

ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО Фолликуло- И ЭМБРИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

**К. В. Краснопольская¹, О. В. Новикова², К. М. Исакова¹,
Д. И. Рау¹, Л. В. Шостенко¹, А. П. Куллыев¹**

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва

² ГБУЗ МО МОНИКИ, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ собственных данных об эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток после консервативного лечения атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) и начального рака эндометрия (РЭ).

Материалы и методы. В исследование включены 54 женщины с исходным диагнозом АГЭ ($n = 28$) и начального РЭ ($n = 26$). В группу сравнения вошли 50 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПБ).

Результаты. Проведено сравнение раннего фолликуло- и эмбриогенеза у пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ между собой, а также с контрольной группой с ТПБ по следующим параметрам: количество зрелых ооцитов, частота оплодотворения, дробление, выход бластоцист, а также процент выхода бластоцист от оплодотворившихся ооцитов.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований в направлении оценки исходов программ экстракорпорального оплодотворения, наступления клинической беременности и рождения здорового ребенка в программах ВРТ у пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия, начальный рак эндометрия, эмбриогенез, консервативное лечение.

INTRICACIES OF EARLY FOLLICULO- AND EMBRYOGENESIS IN PATIENTS AFTER CONSERVATIVE TREATMENT OF ATYPICAL HYPERPLASIA AND EARLY STAGE ENDOMETRIAL CANCER

**K. V. Krasnopol'skaya¹, O. V. Novikova², K. M. Isakova¹,
D. I. Rau¹, L. V. Shostenko¹, A. P. Kullyev¹**

¹ State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology"

² State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirskiy"

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of our own data on the effectiveness of the programs of assisted reproductive technologies (ART) in patients after conservative treatment of atypical endometrial hyperplasia and early stage endometrial cancer.

Materials and Methods. The study comprised 54 women with an initial diagnosis of atypical endometrial hyperplasia (AEH) ($n = 28$) and early stage endometrial cancer (EC) ($n = 26$). The comparison group included 50 patients with tubo-peritoneal factor of infertility.

Results. Early folliculo- and embryogenesis was compared in patients with atypical endometrial hyperplasia and early stage endometrial cancer after they had undergone conservative treatment within the group and with the control group with tubo-peritoneal factor of infertility, based on the following parameters: the number of mature oocytes, frequency of fertilization, crushing, blastocyst production, as well as the rate of blastocyst production from fertilized oocytes.

Conclusion. It is necessary to carry out further research aimed at the assessment of the outcomes of in-vitro fertilization programs, the improvement of clinical pregnancy rates and the births of healthy babies in assisted reproductive technologies programs for patients after conservative treatment of atypical endometrial hyperplasia and early stage endometrial cancer.

Keywords: atypical hyperplasia, early stage endometrial cancer, embryogenesis, conservative treatment.

Обзор литературы

Согласно статистическим данным, представленным в отчете о встречаемости онкологических заболеваний в Российской Федерации, частота рака эндометрия (РЭ) неуклонно возрастает и оставляет 8,0 % среди всех онкологических заболеваний женщин. В абсолютных значениях ежегодно диагностируется порядка 27 тысяч случаев заболевания РЭ. РЭ является второй по частоте после рака шейки матки злокачественной опухолью женских половых органов, а средний возраст заболевших раком тела матки в России составляет 62,6 года [1]. На долю женского населения репродуктивного возраста приходится 5,2 % пациенток с данным диагнозом, что соответствует более 1300 женщин в год. К пациенткам с высоким риском развития РЭ относятся женщины с избыточно массой тела, сахарным диабетом, а также с синдромом поликистозных яичников [2].

Имея рост числа злокачественных образований, в том числе в репродуктивном возрасте [3, 4], с одной стороны, мы также сталкиваемся и с тем, что в современном мире происходит откладывание репродуктивной функции [5] и, как следствие, снижение рождаемости, что отрицательно сказывается на демографической ситуации как в России, так и в мире [6].

Атипичская гиперплазия эндометрия (АГЭ) представляет собой истинный предрак тела матки, частота ее прогрессирования в РЭ составляет 29 % [7]. В связи со схожестью течения и высокой частотой прогрессирования АГЭ в РЭ, выработаны единые подходы к консервативной терапии обоих заболеваний у пациенток репродуктивного возраста.

