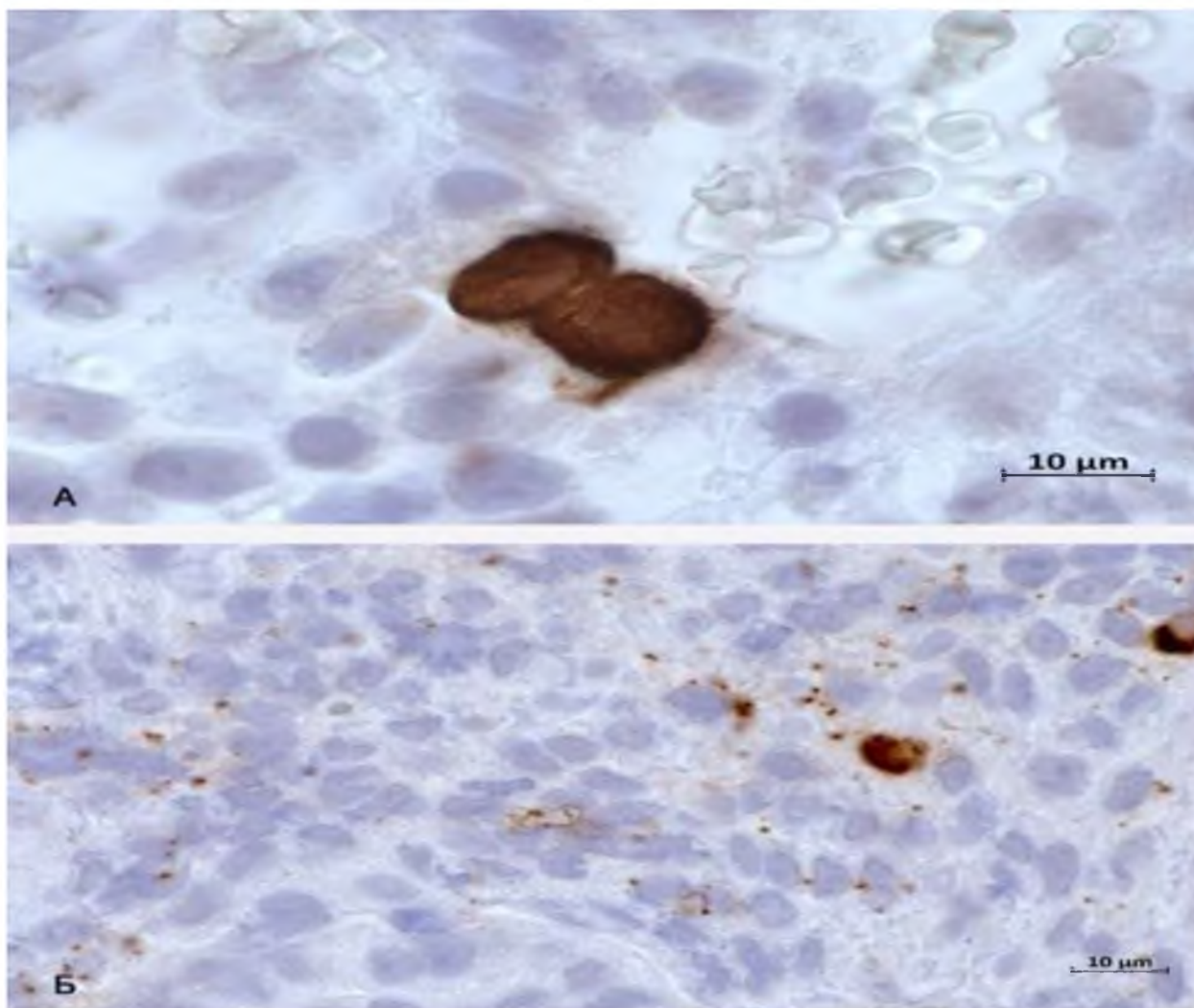


Рис. 1. Децидуальная ткань пациентки с неразвивающейся беременностью, развившейся на фоне СПЯ

Триптаза-позитивные тучные клетки. А – контакт тучных клеток, дегрануляция;
Б – активное высвобождение клетками гранул, содержащих триптазу, во внеклеточный матрикс децидуальной ткани.

Fig. 1. The decidual tissue of a patient with an undeveloped pregnancy that developed against the background of a POS

Tryptase-positive mast cells. A – contact of mast cells, degranulation; B – active release by cells of granules containing tryptase into the extracellular matrix of decidual tissue.

