

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИГУАНИДОВ ПРИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© Е.В. Мусина, И.Ю. Коган

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург

Для цитирования: Мусина Е.В., Коган И.Ю. Возможности применения бигуанидов при фиброзно-кистозной болезни у женщин репродуктивного возраста // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 3. — С. 35–40. <https://doi.org/10.17816/JOWD68335-40>

Поступила: 07.02.2019

Одобрена: 22.03.2019

Принята: 10.06.2019

■ **Актуальность.** Глобальной проблемой здравоохранения и медицинской науки является ассоциированный рост частоты эндокринно-обменных и онкологических заболеваний, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Так, частота сахарного диабета в популяции стремительно увеличивается уже многие годы. Аналогичные тенденции отмечены в динамике частоты онкологической патологии, прежде всего рака молочной железы, который в структуре онкологической заболеваемости женского населения занимает лидирующее место. Известно, что сахарный диабет и связанная с ним инсулинорезистентность оказывают крайне негативное влияние на репродуктивную функцию женщины, приводят к развитию гиперпластических процессов молочных желез. Наименее изучены и разработаны механизмы развития, своевременная диагностика, профилактика и лечение фиброзно-кистозной мастопатии, пролиферативные формы которой служат фоном для развития злокачественной опухоли, а атипичские варианты рассматривают в качестве предракового состояния. Вероятно, патогенез развития гиперпластических процессов в молочных железах и риск неопластической трансформации при нарушениях углеводного обмена могут быть связаны с особыми факторами. Актуальной задачей является разработка способов патогенетически обоснованной коррекции фиброзно-кистозной мастопатии, что имеет принципиальное значение для определения фармакологических стратегий вторичной профилактики рака молочной железы, в связи с этим большой интерес вызывает изучение возможностей применения бигуанидов.

Цель — провести сравнительную оценку эффективности использования метформина у больных фиброзно-кистозной мастопатией, имеющих инсулинорезистентность и при ее отсутствии.

Материалы и методы исследования. Обследовано 120 женщин в возрасте от 18 до 40 лет включительно с клиническими и/или ультразвуковыми признаками фиброзно-кистозной мастопатии. По результатам вычисления индекса НОМА пациентки были разделены на две группы: первая — 66 женщин с инсулинорезистентностью (НОМА > 2,5) и вторая — 54 женщины без инсулинорезистентности (НОМА < 2,5). Масталгию оценивали при помощи визуально-аналоговой шкалы. Ультразвуковое исследование молочных желез выполняли на 5–7-й день менструального цикла. С целью количественного анализа изображения паренхимы органа определяли следующие показатели: а) толщину паренхимы (фиброгландулярной зоны); б) диаметр млечных протоков; в) экзогенность. Все пациентки получали метформин в дозе 1500 мг в сутки. Динамический контроль клинической картины заболевания и ультразвуковых показателей паренхимы молочной железы осуществляли через 3 и 6 мес. от начала терапии.

Результаты исследования и заключение. Через 6 мес. терапии произошло достоверное снижение частоты масталгии, наблюдались значимые изменения ультразвуковой картины молочных желез. Полученные данные о позитивном влиянии метформина на клиническое течение мастопатии и структурные изменения паренхимы молочных желез у пациенток с мастопатией позволяют рассматривать подобный подход в качестве перспективного направления патогенетического воздействия при такой патологической ассоциации.

■ **Ключевые слова:** масталгия; мастопатия; мастопатия фиброзно-кистозная; метформин.