Несмотря на высокую эффективность самостоятельной гормонотерапии в лечении АГЭ и начального РЭ, в отличие от традиционного хирургического лечения наблюдается высокая частота рецидивов, достигающая, по данным метаанализа, от 20 до 40 %. Согласно статистическим данным, рецидивы заболевания встречаются в 26 % случаев при АГЭ и 36 % при РЭ. При этом возможно развитие рецидива как в ранние сроки — спустя всего 4–6 месяцев после окончания первичного лечения и достиже-

ния полного ответа, так и в поздние сроки — спустя 10 лет [8].

Учитывая тенденцию к отсроченному деторождению, возрастает число женщин, у которых РЭ диагностируется раньше, чем наступает первая беременность. В связи с этим на первый план среди методов лечения бесплодия у данной когорты пациенток встают методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что связано также с тем, что зачастую онкологи рекомендуют реализовать репродуктивную функцию в кратчайшие сроки после проведенной терапии, до возникновения рецидива заболевания.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) — это современный метод лечения бесплодия, при котором полученные ооциты оплодотворяются вне организма. Развитие эмбрионов происходит в лабораторных условиях и впоследствии производится их перенос в полость матки. Техника ЭКО была впервые применена для лечения бесплодия в 1978 г. [9], а в последующие десятилетия число программ ЭКО неуклонно росло. Многие факторы способствовали улучшению ЭКО, включая появление новых методов обработки спермы, интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), культивирования эмбрионов, криоконсервации и преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-А) [10].

Первым ребенком, родившимся с помощью метода ЭКО, была Луиза Браун, появившаяся на свет в 1978 году в Великобритании. С тех пор произошло множество прорывов как в клинической медицине, так и в фундаментальной науке. Проведение программ ЭКО позволило огромному количеству бесплодных пар иметь своих детей. По современным оценкам, на сегодняшний день около 7 миллионов детей по всему миру рождены с помощью программ ЭКО [11].

ЭКО является сложным процессом и включает в себя несколько этапов, в результате которых происходит оплодотворение яйцеклеток в лабораторных условиях. Эмбрионы, полученные в программе ЭКО, затем помещаются в полость матки для последующей имплантации. Несомненно, улучшенные и оптимизированные процедуры, а также значительные

технологические достижения способствовали увеличению успеха ЭКО [12]. Сегодня, когда технология ЭКО доступна в большинстве стран мира, практика и показатель успешности в среднем не отличаются от клиники к клинике.

Тенденция к отсроченному деторождению и риски развития рецидива заболевания приводят к тому, что применение методов ВРТ становится наиболее востребованным у пациенток после консервативного лечения АГ и начального РЭ. Необходимо принимать во внимание влияние возрастного фактора на частоту наступления беременности в программах ЭКО: в возрастной группе 31–35 лет она составляет 44 %, тогда как в группе 40–42 года 23 %, а у пациенток старше 43 лет 4 % [13].

Так как методы ВРТ становятся основным способом преодоления бесплодия у пациенток с АГЭ и РЭ в анамнезе, важно оценить характеристики раннего фолликулогенеза у этих женщин. В связи с чем целью данного исследования было сравнение раннего фолликуло- и эмбриогенеза у пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ.

Материалы и методы

В проведенном исследовании участвовали 104 пациентки репродуктивного возраста. Основную группу составили 54 женщины с исходным диагнозом АГЭ ($n = 28$) и начального РЭ ($n = 26$). В группу сравнения вошло 50 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПБ).

Принимая во внимание тот факт, что возрастной фактор играет роль не только в ответе яичников на стимуляцию суперовуляции, но

и в характеристике эмбриогенеза, все пациентки в обеих группах были разделены согласно возрастной структуре на три группы (до 35 лет, от 35 до 40 лет, старше 40 лет) с целью исключения влияния возраста, а также для более корректного сравнения. При этом средний возраст пациенток составил 35,4 лет.

Все пациентки 1 группы были разделены на 2 подгруппы исходя из нозологии заболевания: АГЭ и РЭ. Каждая подгруппа, в свою очередь, была разделена в зависимости от возрастного фактора.

В ходе работы предполагалась оценка не только количества полученных зрелых ооцитов, но и оценка таких параметров, как частота оплодотворения, дробление, выход бластоцист, а также процент выхода бластоцист от оплодотворившихся ооцитов.

Метод оплодотворения определялся исходя из истории заболевания пациентки и показателей спермограммы супруга. Оплодотворение проводилось не позднее, чем через 40 часов после введения триггера, оценка оплодотворения производилась спустя 16–20 часов после оплодотворения. Эмбрионы культивировались в каплях культуральной среды (Irvine Scientific, USA или COOK, USA) под минеральным маслом в атмосфере 5 % CO₂ не более чем по 5 в капле.

