

## Уменьшение количества вирусэкспрессирующих клеток в плаценте после лечения рекомбинантным интерфероном альфа 2в хронической микст-вирусной инфекции у беременных женщин

*А.П. Милованов<sup>1</sup>, А.Н. Шувалов<sup>2</sup>, Т.В. Фокина<sup>1</sup>, В.А. Мхитаров<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

**Введение.** В последние годы большое внимание уделяется микст-вирусным инфекциям как этиологическим причинам спонтанных выкидышей, неразвивающейся беременности, преждевременных родов и других акушерских осложнений. Остается много неясных вопросов о путях инфицирования матерей, проницаемости плацентарного барьера, тропности отдельных вирусов в отношении плацентарных и материнских клеток. Ведутся интенсивные поиски новых лечебных подходов в лечении вирусных инфекций у беременных женщин. Наиболее перспективной становится интерферонотерапия с помощью эндогенных интерферонов второго поколения: рекомбинантных интерферонов типа I – IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ . Цель исследования – оценка эффективности лечения интерфероном альфа 2в беременных женщин с ранее подтвержденной микст-вирусной инфекцией в цервико-вагинальных смывах (ПЦР анализ) с помощью иммуногистохимической визуализации вирусов в клетках плаценты и базальной оболочки.

**Материалы и методы.** Обследованы две группы по 30 женщин, у которых до беременности в смывах методом ПЦР обнаружены папилломавирус человека (HPV), цитомегаловирус (CMV) и вирус простого герпеса типа 2 (HSV2). Первая группа, кроме витаминов, не использовала другого лечения. Вторая, аналогичная группа женщин получала три цикла интерферона альфа 2в свечах по 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней начиная с 14-й недели беременности, далее на 22–24-й и 32–34-й неделях. Родившиеся в срок плаценты изучены морфологическим методом с выявлением и подсчетом лимфолейкоцитарных очагов и иммуногистохимическим анализом в них вирусэкспрессирующих клеток. Проведен статистический анализ полученных данных с использованием U-критерия Манна–Уитни.

**Результаты.** В плацентах второй группы беременных существенно уменьшилось количество воспалительных очагов (с 48,2 до 30,3%). Антивирусный эффект достоверно зафиксирован в клетках материнской крови между ворсин плацент, децидуальных клетках эндометрия, а также в инвазивных клетках цитотрофобласта. Синцитиотрофобласт ворсин подтвердил высокую устойчивость к CMV, а также особую уязвимость его к HPV и HSV2.

**Заключение.** Впервые получены морфологические доказательства положительного противовирусного действия этого интерферона на материнские клетки у беременных женщин с хронической микст-вирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** микст-вирусная инфекция, HPV, CMV, HSV2, терапия, интерферон альфа 2в, иммуногистохимия, плацента

**Для корреспонденции:** Андрей Петрович Милованов. E-mail a\_p\_milovanov@mail.ru

**Для цитирования:** А.П. Милованов, А.Н. Шувалов, Т.В. Фокина, В.А. Мхитаров. Уменьшение количества вирусэкспрессирующих клеток в плацентах после лечения рекомбинантным интерфероном альфа 2в хронической микст-вирусной инфекции у беременных женщин. Клини. эксп. морфология. 2019;8(3):28-34. DOI: 10.31088/CEM2019.8.3.28-34

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 03.07.2019. Получена после рецензирования 29.08.2019. Принята в печать 18.09.2019.

## Decrease in the number of virus-expressing cells in placentas of pregnant women with chronic mixed-viral infection after interferon alfa 2b treatment

*A.P. Milovanov<sup>1</sup>, A.N. Shuvalov<sup>2</sup>, T.V. Fokina<sup>1</sup>, V.A. Mkhitarov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.F. Hamalei National Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

**Introduction.** In recent years, much attention is given to mixed viral infections as the etiological factors causing spontaneous miscarriages, missed miscarriage, preterm births and other obstetric complications. Many questions about the route of infection in women, the placental porosity, the tropism of individual viruses to placental and maternal cells remain unclear. New therapy approaches are being developed for the viral infections' treatment in pregnant women. Interferon therapy with endogenous second-generation interferons (recombinant type I interferons: IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) is the most promising management tactics. The aim of the study was to evaluate the efficacy of interferon alfa-2 treatment in pregnant women with previously confirmed mixed viral infection in cervico-vaginal lavages (PCR analysis) by means of immunohistochemical imaging of viruses in the placenta cells and decidual membrane.