APPLICATION POSSIBILITIES OF BIGUANIDES FOR FIBROCYSTIC BREAST DISEASE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

© E.V. Musina, I.Yu. Kogan

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Musina EV, Kogan IYu. Application possibilities of biguanides for fibrocystic breast disease in women of reproductive age. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):35-40. <https://doi.org/10.17816/JOWD68335-40>

Received: February 7, 2019

Revised: March 22, 2019

Accepted: June 10, 2019

▪ **Hypothesis/aims of study.** The ongoing global problem of health care and medical science is an associated increase in the frequency of endocrine and metabolic diseases and cancer, including in women of childbearing age. Thus, the frequency of diabetes in the population has been growing rapidly for many years. Similar trends were observed in the dynamics of the frequency of cancer pathology, especially of breast cancer, which is one of the leading places in the structure of the cancer incidence in the female population. It is known that diabetes and related insulin resistance have a very negative effect on the female reproductive function, leading to hyperplastic processes of the mammary glands. The least studied problem so far is understanding the mechanisms of development, timely diagnosis, prevention, and treatment of fibrocystic mastopathy, the proliferative forms of which underlie malignant tumors, while its atypical variations are regarded as a precancerous condition. It is likely that the pathogenesis of hyperplastic processes in the mammary gland and the risk of neoplastic transformation in disorders of carbohydrate metabolism may have special factors. The actual problem is the development of a method for pathogenetically substantiated correction of fibrocystic breast disease. This is essential for the development of pharmacological strategies for secondary prevention of breast cancer and, in this regard, it is of great interest to study application possibilities of biguanides. The purpose of the present study was to conduct a comparative assessment of the effectiveness of metformin therapy in fibrocystic mastopathy patients with and without insulin resistance.

▪ **Study design, materials, and methods.** The study involved 120 women, aged 18 to 40 years inclusive, with clinical and / or ultrasound signs of fibrocystic breast disease. According to the results of calculating HOMA index, patients were divided into two groups: the first group comprised 66 patients with insulin resistance (HOMA > 2.5) and the second group consisted of 54 patients with no insulin resistance (HOMA < 2.5). Assessment of mastalgia was performed using the Visual Analogue Scale. Breast ultrasound examination was performed on days 5 to 7 of the menstrual cycle. For the purpose of quantitative image analysis of the breast parenchyma, the following parameters were evaluated: a) thickness of the parenchyma (fibroglandular zone); b) diameter of the milk ducts; c) echogenicity. All patients received metformin at a dose of 1500 mg per day. Dynamic control of the clinical picture of the disease, as well as of mammographic *breast parenchymal* pattern, was performed after 3 and 6 months from the start of therapy.

▪ **Results and conclusion.** After 6 months of therapy, there was a decrease in the frequency of mastalgia, and significant changes in breast ultrasound picture were observed. The data obtained on the positive effect of metformin on clinical mastitis and structural changes in the mammary parenchyma in patients with mastopathy allow considering such an approach as a promising therapeutic strategy in this pathological association.

▪ **Keywords:** mastalgia; mastopathy; fibrocystic disease of breast mastopathy; metformin.

Стремительный рост ожирения, инсулино-резистентности, сахарного диабета 2-го типа — приоритетная проблема национальных систем здравоохранения в большинстве стран мира. При этом в течение последних 20 лет наблюдается повышение частоты встречаемости этих заболеваний в репродуктивном возрасте (данные ВОЗ, 2016). Аналогичные тенденции отмечаются в динамике частоты онкологической патологии, прежде всего рака молочной железы, который в структуре онкологической заболеваемости женского населения занимает первое место. По результатам эпидемиологических исследований, больные сахарным диабетом 2-го типа в большей степени, чем население в популяции в целом, предрасположены к развитию злокачественных

заболеваний определенных локализаций [1, 2]. К наиболее частым локализациям относятся рак молочных желез и рак тела матки, которые составляют 17,1 и 10,7 % соответственно [3].

Вопросами, требующими дальнейшего изучения, являются механизм развития, своевременная диагностика, лечение и профилактика наиболее частой патологии молочных желез — фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ). Согласно Обществу американских патологов (College of American Pathologists) [4] пролиферативные формы ФКМ без атипии повышают риск развития рака молочных желез в 1,5–2 раза, а пролиферативные с атипией — в 4–5 раз.