Результаты

На первом этапе был проведен сравнительный анализ пациенток основной группы с пациентками контрольной группы с ТПБ в аналогичной возрастной подгруппе по показателям гормонального статуса. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Гормональный статус пациенток с АГЭ и РЭ и пациенток с ТПБ

	АГЭ + РЭ (n = 54)			ТПБ (n = 50)		
	До 35 лет	35–40 лет	40+	До 35 лет	35–40 лет	40+
АМГ нг/мл (среднее)	8,7±1,1	1,6±0,3	0,6±0,1	3,2±0,8	1,8±0,5	0,7±0,1
ФСГ мЕд/мл (среднее)	6,1±0,6	8,9±0,2	7,2±0,4	8,4±1,1	9,8±0,3	9,6±0,2
ЛГ мЕд/мл (среднее)	4,2±0,7	4,8±0,3	4,3±0,2	5,3±0,9	5,0±0,4	12,0±0,2

Сравнение эмбриологического этапа у пациенток с АГЭ в зависимости от возрастной группы

АГЭ			
	До 35 лет (n = 12)	35–40 лет (n = 8)	40+ (n = 8)
Количество полученных ооцитов (среднее, min, max)	17,1 (2–31)	12,1 (5–20)	13,1 (2–59)
Частота оплодотворения (среднее, min, max)	11 (1–16)	9 (5–19)	9 (0–47)
Дробление (среднее, min, max)	10,8 (1–16)	8,8 (5–19)	9,8 (1–47)
Выход бластоцист (среднее, min, max)	6 (0–11)	4,1 (1–7)	4,7 (0–23)
Процент выхода бластоцист от оплодотворившихся ооцитов	54,5 %	46 %	52 %

После проведения анализа состояния овариального резерва, уровня антимюллерова гормона (АМГ) и гормонального статуса можно сделать вывод, что пациентки с АГЭ и начальным РЭ аналогичны пациенткам с ТПБ по оцениваемым параметрам в разных возрастных подгруппах, то есть возможно их дальнейшее сравнение на эмбриологическом этапе в программах ЭКО. Так, например, в группе 35–40 лет уровень АМГ в среднем составил $1,6 \pm 0,3$ и $1,8 \pm 0,5$ нг/мл у пациенток с АГЭ и РЭ соответственно.

В исследовании был проведен сравнительный анализ раннего фолликулогенеза у пациенток с АГЭ в зависимости от возрастной группы, при котором было выявлено, что процент выхода бластоцист от оплодотворившихся ооцитов составил 54,5, 46 и 52 % соответственно (данные представлены в табл. 2).

Аналогично была проведена оценка эмбриологического этапа у пациенток с РЭ в зависимости от возрастной группы (данные представлены в таблице 3).

Результат во второй подгруппе был сопоставим с первой: значимых отклонений по ос-

новным показателям выявлено не было, при этом процент выхода бластоцист от оплодотворившихся ооцитов составил 53, 38 и 41 % соответственно.

После сравнения пациенток обеих подгрупп с контрольной группой пациенток с ТПБ в аналогичных возрастных категориях достоверных различий при оценке раннего фолликуло- и эмбриогенеза по проценту оплодотворения, выходу бластоцист получено не было (результаты представлены в табл. 4).

При проведении программ ЭКО наиболее показательным при оценки фолликуло- и эмбриогенеза является процент выхода бластоцист от количества оплодотворившихся ооцитов. Таким образом, в основной и контрольной группах количество бластоцист, пригодных к переносу эмбриона в полость матки, идентично и составило четыре (рис. 1).

Известно, что в оценке эффективности программ ВРТ ключевую роль играет такой показатель, как частота наступления беременности на пациентку в разных возрастных группах (табл. 5).

Сравнение эмбриологического этапа у пациенток с начальным РЭ в зависимости от возрастной группы

РЭ			
	До 35 лет (n = 12)	35–40 лет (n = 9)	40+ (n = 5)
Количество полученных ооцитов (среднее, min, max)	16 (8–24)	8,6 (2–22)	3,8 (0–10)
Частота оплодотворения (среднее, min, max)	10 (8–12)	6 (1–15)	3 (0–4)
Дробление (среднее, min, max)	10,3 (8–12)	6 (1–16)	2,8 (0–5)
Выход бластоцист (среднее, min, max)	5,3 (4–7)	2,3 (1–5)	1,2 (0–2)
Процент выхода бластоцист от оплодотворившихся ооцитов	53 %	38 %	41 %

Таблица 4

Сравнение эмбриологического этапа у пациенток с АГЭ и РЭ и пациенток с ТПБ (%)