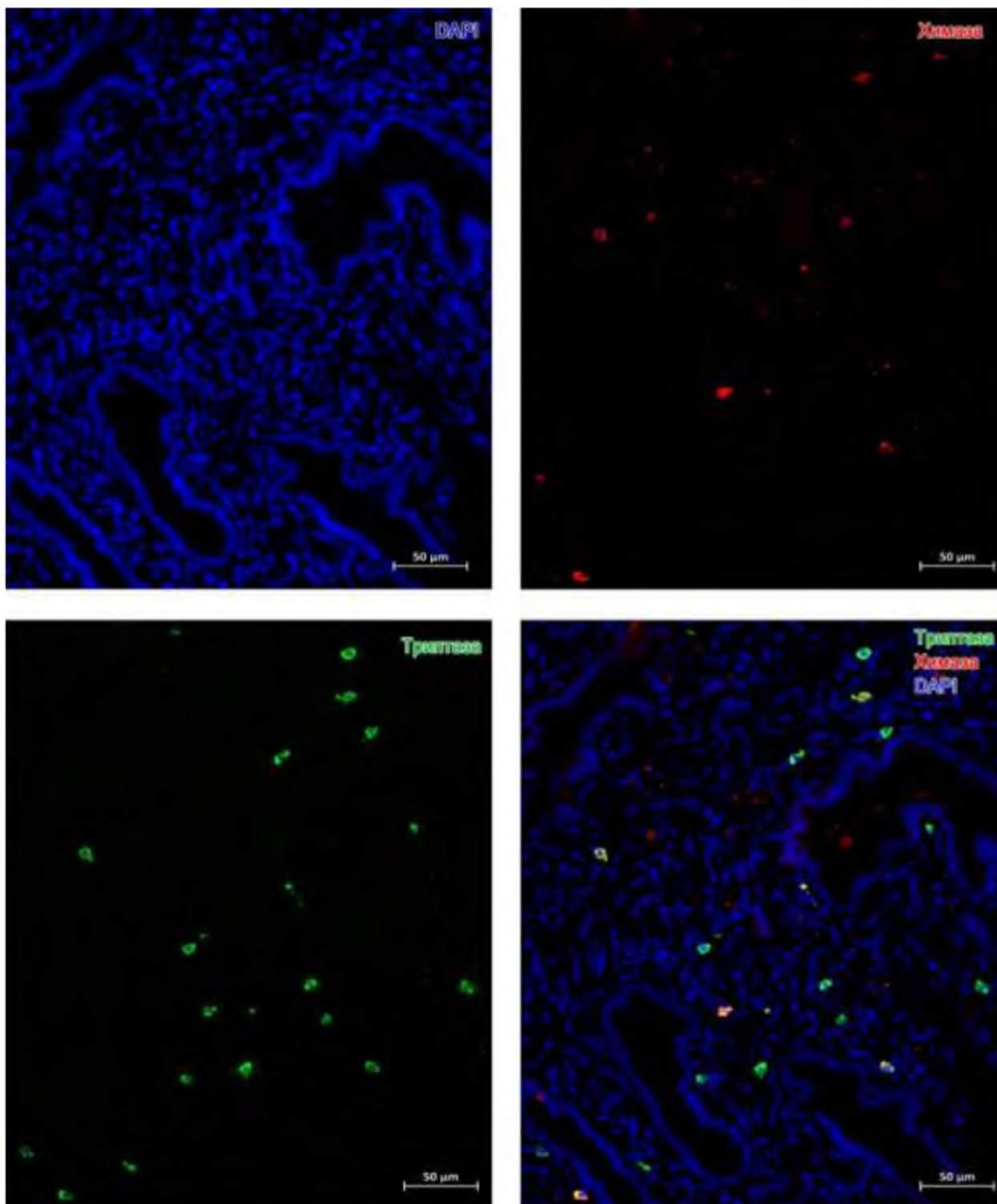


Рис. 2. Децидуальная ткань пациентки первой группы.
Множественное иммуномаркирование. Усиление экспрессии химазы.

Fig. 2. The decidual tissue of the patient of the first group.
Multiple immunomarking. Increased expression of chymase.

Количество тучных клеток, экспрессирующих химазу у пациенток I группы в сравнении со II было на 3,3% выше, а клеток с двойной экспрессией – на 3,8%.

