

Оригинальная статья

@ Захарова Н.В., Терешин О.С., Булынский Д.Н., Удовиченко И.В., Самылов В.В.,
Важенина И.И., Коростелев А.М., Шмидт А.В., Охитина Е.О., Боровинских М.И., 2021
УДК: 618.19-006:618.3

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-75-79

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Н.В. Захарова¹, О.С. Терешин¹, Д.Н. Булынский¹, И.В. Удовиченко¹, В.В. Самылов¹,
И.И. Важенина¹, А.М. Коростелев¹, А.В. Шмидт², Е.О. Охитина², М.И. Боровинских²

¹ ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г. Челябинск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация

Введение. Проблема рака молочной железы (РМЖ), ассоциированного с беременностью, длительное время привлекает к себе пристальное внимание. Заболеваемость повышается отчасти благодаря усовершенствованным методам выявления, но также в связи с тенденцией к позднему деторождению. **Цель исследования** — оценить влияние беременности на отдаленный прогноз и клиническое течение рака молочной железы. **Материал и методы.** Проведено исследование особенностей клинического течения первичных пациенток ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ с РМЖ, ассоциированным с беременностью, диагностированным в течение года с момента наступления беременности или во время лактации. **Результаты.** Изучены особенности лечения РМЖ на фоне беременности, оценено влияние беременности на отдаленный прогноз и клиническое течение рака молочной железы. Все пациентки получили лечение согласно клиническим рекомендациям. Химиотерапевтическое лечение проведено 44 (77%) пациенткам, хирургическое лечение — в 54 (96%) случаях, лучевая терапия — у 40 (72%) больных, гормонотерапия — 24 (42%) женщинам. Среди новорожденных значимых пороков развития не было, у одного ребенка (девочка) отмечено недоразвитие ткани левого легкого, в последствие — физическое развитие в соответствии с возрастом. **Обсуждение.** Решение о специальном лечении РМЖ, ассоциированного с беременностью, принимается индивидуально, план лечения составляется совместно с акушерами-гинекологами. Хирургическое и химиотерапевтическое лечение (начиная с 13 недели) может быть проведено во время беременности. Лучевая терапия, гормонотерапия, таргетная терапия должны быть отложены до родоразрешения. В наших наблюдениях, как и по данным литературы, большинство пациенток имеют распространенные формы заболевания и агрессивные биологические типы опухолей. В настоящее время изучаются особенности протекания и лечения заболевания у больных с РМЖ. **Заключение.** Лучевая терапия, гормонотерапия, таргетная терапия должны быть отложены до родоразрешения.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, особенности врачебной тактики.

Цитирование: Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью / Н. В. Захарова, О. С. Терешин, Д. Н. Булынский [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 75-79. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-75-79.

Cite as: Breast cancer associated with pregnancy / N. V. Zakharova, O. S. Tereshin, D. N. Bulynskiy [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 75-79. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-75-79.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 14.05.2021

BREAST CANCER ASSOCIATED WITH PREGNANCYN.V. Zakharova¹, O.S. Tereshin¹, D.N. Bulynskiy¹, I.V. Udovichenko¹, V.V. Samylov¹,
I.I. Vazhenina¹, A.M. Korostelev¹, A.V. Shmidt², E.O. Okhitina², M.I. Borovinskih²¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. The problem of breast cancer associated with pregnancy for a long time attracts close attention. The incidence is relatively increasing, thanks in part to improved detection methods, but also to the growing trend towards late childbearing. **Material and methods.** The features of breast cancer treatment during pregnancy were studied, and the effect of pregnancy on the long-term prognosis and clinical course of breast cancer was evaluated. **Results.** All patients received treatment according to the clinical recommendations. Chemotherapeutic treatment was performed in 44 (77%) patients, surgical treatment in 54 (96%) cases, radiation therapy in 40 (72%) patients, and hormone therapy in 24 (42%) women. Among the newborns, there were no significant malformations, one child (a girl) had an underdevelopment of the left lung tissue, and later-physical development in accordance with age. **Conclusion.** The decision on the special treatment of breast cancer associated with pregnancy is made individually, the treatment has been planned together with obstetricians and gynecologists. Surgical and chemotherapeutic treatment (starting at 13 weeks) can be performed during pregnancy. Radiation therapy, hormone therapy, and targeted therapy should be postponed until delivery. Most patients have common forms of the disease and aggressive biological types of tumors. Currently, the features of the course of the disease, the prognosis, and the features of treatment in this category of patients are being studied.

Keywords: breast cancer, pregnancy, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема рака молочной железы (РМЖ), ассоциированного с беременностью, длительное время привлекает к себе пристальное внимание. По зарубежным материалам, на 3000 беременностей приходится один случай РМЖ. По данным Т. White [1], основанным на наблюдении 45881 женщины, РМЖ развивается на фоне беременности или вскоре после родов у 2,8% обследованных, а согласно другому сообщению [2], до 7,3% женщин моложе 45 лет, страдающих РМЖ, являются беременными или кормящими.