**Materials and methods.** Two groups of 30 women each were included in this research. Human papillomavirus (HPV), cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus-2 (HSV2) were detected in PCR lavages before pregnancy in each patient. The first group was treated with nothing but vitamins. The second group underwent three courses of 500000 IU alfa 2b interferon suppositories treatment, twice a day for 10 days starting at 14 week and then during 22-24 weeks and 32-34 weeks of pregnancy. The morphological evaluation of full-term placentas was carried out, lymphocyte and leukocyte infiltration foci were identified and counted, immunohistochemical analysis of virus-expressing cells in them was performed. Statistical analysis of the data was conducted using the Mann-Whitney U-test.

**Results.** The second group showed a substantial decrease in number of inflammatory sites (from 48,2% to 30,3%). The antiviral effect was observed in maternal blood between placental villi, in endometrium decidual cells, and in cytotrophoblastic invasive cells. Villi syncytiotrophoblast proved to be highly resistant to CMV, but quite vulnerable to HPV and HSV2.

**Conclusion.** A novel morphological data was obtained demonstrating the positive antiviral effect of the alfa 2b interferon on maternal cells in pregnant women with chronic mixed viral infection.

**Key words:** mixed virus infection, HPV, CMV, HSV2, treatment, interferon alfa 2b, immunohistochemistry, placenta

**Corresponding author:** Andrey P. Milovanov, a\_p\_milovanov@mail.ru

**For citation:** A.P. Milovanov, A.N. Shuvalov, T.V. Fokina, V.A. Mkhitarov. Decrease in the number of virus-expressing cells in placentas of preagnant women with chronic mixed-virus infection after treatment with interferon alfa 2b. Clin. exp. morphology. 2019;8(3):29-35. (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2019.8.3.28-34

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received 03.07.2019. Received in revised forms 29.08.2019. Accepted 18.09.2019.**

## Введение

В последние годы большое внимание уделяется микст-вирусным инфекциям как этиологическим причинам спонтанных выкидышей, неразвивающейся беременности, преждевременных родов и других акушерских осложнений. С помощью ПЦР анализа цервик-влагиальных смывов у женщин чаще определялись вирус простого герпеса типа 2 (HSV2), цитомегаловирус (CMV) и папилломавирус человека (HPV) либо их ассоциации. В этом разделе акушерства остается много неясных вопросов о путях инфицирования матерей, проницаемости плацентарного барьера, тропности отдельных вирусов в отношении плацентарных и материнских клеток. Тем не менее прямых иммуногистохимических исследований плацент мало; они касались поражений отдельными вирусами в различных по степени инфицирования группах беременных женщин.

Так, по данным T.L. Scatter et al. [1], среди женщин Новой Зеландии с родами в срок иммуногистохимическим методом диагностировано наличие HPV в эпителии эндометриальных желез, децидуальных клетках, синцитиотрофобласте и стромальных клетках ворсин плацент. Было подчеркнута сопряжение пораженных клеток HPV с очагами лимфомакрофагальной инфильт-

рации эндометрия. В другой работе флуоресцентная иммуногистохимия подтвердила наличие HPV в синцитиотрофобласте ворсин при ранних выкидышах и доношенных родах у женщин Дании [2]. По мнению M. Uenaka et al. [3], в 35 плацентах женщин Японии, у которых родились дети с признаками CMV-инфекции, в 86% случаев этот вирус обнаружен в фибробластах и эндотелиоцитах сосудов ворсин. Структурные особенности уязвимости плацентарного барьера для HSV и CMV и других патогенов представлены в специальном обзоре D.P. Robbins et al. [4].

Согласно современным запросам здравоохранения, ведутся интенсивные поиски новых подходов в лечении вирусных инфекций у беременных женщин. Наиболее перспективной становится интерферонотерапия с помощью эндогенных интерферонов второго поколения: рекомбинантные интерфероны I типа (IFN  $\alpha$ , IFN  $\beta$ ), в том числе отечественный аналог – интерферон альфа 2в (IFN  $\alpha$ 2в); он разрешен Минздравом России для применения с 14-й недели беременности. Появились первые отечественные работы, посвященные лечению IFN $\alpha$  у беременных женщин при субклинических формах HPV-инфекций [5] и плацентарной недостаточности [6]. Продолжением этих

клинических исследований стала морфометрическая работа, основанная на количественной оценке основных компонентов плацент после аналогичной цикловой терапии интерфероном альфа 2в беременных женщин с хронической НРV-инфекцией [7]. Интерферонотерапия привела к достоверному уменьшению воспалительных очагов, межворсинчатых кровоизлияний, незрелых ворсин и признаков плацентарной недостаточности за счет активизации компенсаторных реакций плацент.