Сдвиг протеазного профиля в сторону экспрессии химазы у пациенток с неразвивающейся беременностью и СПЯ, возможно, отражает влияние метаболических особен-

ностей, присущих СПЯ, на качественный состав тучных клеток.

Наряду с изменением количественного и качественного соотношения исследу-

емых клеток также выявлено изменение их функциональной активности при неразвивающейся беременности (табл. 2).

Таблица 2

**Интенсивность секреции протеаз тучными клетками
(по результатам иммуногистохимического окрашивания, на поле зрения)**

Table 2

The intensity of protease secretion by mast cells (according to the results of immunohistochemical staining, in the field of vision)

	Секреторный статус	I группа	II группа	Группа контроля
Триптаза- позитивные	Недегранулированные	49,80%	51,30%	79,60%
	Дегранулированные	50,20%	48,70%	20,40%
Химаза- позитивные	Недегранулированные	65,50%	69,60%	87,40%
	Дегранулированные	35,50%	36,40%	12,60%

Примечание: $p < 0.05$ по сравнению с контролем

Note: $p < 0.05$ compared to control

Достоверных различий в степени дегрануляции при наличии и отсутствии СПЯ не установлено, что позволяет сделать заключение об отсутствии влияния метаболических расстройств, присутствующих при СПЯ на функциональную активность тучных клеток. В то же время, возросшее количество тучных клеток при одинаково высокой функциональной активности, как и при неразвивающейся беременности без сопутствующего СПЯ, в итоге приводит к большему высвобождению секреторных гранул, часто расположенных на большом расстоянии от дегранулировавшихся клеток, у пациенток первой группы. Количество секреторных гранул в цитоплазме было значительно выше у пациенток с неразвивающейся беременностью вне зависимости от наличия СПЯ, что в сочетании с активной дегрануляцией указывает на усиленный биогенез протеаз при неразвивающейся беременности.

В исследованиях, посвященным изучению тучных клеток при неразвивающейся беременности, проведенных ранее, мы связывали повышенную способность к дегрануляции с аномальной ангиогенной активностью, вызванной недостаточной перфузией. На фоне метаболических нарушений, присущих СПЯ мы ожидали возрас-

тание числа дегранулировавшихся клеток, но вопреки нашим ожиданиям, активность дегрануляции в I и II группах была сопоставима и максимальна (по данным ранее проведенных исследований) [19, 20]. Возможно, способность тучных клеток к дегрануляции имеет пределы и ограничена, что требует подтверждения.

Избыточная экспрессия химазы, наряду с увеличением функциональной активности клеток, была показана нами при неразвивающейся беременности и явлениях децидуита, что позволило предположить участие химазы в процессах воспаления и фиброобразования [20]. Уточнение патогенетических механизмов взаимосвязи СПЯ и повышенной экспрессии химазы тучными клетками требует дальнейшего изучения.

Заключение. Установлено участие тучных клеток в патогенетических механизмах формирования неразвивающейся беременности на фоне СПЯ: их число в 4,4 раза выше, чем в децидуальной ткани пациенток с физиологической беременностью и в 1,38 раз – при неразвивающейся беременности и отсутствии метаболических нарушений. Протеазный профиль тучных клеток при изучаемом заболевании сдвинут в сторону экспрессии химазы, ко-

личество клеток с одновременной экспрессией обеих протеаз выше на 3,8% в сравнении с группой II. Функциональная активность тучных клеток при неразвивающейся беременности как при наличии, так и при отсутствии СПЯ сопоставима и максимальна, что при учете численного превосходства клеток при неразвивающейся беременности и СПКЯ, свидетельствует о большем высвобождении биологически активных веществ в децидуальной ткани пациенток I группы.