По определению ВОЗ, РМЖ, ассоциированный с беременностью, предполагает возникновение злокачественной опухоли на фоне беременности или лактации в течение одного года после завершения беременности. Среди онкологической патологии беременных РМЖ занимает первое место, составляя 15-17%. Заболеваемость раком молочной железы повышается отчасти благодаря усовершенствованным методам выявления, но также и из-за растущей тенденции к позднему деторождению [3, 4, 5].

Общая и безрецидивная продолжительность жизни сопоставима у беременных и небеременных пациенток в случае идентичных показателей возраста, стадии процесса, рецепторного и гистологического строения опухоли, типа химиотерапии во время и после беременности, радио- и гормональной терапии [6-10].

При выявлении РМЖ у беременной или лактирующей женщины ведение беременности требует тщательного контроля и совместной работы акушера-гинеколога и онколога.

Хирургическое лечение рассматривается как допустимая опция на любом сроке беременности. Наличие беременности не влияет на объем оперативного вмешательства (мастэктомия или орга-

носохранное лечение). Общепринятой тактикой является отказ от применения лучевой терапии у беременных с РМЖ в связи с потенциальным риском для плода. Поэтому в первом триместре нежелательно органосохранное лечение, так как это повлечет за собой отсрочку начала лучевой терапии [11-16].

Также в литературе имеются данные, что биопсия сигнальных лимфоузлов во время беременности относительно безопасна [4, 12].

Целью исследования, проведенного Орестом Джентилини [12] в Европейском институте онкологии у небеременных женщин, больных раком молочной железы, было определение потенциального воздействия излучения на область таза, и соответственно, возможное воздействие на плод. Выполнено дозиметрическое исследование у 26 женщин. Результаты показали, что потенциальное воздействие излучения на плод при биопсии сторожевого лимфатического узла с использованием радиоизотопа ^{99m}Tc очень низкое, оно составляет менее 0,1 милли-грея.

Получив такие результаты, было проведено проспективное исследование, в котором участвовали 145 беременных женщин, больных РМЖ в различных центрах Европы, им была выполнена биопсия сигнальных лимфоузлов и получены хорошие результаты. При биопсии сторожевого лимфатического узла с использованием нанокolloида, меченного ^{99m}Tc, введенного паратуморально, с активностью около 12 МБк, поглощенная доза вне зоны хирургического вмешательства была минимальной и не имела влияния на плод. Результаты лечения раннего рака молочной железы с использованием данной методики весьма сопоставимы с группой небеременных пациенток с РМЖ [4, 12, 22].

Системная химиотерапия относительно безопасна, начиная со II триместра беременности

(после 13 недель беременности), так как в период органогенеза существует более высокий риск врожденных пороков развития [5, 13-18]. Дозы применяемых препаратов не отличаются от схем вне беременности, однако отмечено, что на фоне беременности меняется характер распределения лекарственного средства [6, 15-18]. В то же время существует повышенный риск акушерских осложнений и пониженный вес плода, если женщина подверглась воздействию химиотерапии. Химиотерапия должна быть завершена до 35-ой недели беременности, чтобы избежать риска сепсиса на фоне лейкопении, риска кровотечения и других акушерских осложнений [19, 20].

По данным зарубежных исследований, частота врожденных пороков практически не повышается по сравнению с популяционными показателями при назначении химиотерапии, начиная со II триместра беременности, но возрастает риск задержки роста плода, более низкой массы тела примерно на 10% у 7-10% новорожденных [2, 3].

У беременных, больных РМЖ, возможно применение антрациклинсодержащих схем, таксанов. Лечение тамоксифеном не рекомендовано в связи с высокой частотой врожденных дефектов и должно быть отложено до рождения ребенка. У новорожденных часто (в 12-18%) встречаются генитальные мальформации и кранио-фациальные дефекты [19, 10, 21, 22].

Во время беременности противопоказано использование трастузумаба. По данным литературы, его использование вызывает маловодие, которое в большинстве случаев ассоциировано с повышенной перинатальной смертностью, преждевременными и осложненными родами [23, 24].

Цель исследования — оценить влияние беременности на отдаленный прогноз и клиническое течение рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», где в период с 2008 по 2019 гг. были зарегистрированы 56 пациенток с диагнозом «РМЖ, ассоциированный с беременностью».

Критерием включения в исследование являлся единственный фактор — наличие злокачественного новообразования (ЗНО) молочной железы, ассоциированного с беременностью, диагностированного в течение года с момента наступления беременности или родов.

Диагностика и лечение указанных пациенток проводилось в рамках клинических рекомендаций и стандартов, действующих на тот момент времени.