Настоящее исследование основано на упомянутом выше материале плацент с акцентом на иммуногистохимическом выявлении вирусов при учете следующих предпосылок:

1) предварительный просмотр микропрепаратов плацент для отбора тех из них, в которых видны очаги воспаления с иммуновизуализацией вирусов;

2) выявление тропизма вирусного поражения основных материнских и плацентарных клеток.

Цель исследования – оценить эффективность лечения интерфероном альфа 2в у беременных женщин с ранее подтвержденной микст-вирусной инфекцией в цервико-вагинальных смывах (ПЦР анализ) с помощью иммуногистохимической визуализации вирусов в клетках плаценты и базальной оболочки.

### Материалы и методы

После получения информированного письменного согласия пациенток в роддомах Московской области собраны плаценты двух групп беременных женщин. Первая группа (30 пациенток, средний возраст 26,5 года) соматически здоровые женщины. До беременности в цервико-влагалищных смывах при диагностике ПЦР у них выявлено носительство НРV (100%), преимущественно типов 16, 6, а также CMV – 76,6% и HSV2 – 46,6%. У трети женщин диагностированы внешние проявления НРV хронической инфекции (кондиломы – 26,6%, дисплазии шейки матки – 33,3%). Кроме витаминов женщины во время беременности не получали другого лечения. У всех пациенток были первые или вторые самостоятельные роды на 38–40-й неделях.

Вторая группа (30 пациенток) соответствовала первой по возрасту, паритету родов, доношенному сроку и отсутствию соматической патологии. До настоящей беременности у них в цервико-влагалищных смывах в 100% случаев выявлен НРV, а также CMV (40%) и HSV2 (33,3%). У женщин диагностированы наружный папилломатоз (23,3%) и дисплазии шейки матки (45,2%). Эти пациентки получали рекомбинантный интерферон альфа 2в + токоферол ацетат и аскорбиновую кислоту (ВИФЕРОН®) в свечах по 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней начиная с 14-й недели, далее на 22–24-й неделе и на 32–34-й неделе (всего три цикла).

Сразу после самостоятельных родов из плацент вырезали полоску ткани шириной 2–3 см через всю толщу

и доставляли ее в НИИ морфологии человека, где забирала 5–7 кусочков из хориальной и базальной пластин. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили по стандартной схеме, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. После просмотра микропрепаратов в микроскопе Leica 2500 (Германия) отбирали срезы с очагами воспаления и использовали их для иммуногистохимического исследования со следующими антителами: 1) моноклональные мышинные антитела против НРV (типы 6, 11 и 18, клон 4с4, Novocastra, Германия); 2) моноклональные мышинные антитела против CMV (клон QB1/42, Novocastra, Германия); 3) поликлональные кроличьи антитела против HSV2 (клон 123, Cell Marque, США). Для демаскировки антигенов срезы помещали в микроволновую печь на 20 минут. Использована единая система детекции Novolink TM Polymer (Германия) с докраской срезов гематоксилином Майера. Иммуновизуализация вирусов осуществлялась в отобранных срезах плаценты с очагами воспаления, которые учитывали отдельно. В них определяли процент выявляемости вирусов в целом и по видам клеток плацент и базальных пластинок. Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. В качестве положительного контроля использованы три случая оперативно удаленных кондилом промежности (в первой группе один, во второй два).