Известно также, что циклическая масталгия, один из симптомов ФКМ, выступает не-

зависимым фактором риска рака молочной железы [5], при этом имеет значение не только наличие циклической масталгии, но и ее продолжительность в течение репродуктивного периода жизни пациенток [5].

Ранее было показано, что патогенез пролиферативных форм фиброзно-кистозных изменений в репродуктивном возрасте ассоциирован с нарушением гормональной функции яичников и относительной гиперэстрогемией, а также с изменением экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в тканях молочной железы [6]. Существуют основания полагать, что патогенез развития гиперпластических процессов в молочных железах и риск неопластической трансформации при нарушениях углеводного обмена может быть связан с особыми, дополнительными факторами, обусловленными гиперинсулинемией, гиперэкспрессией инсулиновых рецепторов (тип А) [7] и рецепторов к инсулиноподобному фактору роста 1 (ИПФР-1), а также повышением уровня ИПФР-1 [8, 9] и усилением активности ароматазы в строме молочной железы [10]. Одним из возможных перспективных направлений патогенетического воздействия на ткани молочной железы при ФКМ, ассоциированной с инсулинорезистентностью и не только, является применение бигуанидов, в частности метформина.

Впервые в 2005 г. J. Evans et al. [11] отметили, что прием метформина больными сахарным диабетом может сочетаться со снижением риска развития злокачественных новообразований. Основной внутриклеточной мишенью для противоопухолевого действия метформина считается аденозин-монофосфат киназа (АМРК), активация которой ингибирует mTOR- (mammalian target of rapamycin) сигнальный путь, в результате чего ингибируется синтез ряда белков, снижается уровень циклина D1 и иницируется блок клеточного цикла [12].

В опытах *in vitro* антипролиферативный эффект метформина продемонстрирован на клеточных линиях разных опухолей (рак предстательной, молочной и поджелудочной желез, толстой кишки, яичников, легких, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, меланома, глиома) [13, 14]. На клеточных линиях рака молочной железы показано, что антипролиферативный эффект метформина не зависит от рецепторного статуса эстрогенов, HER2 и p53. В то же время в экспериментах *in vitro* с клетками трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231 обнаружено,

что метформин достоверно ингибирует пролиферацию этих клеток с блоком клеточного цикла в фазе S ($p = 002$) [15]. В настоящее время продолжают клинические исследования по применению метформина при раке молочных желез. Постепенно накапливается опыт применения метформина у женщин без нарушений углеводного обмена [16] в протоколах неoadъювантной терапии рака молочной железы (METTEN Study, 2010).

Данные об эффективности применения препаратов данной группы у пациенток с ФКМ в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительной оценке эффективности использования метформина у больных ФКМ, имеющих инсулинорезистентность и при ее отсутствии.

Материалы и методы исследования

Критериями включения в исследование были возраст 18–40 лет включительно, клинические и/или ультразвуковые признаки ФКМ. В соответствии с критериями включения было обследовано 120 женщин, средний возраст которых составил $27,6 \pm 0,5$ года. По результатам вычисления индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) пациентки были разделены на две группы: первая — 66 женщин с инсулинорезистентностью (НОМА $> 2,5$), вторая — 54 женщины с индексом НОМА $< 2,5$ (без инсулинорезистентности).

Оценку масталгии проводили при помощи визуально-аналоговой шкалы. При ≥ 7 баллов масталгию считали тяжелой, при 4–6 баллах — средней и при 1–3 баллах — легкой степени выраженности.

Ультразвуковое исследование молочных желез выполняли на 5–7-й день менструального цикла. С целью количественного анализа изображения паренхимы органа определяли следующие показатели: а) толщину паренхимы (фиброгландулярной зоны, ФГЗ); б) диаметр млечных протоков; в) экзогенность.

Толщину ФГЗ измеряли в верхнем наружном квадранте молочной железы вдоль радиальной линии, разделяющей квадрант пополам и сходящейся к соску, — от наружного контура переднего до наружного контура заднего листка расщепленной фасции молочной железы. После определения толщины ФГЗ в правой и левой молочной железе вычисляли ее среднюю величину.