	АГЭ + РЭ (n = 54)	ТПФ (n = 50)
Количество полученных ооцитов (среднее, min, max)	10,7 (0–59)	11,3 (0–35)
Частота оплодотворения (среднее, min, max)	8,0 (0–46)	7,0 (0–27)
Дробление (среднее, min, max)	8,0 (0–46)	7,5 (0–27)
Выход бластоцист (среднее, min, max)	4,0 (0–26)	4 (0–27)

Проведя в нашей работе оценку данного показателя, мы получили следующие данные: частота наступления беременности на перенос эмбрионов у пациенток основной группы в зависимости от возраста в программах ЭКО составила 50, 25 и 0 % соответственно. В программах ЭКО-крио частота наступления беременности стабильно высокая во всех возрастных группах, она составила 53, 50 и 57 % соответственно. При этом в группе 40+ у пациенток в программах ЭКО беременностей не отмечено. Столь низкий показатель связан с тем, что 93 % женщин при наличии бластоцист высокого качества проводилось ПГТ-А. Таким образом, количество пациенток, которым проведен перенос эмбрионов в программе стимулированного цикла,

не является достоверно значимым ввиду своей малой выборки. При этом в группе ЭКО-крио у пациенток в аналогичной возрастной выборке показатель частоты наступления беременности достоверно выше — 57 %.

При анализе эффективности программ ВРТ у данной группы пациенток в программе ЭКО в возрасте до 35 лет процент наступления беременности аналогичен пациенткам с ТПБ, при этом среднее количество попыток составило 1,7. В возрастной группе 35–40 лет этот процент ниже, чем у пациенток с ТПБ, что связано с состоянием эндометрия, среднее количество попыток составляет 2,3.

В программах ЭКО с использованием ооцитов донора процент наступления беременности

Процент выхода бластоцист

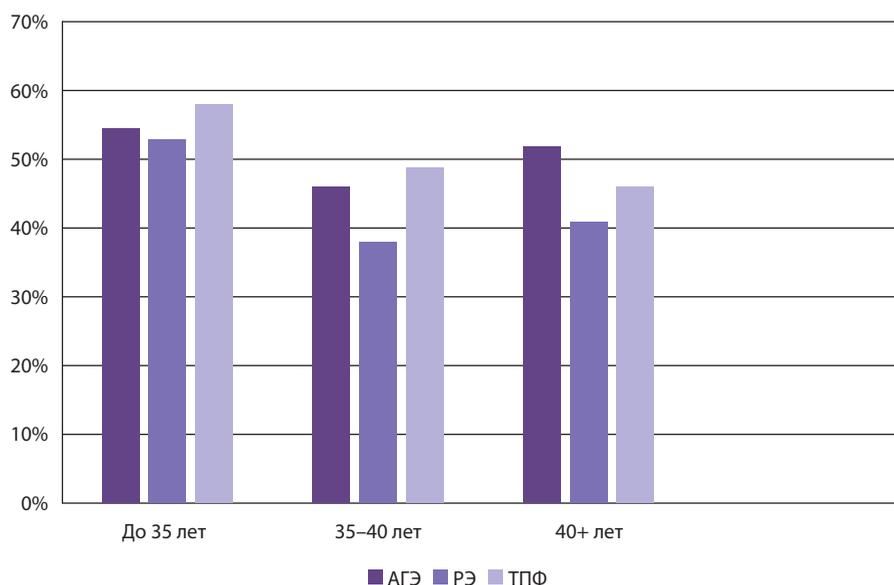


Рис. 1. Процент выхода бластоцист от количества оплодотворившихся ооцитов у пациенток с АГЭ, РЭ, ТПБ.
 АГЭ — атипическая гиперплазия эндометрия
 РЭ — рак эндометрия
 ТПБ — трубно-перитонеальное бесплодие

Эффективность ВРТ по частоте наступления беременности у пациенток с АГЭ и РЭ в зависимости от возрастной группы (%)

	До 35 лет (n = 24)	35–40 лет (n = 17)	40+ (n = 13)
ЭКО	50	25	0
ЭКО-крио	53	50	57
ЭКО-ОД		100	29

крайне высокий в группе 35–40 лет и составляет 100 %. В группе 40+ — 29 %, при этом среднее количество попыток 3,4 на пациентку с АГЭ и РЭ в анамнезе.