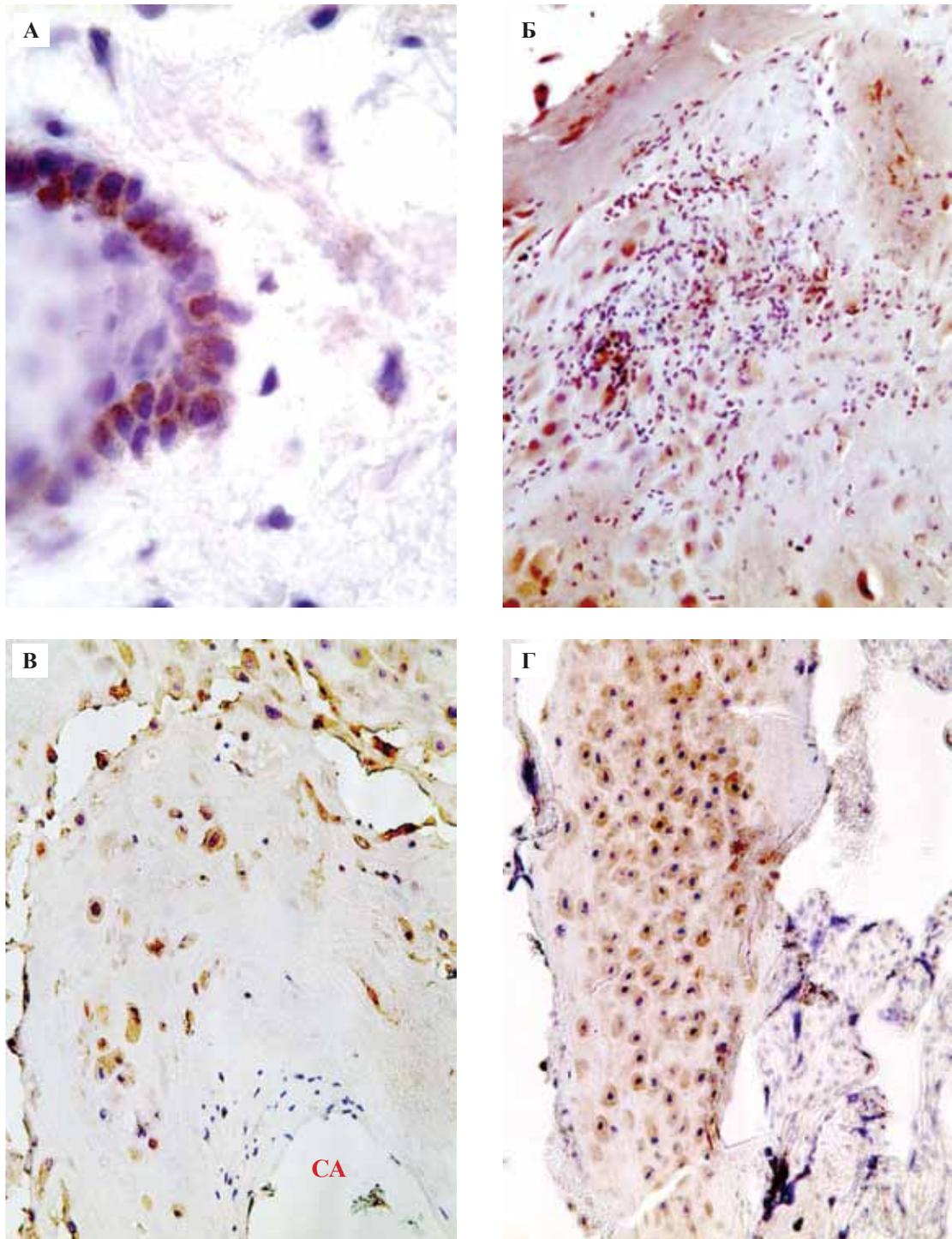
### Результаты

Первоначально получено подтверждение специфичности иммуногистохимической реакции с использованием положительного контроля – выявления НРV в оперативно удаленной кондиломе (рис. 1 А). При  $\times 1000$  реакция антиген–антитело визуализирована в виде мелкоточечных коричневых включений в ядрах и цитоплазме клеток ростковой зоны эпидермиса кожи (поражение НРV).

В первой группе, нелеченных беременных женщин, носительниц микст-вирусной инфекции, в плацентах обнаружены разного объема лимфолейкоцитарные очаги в составе базальной пластины и межворсинчатом пространстве. По клеточному составу в них преобладали лимфоциты, макрофаги, отдельные плазматические клетки и сегментоядерные лейкоциты, то есть была картина хронического эндометрита (рис. 1 Б).