Все пациентки получали метформин в дозе 1500 мг в сутки. Динамический контроль кли-



Рис. 1. Степень выраженности масталгии на основании визуальной аналоговой шкалы у больных фиброзно-кистозной мастопатией с инсулинорезистентностью

Fig. 1. Severity of mastalgia based on the Visual Analogue Scale in patients with fibrocystic mastopathy with insulin resistance



Рис. 2. Степень выраженности масталгии на основании визуальной аналоговой шкалы у больных фиброзно-кистозной мастопатией без инсулинорезистентности

Fig. 2. Severity of mastalgia based on the Visual Analogue Scale in patients with fibrocystic mastopathy with no insulin resistance

Таблица 1 / Table 1

Эхографические характеристики паренхимы молочных желез исходно и на фоне терапии метформинотом
Sonographic characteristics of the breast parenchyma at baseline and with the use of metformin therapy

Показатели		До начала терапии		Через 3 мес. терапии		Через 6 мес. терапии		p
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
Эхогенность, %	Повышена	78,8	83,3	45,5	62,9	9,1	11,1	<0,05
	Средняя	21,2	16,7	54,5	37,1	90,9	88,9	<0,05
Диаметр млечных протоков, мм		3,91	3,35	3,15	1,7	2,1	1,5	<0,05
Толщина фиброгландулярной зоны, мм		17,9	15,9	15,7	14,8	13,2	12,3	<0,05

нической картины заболевания и ультразвуковых показателей паренхимы молочной железы осуществляли через 3 и 6 мес. от начала терапии.

Результаты

До начала терапии пациентки первой группы испытывали масталгию в 74 %, в то время как во второй группе масталгия была отмечена у 87 % женщин.

Возраст начала масталгии составил $21,2 \pm 0,8$ и $18,1 \pm 0,8$ года в первой и второй группах соответственно. Продолжительность масталгии в течение менструального цикла составила от 1 до 10 дней.

На основании полученных данных было выявлено, что в первой группе превалировала тяжелая степень масталгии (37,9 %), во второй — умеренная (48,1 %) (рис. 1, 2).

Лишь через 6 мес. от начала терапии пациентки первой группы отметили отсутствие масталгии в 100 %, в то время как пациентки

второй группы уже через 3 мес. не предъявляли жалоб на боли в молочных железах.

До начала терапии у большинства пациенток в обеих группа паренхима молочных желез характеризовалась повышенной эхогенностью: в 78,8 % случаев в первой группе и в 83,3 % случаев — во второй (табл. 1). Через 3 мес. от начала приема метформина произошло достоверное изменение эхогенности ткани молочных желез в обеих группа (см. табл. 1).

Через 6 мес. приема метформина эхогенность паренхимы молочных желез стала средней у 90,9 % пациенток первой группы и 88,9 % пациенток — второй, также произошло достоверное уменьшение толщины паренхимы молочных желез (рис. 3) и диаметра млечных протоков (см. табл. 1).

Обсуждение

Согласно ранее полученным нами данным у пациенток с диффузной мастопатией масталгия ассоциирована с утолщением паренхимы