Заключение

Проведенное исследование показало, что значимых отклонений по состоянию овариального резерва, а также по показателям раннего фолликуло- и эмбриогенеза, а именно по количеству полученных ооцитов, частоте оплодотворения, дробления, выходу бластоцист, а также проценту выхода бластоцист от оплодотворившихся ооцитов при сравнении пациенток

после консервативного лечения по поводу АГЭ и начального РЭ и пациенток с ТПБ в аналогичных возрастных группах получено не было.

Различия в группах с АГЭ и начальным РЭ в сравнении с группой пациенток с ТПБ наблюдались у пациенток в старшем репродуктивном возрасте, что, с одной стороны, подтверждает влияние эндометриального фактора на показатель частоты наступления беременности, а с другой — говорит о необходимости проведения ПГТ-А у пациенток в позднем репродуктивном возрасте для выбора последующей тактики достижения беременности в отведенные онкологом сроки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. *Haoula Z., Salman M., Atiomo W.* Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27:1327–31.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
4. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019
5. *Корнеева И. Е.* Общая концепция диагностики и классификация форм бесплодия. В кн.: Бесплодный брак: Современные подходы к диагностике и лечению: Руководство. Под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. М: ГЭОТАР-Медиа 2010; 21–52.
6. Федеральная служба государственной статистики (Росстат) «Женщины и мужчины России 2020». Статистический сборник. 2020; 23–24.
7. *Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J.* The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56(2):403–12.
8. *Новикова О. В., Авасова Ч. А., Новикова Е. Г., Краснополянская К. В., Лозовая Ю. А., Чархифалакян А. В.* «Новый вариант гормонального лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности».
9. *Stephoe, P. C. and Edwards, R. G.* (1978) Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 12, 366.
10. *Claire Basille, René Frydman, Abdelwahab El Aly,* *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 145 (2009) 9–13
11. *De Mouzon, J.* (2006) IVF monitoring worldwide (ICMART). *Human Reprod.* 21 (suppl 1), i76.
12. *Geary, S. and Moon, Y. S.* (2006) The human embryo in vitro — recent progress. *J. Reprod. Med.* 51, 293–302.

13. *Краснопольская К. В., Назаренко Т. А.* Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностические и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий: руководство. М: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

АВТОРЫ

Краснопольская Ксения Владиславовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ), руководитель отделения ВРТ, врач акушер-гинеколог, Клиника репродуктивного здоровья «PRIOR-clinic», Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а, Москва, ул. Потаповский переулок, 4 стр 1, 101000; ksu0207@mail.ru

Krasnopol'skaja Ksenija V., Doctor of Medical Sciences, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, State budgetary institution of health care Moscow Region "Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology", head of department of high reproductive technologies, obstetrician-gynecologist, «PRIOR-clinic», Russia, Moscow, st. Pokrovka, 22 a; Potapovskij pereulok 4 str. 1, 101000; ksu0207@mail.ru

Новикова Ольга Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей МО при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Россия, Москва, ул. Щепкина 61/2, 129110, onov@bk.ru

Novikova Olga V., Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Advanced Training of Doctors of the Moscow Region at the State budgetary institution of health care Moscow Region «Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimírsky», Russia, Moscow, Shchepkina str. 61/2, 129110, onov@bk.ru

Исакова Камила Муслимовна, кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог, научный сотрудник ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ), Москва, ул. Покровка, д. 22а, isakama@yandex.ru

Isakova Kamila M., candidate of medical Sciences, obstetrician-gynecologist, research associate, State budgetary institution of health care Moscow Region "Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology", Russia, Moscow, st. Pokrovka, 22a, isakama@yandex.ru

Рау Дарья Ивановна, акушер-гинеколог, аспирант отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ), Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а, 101000, dariarau23@gmail.com

Rau Daria I., obstetrician-gynecologist, postgraduate student of the Department of reproduction, State budgetary institution of health care Moscow Region "Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology", Moscow, Russia, Moscow, st. Pokrovka, 22a, 101000, dariarau23@gmail.com

Шостенко Лидия Владимировна, акушер-гинеколог, аспирант отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ), Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а; 101000, lisdsonnn@gmail.com

Shostenko Lidia V., obstetrician-gynecologist, postgraduate student of the Department of reproduction, State budgetary institution of health care Moscow Region "Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology", Moscow, Russia, st. Pokrovka, 22 a; 101000, lisdsonnn@gmail.com

Куллыев Андрей Поллыевич, кандидат медицинских наук, врач-эмбриолог, отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ), Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а, andreykullyev@gmail.com

Kulliev Andrey P., candidate of medical Sciences, embryologist, research associate, State budgetary institution of health care Moscow Region "Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology", Russia, Moscow, st. Pokrovka, 22a, andreykullyev@gmail.com