Из 120 проанализированных микропрепаратов подобные очаги выявлены в 58 (суммарно 48,2%), в основном в базальной оболочке и межворсинчатом пространстве. Важным разделом работы стало определение тропности конкретных вирусов в отношении плацентарных, инвазивных и материнских клеток в процентах к общему количеству вирусэкспрессирующих клеток (табл. 1).

Следовательно, в первой группе женщин наиболее часто определяются НРV-инфицированные инвазивные клетки, в частности интерстициальный цитотрофобласт, проникающий среди материнских клеток



*Рис. 1.* Иммуногистохимическое выявление вирусов в нелеченой группе женщин.

- А – коричневые частички в цитоплазме и ядре (HPV) ростковых клеток эпидермиса в составе папилломы,  $\times 1000$ ,  
 Б – вирусэкспрессирующие клетки (HPV) в составе лимфолейкоцитарного очага базального эндометрия,  $\times 200$ ,  
 В – вирусэкспрессирующий цитотрофобласт (HSV2) в стенке преформированной спиральной артерии (СА),  $\times 200$ ,  
 Г – вирусэкспрессирующие децидуальные клетки (CMV) в базальном эндометрии,  $\times 200$

*Fig. 1.* Immunohistochemical detection viruses in group of women without treatment.

- А – brown points in cytoplasm and nucleus (HPV) of growing cells of epidermis at papilloma,  $\times 1000$ ,  
 Б – virus-expressing (HPV) cells in party lympholeucocytated place of endometrium basalis,  $\times 200$ ,  
 В – virus-expressing (HSV2) cytotrophoblast in wall spiralis arteria (CA),  $\times 200$ ,  
 Г – virus-expressing (CMV) decidual cells in basalis endometrium,  $\times 200$

Таблица 1 / Table 1

**Тропность HPV к разным клеткам (%)**  
**HPV tropism to different cells (%)**

Вид клеток	Первая группа	Вторая группа
Интерстициальный цитотрофобласт	19,55 (8,8–20,1)	17,92 (17,3–18,2)*
Материнские клетки среди ворсин	5,42	0
Децидуальные клетки	13,35	0
Синцитиотрофобласт ворсин	13,3	0
Всего	38,83	17,92

\*p&lt;0,05

в сторону спиральных артерий эндометрия, поражая их стенки. На втором месте по частоте выявления были децидуальные клетки и клетки материнской крови в межворсинчатом пространстве плаценты. Столь же поражаемым оказался синцитиотрофобласт – важный компонент плацентарного барьера.

Другой вирус – HSV2 – в очагах воспаления выявлялся почти в 2 раза чаще, чем HPV, при изменении тропности поражаемых клеток (табл. 2).

При сохранении примерно такого же процента HSV2-пораженных инвазивных клеток, в том числе в стенках преформированных спиральных артерий (рис. 1 В), стало больше материнских элементов крови среди ворсин плаценты, децидуальных клеток и, главное, синцитиотрофобласта ворсин, что наглядно свидетельствовало о высокой проницаемости этого вируса через плацентарный барьер.

CMV занимал промежуточную позицию по степени поражения плацентарных и материнских клеток (табл. 3).

В отношении тропности CMV отмечена аналогичная поражаемость инвазивных клеток, синцитиотро-

фобласта ворсин, как при других инфекциях, с явным сохранением подобного показателя для децидуальных клеток (рис. 1 Г).

Следовательно, в нелеченой группе женщин иммуногистохимическое исследование выявило значительную инфицированность инвазивных клеток для всех исследованных вирусов, существенную для материнских клеток и разную для синцитиотрофобласта ворсин. Уязвимость плацентарного барьера выявлена при HPV- и HSV2-инфекции и отсутствии таковой для CMV.

Во второй группе женщин, которым проведено три цикла лечения интерфероном альфа 2в во время беременности, в доношенных плацентах сохранились небольшие очаги лимфоцитов и макрофагов. Из 112 микропрепаратов они обнаружены только в 34 (30,3%), преимущественно в базальной оболочке. Изучение тропности определяемых вирусов (табл. 1–3) показало отсутствие HPV в материнских клетках крови, децидуальных клетках и синцитиотрофобласте ворсин, поражения HSV2 материнских клеток крови, а также инфицированности CMV материнских клеток крови и синцитиотрофобласта ворсин. Другие клетки и интерстициальный цитотрофобласт подтвердили достоверное снижение их зараженности остальными типами вирусов. Главными объектами антивирусного действия интерферона альфа 2в стали материнские клетки крови и децидуальные клетки эндометрия (табл. 1–3). Особая вирусзависимая реакция обнаружена в синцитиотрофобласте ворсин – внешнем клеточном компоненте плацентарного барьера, контактирующем с инфицированной материнской кровью. Барьер оказался проницаемым для HPV, HSV с хорошим лечебным эффектом и непродоходимым для CMV.