Средний возраст на момент установления диагноза составил 33 года (от 25 до 43 лет). В анамнезе родственников 1-2 линии у шести женщин (11%) отмечается РМЖ или рак яичников, реже — злокачественные опухоли других локализаций.

Самостоятельно обратились к врачу с опухолью в молочной железе 48 пациенток (86%), в других случаях опухоль обнаружена на плановых осмотрах гинеколога или во время УЗИ молочных

желез. Непосредственно во время беременности РМЖ установлен у 16 женщин (29%), в течение года после родов — у 33 (58%), после прерывания беременности — у 7 (13%).

Наиболее часто встречающимися биологическими подтипами стали тройной негативный, у 17 (30%) пациенток, и нелюминальный Her2 позитивный, у 15 (27%) пациенток. Люминальный тип А зарегистрирован у 12 пациенток (21%), люминальный тип В — у 12 пациенток (21%).

Преобладали пациентки с распространенными формами заболевания III и IV стадии (35 пациенток, 63%).

Пациенткам, которым установлен диагноз во время беременности (14, 25%), химиотерапевтическое лечение начато в сроки в среднем в 25 недель. Среди новорожденных значимых пороков развития не было, у одного ребенка (девочка) отмечено недоразвитие ткани левого легкого, впоследствии — физическое развитие в соответствии с возрастом.

Все пациентки получили лечение согласно клиническим рекомендациям. Химиотерапевтическое лечение проведено 44 (79%) пациенткам, хирургическое лечение — в 54 (96%) случаях, лучевая терапия — 40 (71%) больным, гормонотерапия — 24 (43%) женщинам.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациенток, получивших специальное лечение в период беременности, родились дети, не имевшие значимых пороков развития. У пациенток с I стадией была отмечена наибольшая безрецидивная и общая выживаемость, у пациенток с IV стадией прогрессирование было в 100% случаев, все пациентки умерли (табл.).

Таблица

Характеристика выживаемости пациенток

Стадии РМЖ	Количество пациенток							Время до прогрессирования, мес.
	Всего	Безрецидивная выживаемость		Общая выживаемость		Прогрессирование		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I	5	4	80	4	80	1	20	54
II	16	10	62,5	12	75	6	37,5	43
III	32	4	12,5	4	12,5	28	87,5	12,4
IV	3	0	0	0	0	3	100	9,3

ДИСКУССИЯ

Характерное во время беременности усиление обменных процессов, интенсивная клеточная пролиферация, усиленный ангиогенез способствуют прогрессированию опухолевого процесса.

Совокупность таких показателей, как молодой возраст, иммуносупрессивное состояние во время беременности, позволяет утверждать, что РМЖ при беременности — более тяжелое состояние, чем РМЖ вне беременности [2, 6, 7, 22, 23, 25, 26].

Мы согласны с тем, что преобладают более агрессивные биологические подтипы РМЖ у этой категории пациентов (тройной негативный и нелюминальный Her2 позитивный). По результатам нашего исследования и по данным литературы рак молочной железы на фоне беременности встречается достаточно редко, что ограничивает

исследование особенностей течения заболевания у беременных, также беременных затруднительно включать в клинические исследования [1, 19, 27-32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение о специальном лечении РМЖ, ассоциированного с беременностью, принимается индивидуально, план лечения составляется совместно с акушерами-гинекологами. В целом лечение пациенток во время беременности должно соответствовать стандартам лечения больных ра-