Список литературы

1. Микляева И.А., Данилова И.К. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста // Молодой ученый. 2018. N 24. С. 285-289.
2. Клинические рекомендации: Синдром поликистоза яичников в репродуктивном возрасте (протокол лечения) / ред. совет: Л.В. Адамян [и др.]. Москва, 2015. 22 с.
3. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria / B.O. Yildiz [et al.] // J. Hum. Reprod. 2012. N 27. P. 67-73. DOI: 10.1093/humrep/des232
4. Пустотина О.А., Ахмедова Э.А. Прегавивидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности в анамнезе // Медицинский совет. 2016. N 4. С. 130-136. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-4-130-136
5. Coagulation Biomarkers in Women with Recurrent Miscarriage and Polycystic Ovarian Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis / M.B. Cavalcante [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019. Vol. 79(7). P. 697-704. DOI: 10.1055/a-0884-3212
6. Association of testosterone and antimüllerian hormone with time to pregnancy and pregnancy loss in fecund women attempting pregnancy / L.A. Sjaarda [et al.] // Fertil. Steril. 2018. Vol. 109(3). P. 540-548. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.014
7. Атякшин Д.А., Бурцева А.С., Алексеева Н.Т. Триптаза как полифункциональный компонент секрета тучных клеток // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6, N 1. С. 121-132.
8. Insulin resistance does not affect early embryo development but lowers implantation rate in in vitro maturation-in vitro fertilization-embryo transfer cycle / E.M. Chang [et al.] // Clin. Endocrinol. 2013. Vol. 79(1). P. 93-99. DOI: 10.1111/cen.12099
9. Consensus on womens health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop / B.C. Fauser [et al.] // Group. Fertil Steril. 2012. Vol. 97(1). P. 28-38. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
10. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization / L. Sterling // Fertil. Steril. 2016. Vol. 105(3). P. 91-97. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.019
11. Mice endometrium receptivity in early pregnancy is impaired by maternal hyperinsulinemia / R. Li [et al.] // Mol. Med. Rep. 2017. Vol. 15(5). P. 2503-2510. DOI: 10.3892/mmr.2017.6322
12. Яковлев П.П., Коган И.Ю. Эндометрий и синдром поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, N 4. С. 60-66. DOI: 10.17816/JOWD67460-66
13. Delayed endometrial decidualisation in polycystic ovary syndrome. the role of AR-MAGEA11 / K. Younas [et al.] // J. Mol. Med. (Berl). 2019. Vol. 97(9). P. 1315-1327. DOI: 10.1007/s00109-019-01809-6
14. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro / T.T. Piltonen [et al.] // Hum. Reprod. 2015. Vol. 30(5). P. 1203-1215. DOI: 10.1093/humrep/dev055
15. Transfer of regulatory T cells into abortion-prone mice promotes the expansion of uterine mast cells and normalizes early pregnancy angiogenesis / K. Woidacki [et al.] // Scientific Reports. 2015. N 5. Art. 13938. DOI: 10.1038/srep13938
16. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification / D. Atiakshin [et al.] // Histochemistry and Cell Biology. 2017. Vol. 147(6). P. 683-694. DOI: 10.1007/s00418-017-1547-7
17. Buchwalow I.B., Böcker W. Immunohistochemistry: basics and methods. Springer, 2010. 268 p.
18. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Беременность ранних сроков. От прегавивидарной подготовки к здоровой гестации. Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2018. 800 с.

19. Гайская О.В. Клинико-диагностическое значение специфических маркеров при угрожающем выкидыше у беременных в первом триместре : дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2018. 109 с.

20. Хоперская О.В. Клинико-лабораторные и патоморфологические особенности неразвивающейся беременности : дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2018. 138 с.

References

1. Miklyaeva IA, Danilova IK. [Topical issues of polycystic ovary syndrome in women of reproductive age]. *Molodoy uchenyy*. 2018;24:285-289. Russian.

2. Adamyan LV, Andreeva EN, Gasparyan SV, et al. editors. *Clinical recommendations: polycystic ovarian syndrome in reproductive age (treatment protocol)*. Moscow; 2015. Russian.

3. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *J. Hum. Reprod.* 2012;27:67-73. DOI: 10.1093/humrep/des232

4. Pustotina OA, Akhmedova EA. Pregravid preparation of women with a history of miscarriage. *Medical Council*. 2016;4:130-136. Russian. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-4-130-136

5. Cavalcante MB, Sarno M, Cavalcante CT, et al. Coagulation Biomarkers in Women with Recurrent Miscarriage and Polycystic Ovarian Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(7):697-704. DOI: 10.1055/a-0884-3212

6. Lindsey AS, Sunni LM, Daniel LK, et al. Association of testosterone and antimüllerian hormone with time to pregnancy and pregnancy loss in fecund women attempting pregnancy. *Fertil. Steril.* 2018;109(3):540-548. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.014

7. Atyakshin DA, Burtseva AS, Alekseeva NT. Tryptase as a multifunctional component of mast cell secretion. *Journal of anatomy and histopathology*. 2017;6(1):121-132. Russian.