Итак, во второй группе беременных женщин с подтвержденной микст-вирусной инфекцией цикловое лечение этим интерфероном зафиксировало его положительный эффект в отношении всех материнских вирусологических клеток и достоверное уменьшение

Таблица 2 / Table 2

**Тропность HSV2 к разным клеткам (%)**  
**HSV2 tropism to different cells (%)**

Вид клеток	Первая группа	Вторая группа
Интерстициальный цитотрофобласт	20,35 (16,6–21,1)	22,85 (21,8–23,5)**
Материнские клетки среди ворсин	16,25	0
Децидуальные клетки	19,02 (18,6–20,7)	16,20 (12,4–17,1)**
Синцитиотрофобласт ворсин	16,90 (16,5–19,2)	12,21 (10,5–14,6)**
Всего	89,62	51,26

\*\* p&lt;0,001

Таблица 3 / Table 3

**Тропность CMV к разным клеткам (%)**  
**CMV tropism to different cells (%)**

Вид клеток	Первая группа	Вторая группа
Интерстициальный цитотрофобласт	21,35 (20,2–21,9)	9,55 (8,9–10,5)**
Материнские клетки среди ворсин	5,46	0
Децидуальные клетки	12,72 (13,2–14,3)	9,86 (8,2–13,0)**
Синцитиотрофобласт ворсин	0	0
Всего	39,59	19,41

\*\* p&lt;0,001

количества инфицированного интерстициального цитотрофобласта. Особого внимания заслуживали факт высокой поражаемости плацентарного барьера для HSV2 в первой группе женщин и достоверное уменьшение количества инфицированного синцитиотрофобласта во второй группе.

### Обсуждение

Ухудшение репродуктивного здоровья женщин России связано с ростом частоты вирусного поражения. Вирусоносительство или хроническая микст-вирусная инфекция представляют серьезную угрозу для беременных. Распространяясь гематогенным путем, микст-вирусы попадали в плаценту, которая служила основным барьером для их проникновения к эмбриону или плоду. Проницаемость плацентарного барьера определялась степенью его зрелости в зависимости от срока беременности [7]. Например, HPV легко проходил несовершенный барьер в I триместре, вызывая от 16 до 60% выкидышей с преобладающим вирусным поражением синцитиотрофобласта ворсин. Во II триместре вирусы обуславливали разрывы плодных оболочек и преждевременные роды. В III триместре плацентарный барьер оказался более устойчивым к вирусному повреждению.

Наши данные по иммуногистохимической визуализации HPV близки аналогичным материалам T.L. Sletter et al. [1]. В отношении других вирусов подтвердилась большая частота поражения интерстициального цитотрофобласта в сравнении с относительной устойчивостью синцитиотрофобласта ворсин доношенной плаценты [4]. Важными для акушерства явились исследования, в которых предпринимались попытки интерферонотерапии вирусных инфекций у беременных женщин. Наиболее перспективными в этом плане оказались рекомбинантные интерфероны I типа, в частности интерферон альфа 2в, который подтвердил свою пользу при субклинических формах HPV [5] и плацентарной недостаточности [6, 7]. В связи с этим определяющей стал вопрос, насколько эффективно цикловое лечение данным интерфероном беременных женщин с подтвержденным носительством микст-вирусной инфекции. При ответе на него следует учитывать следующие доказанные факты.

1. В леченой группе беременных женщин в децидуальной оболочке уменьшилось количество очагов воспаления, в них исчезли вирусопораженные клетки материнского происхождения (клетки крови в межворсинчатом пространстве, децидуальные клетки). Цикловое применение интерферона в свечах поддерживало постоянную высокую концентрацию интерферона в организме беременных женщин.

2. Синцитиотрофобласт ворсин как важнейший компонент плацентарного барьера подтвердил высокую поражаемость для HPV и HSV2 и отсутствие таковой для CMV при достоверном лечебном эффекте интерферонотерапии.