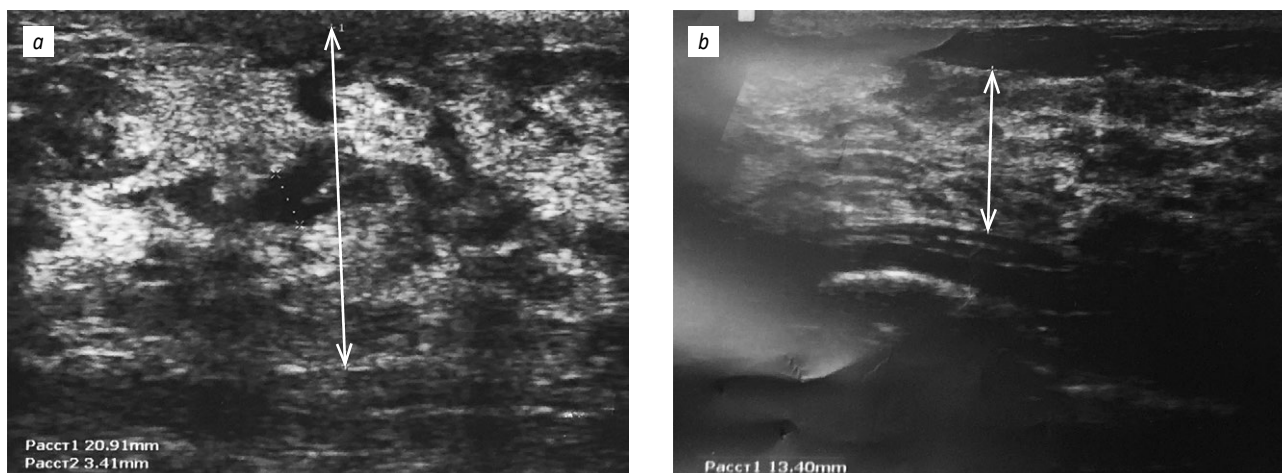


Рис. 3. Толщина железистого слоя: *a* — до начала терапии метформином; *b* — через 6 мес. терапии

Fig. 3. Thickness of the glandular layer: *a* — before metformin therapy; *b* — after 6 months of metformin therapy

молочных желез [6], морфологическую основу которой составляет альвеолярно-дольчатый комплекс, погруженный в соединительнотканную строму, окруженную сетью кровеносных, лимфатических сосудов и нервных окончаний. При этом пролиферативные формы заболевания развиваются на фоне усиления интенсивности кровоснабжения органа.

В настоящем исследовании впервые проведена оценка изменения клинических симптомов мастопатии и биометрических ультразвуковых показателей, характеризующих паренхиму молочных желез, на фоне приема метформина. Это касается кардинального снижения частоты масталгии, а также значительных изменений структуры паренхимы органа (толщины ФГЗ, эхогенности паренхимы молочных желез).

Известно, что бигуаниды реализуют свой эффект на углеводный обмен посредством увеличения утилизации глюкозы периферическими тканями, замедления глюконеогенеза в печени и всасывания глюкозы в кишечнике. Позитивные эффекты препарата при мастопатии при этом могут быть связаны с иными, специфическими точками приложения его действия. Во-первых, это влияние на пролиферативную активность и апоптоз клеток. В частности, известно, что метформин, посредством активации циклической аденозин-монофосфатзависимой протеинкиназы (цАМФК), угнетает клеточную пролиферацию [17], ингибирует действие фактора mTOR [17, 18], а также регулирует экспрессию опухолевого протеина LKB1, являющегося, в частности, супрессором негативной регуляции mTOR-механизмов [19]. Протеин LKB1 вовлечен в важный механизм формирования контактного барьера на пути избыточной про-

лиферации и развития опухоли, организуя в том числе эпителиальную структуру и поддерживая тканевую интеграцию. К настоящему времени получены данные, что метформин ингибирует клеточную трансформацию и механизмы перепрограммирования раковых стволовых клеток молочной железы [20], а также принимает участие в модуляции опухоль-ассоциированных микроРНК [21].

Второй точкой приложения метформина является воздействие на сосудистый компонент. Существуют данные о его способности подавлять ангиогенез, в частности снижать уровень сосудистого фактора роста [17], тромбоцитарного фактора роста, агрегацию тромбоцитов [19], активность ингибитора активности плазминогена 1-го типа [21]. В какой мере это может оказывать влияние на сосуды паренхимы молочных желез и микроциркуляцию, еще предстоит выяснить.

Полученные данные о позитивном влиянии метформина на клиническое течение мастопатии и структурные изменения паренхимы молочных желез у пациенток с мастопатией как с инсулинорезистентностью, так и при ее отсутствии позволяют рассматривать подобный подход в качестве перспективного направления патогенетического воздействия при такой патологической ассоциации.