8. Chang EM, Han JE, Seok HH, et al. Insulin resistance does not affect early embryo development but lowers implantation rate in in vitro maturation-in vitro fertilization-embryo transfer cycle. *Clin. Endocrinol.* 2013;79(1):93-99. DOI: 10.1111/cen.12099

9. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus

Workshop. *Group. Fertil Steril.* 2012;97(1):28-38. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024

10. Sterling L, Liu J, Okun N, et al. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2016;105(3):91-97. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.019

11. Runqin L, Juan W, Junlin H, et al. Mice endometrium receptivity in early pregnancy is impaired by maternal hyperinsulinemia. *Mol. Med. Rep.* 2017;15(5):2503-2510. DOI: 10.3892/mmr.2017.6322

12. Yakovlev PP, Kogan IY. [Endometrium and polycystic ovary syndrome]. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(4):60-66. Russian. DOI: 10.17816/JOWD67460-66

13. Younas K, Quintela M, Thomas S, et al. Delayed endometrial decidualisation in polycystic ovary syndrome. the role of AR-MAGEA11. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2019;97(9):1315-1327. DOI: 10.1007/s00109-019-01809-6

14. Piltonen TT, Chen JC, Khatun M, et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro. *Hum. Reprod.* 2015;30(5):1203-1215. DOI: 10.1093/humrep/dev055

15. Woidacki K, Meyer N, Schumacher A, et al. Transfer of regulatory T cells into abortion-prone mice promotes the expansion of uterine mast cells and normalizes early pregnancy angiogenesis. *Scientific Reports*. 2015;5:13938. DOI: 10.1038/srep13938

16. Atiakshin D, Buchwalow I, Samoilova V, et al. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochemistry and Cell Biology*. 2017;147(6):683-694. Doi: 10.1007/s00418-017-1547-7. Russian.

17. Buchwalow IB, Boecker W. *Immunohistochemistry: basics and methods*. Springer; 2010.

18. Radzinsky VE, Orazmuradov AA. [Pregnancy of early terms. From pregravid preparation to healthy gestation]. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2018. Russian.

19. Gaiskaya OV. [Clinical and diagnostic significance of specific markers in threatened miscarriage in pregnant women in the first trimester] [dissertation]. Voronezh (Russia): Voronezh state medical University named after N.N. Burdenko; 2018. Russian.

20. Khoperskaya O. [Clinical, laboratory, and pathologic features of non-developing pregnancy] [dissertation]. Voronezh (Russia): Voronezh state medical University named after N.N. Burdenko; 2018. Russian.

Сведения об авторах:

Валерия Вадимовна Енькова, аспирант третьего года обучения по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина, образовательная программа: Кожные и венерические болезни, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», врач акушер-гинеколог, E-mail: enkova_lera@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3383-5755.

Ольга Викторовна Хоперская, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», врач акушер-гинеколог БУЗ ВО «ВГКБ №3», E-mail: smv250587@mail.ru, ORCID: 0000-0003-41998156.

Елена Владимировна Енькова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», E-mail: enkova@bk.ru, ORCID: 0000-00018885-1587.

Анна Александровна Олина, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора ГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», E-mail: olina29@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9101-7569.

Любовь Анатольевна Новикова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», E-mail: muzkvkd@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7775-858X.

Information about the authors

Valeria V. Enkova, 3rd-year Post-graduate Student of Training Programme 31.06.01 Clinical Medicine, Educational Program: Skin and Venereal Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Obstetrician-Gynecologist, E-mail: enkova_lera@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3383-5755.

Olga V. Khoperskaya, Candidate of Medical Sciences, Assistance Lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Obstetrician-Gynecologist, Voronezh City Clinical Hospital №3, E-mail: smv250587@mail.ru, ORCID: 0000-0003-41998156.

Elena V. Enkova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, E-mail: enkova@bk.ru, ORCID: 0000-00018885-1587.

Anna A. Olina, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Deputy Director, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, E-mail: olina29@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9101-7569.

Lyubov A. Novikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermato-venereology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, E-mail: muzkvkd@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7775-858X.

Статья поступила в редакцию 12 сентября 2019 г.

Receipt date 2019 September 12.

Статья принята к публикации 1 декабря 2019 г.

Accepted for publication 2019 December 1.