### Заключение

При констатации у женщин до беременности микст-вирусной инфекции в цервико-вагинальных смывах цикловое лечение рекомбинантным интерфероном альфа 2в начиная с 14-й недели гестации подтвердило его антивирусный эффект даже при наличии у женщин ассоциации вирусов. На клеточном уровне организации плаценты и базальной пластины получена морфологическая доказательная база эффективности цикловой интерферонотерапии при хронической микст-вирусной инфекции у беременных женщин.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.П. Милованов, А.Н. Шувалов, Т.В. Фокина.

Сбор и обработка материала – Т.В. Фокина, А.П. Милованов, В.А. Мхитаров

Написание текста – А.П. Милованов.

Редактирование – А.П. Милованов, Т.В. Фокина, А.Н. Шувалов.

### Author contributions

Conceived the study and designed the experiment: A.P. Milovanov, A.N. Shuvalov, T.V. Fokina.

Collected the data and performed the analysis: T.V. Fokina,

A.P. Milovanov, V.A. Mkhitarov.

Wrote the paper: A.P. Milovanov.

Edited the manuscript: A.P. Milovanov, T.V. Fokina, A.N. Shuvalov.

### Литература/References

- Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placentas and pregnancy complications. *Mod. Pathol.* 2015;28:1369–82.
- Ambuhl LMM, Villadsen AB, Baandrup U, Dybkaer K, Sørensen S. HPV16 E6 and E7 upregulate interferon-induced Antiviral Response Genes ISG15 in Human Trophoblast Cells. *Pathogens.* 2017;6(3). Pii: E40.
- Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, Deguchi M, Kanzawa M, Itoh T. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. *Placenta.* 2019;75:62–7.
- Robbins JR, Bakardiyeva AI. Pathogens and the Placental Fortress. *Curr. Opin Microbiol.* 2012;15(1):36–43.
- Зароченцева Н.В., Метелева Е.А., Торшина З.В. Вирус папилломы человека и беременность. *Вестник Ферона.* 2013;1:17–20. Zarochentseva NV, Meteleva EA, Torshina ZV. Virus papillomy`cheloveka i beremennost`. *Vestnik Ferona.* 2013;1:17–20 (In Russ.).
- Логутова Л.С., Малиновская В.В., Новикова С.В., Агажданова Е.А., Инванчук Л.И., Черныавская Л.В. Место интерферонкорректирующей терапии в лечении плацентарной недостаточности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2011;3:81–83. Logutova LS, Malinovskaya VV, Novikova SV, Agazhdanova EA, Invanchuk LI, Chernyavskaya LV. Place of interferon-modulatory therapy in the management of placental insufficiency. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2011;3:81–83 (In Russ.).
- Милованов А.П., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Зароченцева Н.В., Кешьян Л.В., Фокина Т.В., Микаэлян А.В.

Противовоспалительный эффект препарата Виферон® при хронической папилломавирусной инфекции беременных женщин по данным морфометрии плацент. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017;2:28–33. *Milovanov AP, Malinovskaya VV, Vyzhlova EN, Zaro-*

*chentseva NV, Keshyan LV, Fokina TV, Mikaelyan AV.* Anti-inflammatory effect of domestic medicinal preparation Viferon in chronic papillomavirus infection of pregnant women according morphometry of placenta. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya.* 2017;2:28–33 (In Russ.).

### Информация об авторах

Андрей Петрович Милованов – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека.

Александр Николаевич Шувалов – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи.

Татьяна Васильевна Фокина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека.

Владимир Аршакович Мхитаров – кандидат биологических наук, руководитель группы информатики и морфометрии НИИ морфологии человека.

### Author information

Andrey P. Milovanov – Dr. Sci. (Med.), Head Researcher Reproduction Pathology Laboratory, Research Institute of Human Morphology. <https://orcid.org/0000-0001-8804-0258>

Alexandr N. Shuvalov – Cand. Sci. (Med.), Researcher of National Medical Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Academician N.F. Gamalei of Ministry Healthcare of Russian Federation.

Tatyana V. Fokina – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Reproduction Pathology Laboratory, Research Institute of Human Morphology. <https://orcid.org/0000-0002-2467-7660>

Vladimir A. Mkhitarov – Cand. Sci. (Biol.), Head of the group of informatics and morphometry of the Research Institute of Human Morphology. <https://orcid.org/0000-0002-4427-1991>