Литература

- Richardson LC, Pollack LA. Therapy Insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2(1):48-53. <https://doi.org/10.1038/ncponc0062>.
- Васильев Д.А., Семенова Н.В., Берштейн Л.М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокаче-

- ственные образования: степень риска и меры воздействия // Российский онкологический журнал. — 2008. — № 3. — С. 49–54. [Vasilyev DA, Semenova NV, Bershtein LM. Diabetes mellitus, glucose intolerance, and malignancies: the degree of a risk and interventional measures. *Russian Journal of Oncology*. 2008;(3):49-54. (In Russ.)]
3. Берштейн Л.М., Мерабишвили В.М., Карпова И.А., и др. Популяционный анализ сочетания рака и сахарного диабета: частота и особенности // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53. — № 3. — С. 285–290. [Berstein LM, Merabishvili VM, Semenova NV, et al. Registry-based analysis of cancer and diabetes combination: prevalence and features. *Problems in oncology*. 2007;53(3):285-290. (In Russ.)]
 4. Silvera SAN, Rohan TE. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;110(3):397-409. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9740-3>.
 5. Plu-Bureau G. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a french cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1229-1231. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-05-0745>.
 6. Коган И.Ю., Мясникова М.О., Мусина Е.В. Прогестерон в лечении мастопатии / Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб., 2012. — 68 с. [Kogan IY, Myasnikova MO, Musina EV. Progesteron v lechenii mastopatii. Ed. by E.K. Aylamazyan. Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
 7. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1103-1123. <https://doi.org/10.1677/erc-09-0087>,
 8. Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(6):1695-1700. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-1805>.
 9. Boyd DB. Insulin and Cancer. *Integr Cancer Ther*. 2016;2(4):315-329. <https://doi.org/10.1177/1534735403259152>.
 10. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-591. <https://doi.org/10.1038/nrc1408>.
 11. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330(7503):1304-1305. <https://doi.org/10.1136/bmj.38415.708634.F7>.
 12. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudde VV, Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia*. 2017;60(9):1639-1647. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4372-6>.
 13. Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther*. 2010;9(5):1092-1099. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-09-1186>.
 14. Zhang T, Guo P, Zhang Y, et al. The antidiabetic drug metformin inhibits the proliferation of bladder cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Int J Mol Sci*. 2013;14(12):24603-24618. <https://doi.org/10.3390/ijms141224603>.
 15. Liu B, Fan Z, Edgerton SM, et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. *Cell Cycle*. 2009;8(13):2031-2040. <https://doi.org/10.4161/cc.8.13.8814>.
 16. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol*. 2012;48(3):R31-43. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0007>.
 17. Gadducci A, Biglia N, Tana R, et al. Metformin use and gynecological cancers: A novel treatment option emerging from drug repositioning. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;105:73-83. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.006>.
 18. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1167-1174. <https://doi.org/10.1172/JCI13505>.
 19. Janzer A, German NJ, Gonzalez-Herrera KN, et al. Metformin and phenformin deplete tricarboxylic acid cycle and glycolytic intermediates during cell transformation and NTPs in cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(29):10574-10579. <https://doi.org/10.1073/pnas.1409844111>.
 20. Bao B, Azmi AS, Ali S, et al. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med*. 2014;2(6):59. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.05>.
 21. Falah RR, Talib WH, Shbailat SJ. Combination of metformin and curcumin targets breast cancer in mice by angiogenesis inhibition, immune system modulation and induction of p53 independent apoptosis. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(4):235-252. <https://doi.org/10.1177/1758834016687482>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Екатерина Валентиновна Мусина — канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7671-0637>. **E-mail:** e.musina@mail.ru.

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, ВрИО директора. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

Ekaterina V. Musina — MD, PhD. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7671-0637>. **E-mail:** e.musina@mail.ru.

Igor Yu. Kogan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, Interim Director. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>. **E-mail:** ikogan@mail.ru.