ком молочной железы молодого возраста. Хирургическое и химиотерапевтическое лечение (начиная с 13 недели) может быть проведено во время беременности. Лучевая терапия, гормонотерапия, таргетная терапия должны быть отложены до родоразрешения. Большинство пациенток имеют распространенные формы заболевания и агрессивные биологические типы опухолей. В настоящее время изучаются особенности течения, лечения, заболевания, прогноз, особенности у данной категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- White, T. T. Prognosis for Breast Cancer for Pregnant and Nursing Women: Analysis of 1413 Cases // *Surg Gynecol Obstet.* – 1995. – Vol. 100. – P. 661–666.
- Цыпелева Е.В., Альмяшев А.З., Скопин П.И. Современные принципы диагностики и лечения рака молочной железы при беременности / Е. В. Цыпелева, А. З. Альмяшев, П. И. Скопин // *Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика.* – 2017. – Т. 5, № 2 (28). – С. 16–21.
- Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью / А. Д. Надвикова, А. В. Важенин, О. С. Терешин, Д. Н. Булынский // *Человек. Спорт. Медицина.* – Т.16, № 4. – 2016. – С. 27–31.
- Новикова, В. А. Рак молочной железы: риски и возможности профилактики / В. А. Новикова, Г. А. Пенжоян // *Гинекология.* – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 68–75.
- Пароконная, А. А. Рак молочной железы и беременность // *Первая Российская конференция «Рак и репродукция».* – М. : РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2011. – С. 40–45.
- Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study / Amant F., von Minckwitz G., Han S. N. [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 2532.
- Breast Cancer During Pregnancy / *NCCN Guidelines Version 3.2021.*
- Vujovic, O. The Effect of Timing of Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Patients with Positive or Close Resection Margins, Young Age, and Node-Negative Disease, with Long-Terms Follow-Up / O. Vujovic, A. Yu. E.Chirian // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – № 66. – P. 687–690.
- Walshe, J. M. Amenorrhea in Premenopausal Women after Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer / J. M. Walshe, N. Denduluri, S. M. Swain // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – № 24. – P. 5769–5779.
- Whelan, T. Randomised Trial of Breast Irradiation Schedules after Lumpectomy for Women with Lymph Node-negative Breast Cancer / T. Whelan, R. MacKenzie, J. Julian // *J. Natl Cancer Inst.* – 2002. – № 94. – P. 1143–1150.
- Greskovich, J. J. Radiation Therapy in Pregnancy: Risk Calculation and Risk Minimization. *Semin / J. J. Greskovich, R. Macklis // Oncology.* – 2000. – Vol. 27. – P. 633–645.
- Gentilini, O. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer / O. Gentilini, M. Cremonesi, G. Trifirò // *Annals of Oncology.* – 2004. – Vol. 15, № 9. – P. 1348–1351.
- Observational study on the long term cognitive and cardiac outcome after prenatal exposure to chemotherapy in children 18 months or older / Amant F., Van Calsteren K., Halaska M. [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 256–64.
- Breast cancer in pregnancy / F. Amant, S. Loibl, P. Neven, K. Van Calsteren // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379 (9815). – P. 570–9.
- Loibl, S. IN22 Breast cancer during pregnancy – the oncologist's point of view. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. S7–S8.
- Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes / Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 683–9.
- Lorenzi E., Simonelli M. Infertility risk and teratogenicity of molecularly targeted anticancer therapy: A challenging issue. *Critical Reviews in Oncology / E. Lorenzi, M. Simonelli // Hematology.* – 2016. – Vol. 107. – P. 1–13.
- Azim Jr. H. A. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors / H. A. Azim Jr., F. A. Peccatori, N. Pavlidis // *Cancer Treatment Reviews.* – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 101–109.
- Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and metaanalysis / Zagouri F., Sergentanis T. N., Chrysikos D. [et al.] // *BreastCancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 137. – P. 349.
- Cardonick, E. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy / E. Cardonick, D. Gilmandyar, R. A. Somer // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 120. – P. 1267.
- Greskovich J.J., Macklis R. Radiation Therapy in Pregnancy: Risk Calculation and Risk Minimization / J. J. Greskovich, R. Macklis // *Semin. Oncology.* – 2000. – Vol. 27. – P. 633–645.
- Han, S. N. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer treatment during pregnancy – on behalf of the international network of cancer, infertility and pregnancy (incip) and the German Breast Group (Gbg) // *S. N. Han F. Amant C. Sangalli // Annals of Oncology.* – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. v1.
- Kuerer, H. M. Conservative Surgery and Chemotherapy for Breast Carcinoma During Pregnancy / H. M. Kuerer, K. Gwyn, F. C. Ames // *Surgery.* – 2002. – Vol. 131. – P. 108–110.
- Nicklas, A. H. Imaging strategies in the pregnant cancer patient / A. H. Nicklas, M. E. Baker // *Semin Oncol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 623.
- Pavlidis, N. The Pregnant Mother with Breast Cancer: Diagnostic and Therapeutic Management / N. Pavlidis, G. Panteroudakis // *Cancer Treatment Rev.* – 2005. – № 31. – P. 439–447.
- Экспрессия маркеров ангиогенеза и окислительного стресса в плаценте при беременности на фоне рака молочной железы / М. В. Волочаева, М. М. Пирогова, К. А. Павлов, Е. А. Дубова // *Вестник Российского государственного медицинского университета.* – 2015. – № 2. – С. 13.
- Волочаева, М. В. Беременность и роды у женщин, больных раком молочной железы : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук / Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. – Москва, 2015.
- Доброхотова, Ю. Э. Ассоциированный с беременностью рак молочной железы / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, А. М. Арутюнян // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2019. – Т.19, № 4. – С. 77–81.
- Рак молочной железы и беременность: особенности диагностики и лечения / Иванова О. А., Жильцова Е. К., Иванова В. Г. [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2014. – Т. 1 (8). – С. 14–18.
- Копытина, П. А. Рак молочной железы во время беременности // *Научный альманах.* – 2019. – № 3 (53).
- Луд, Л. Н. Рак молочной железы и беременность // *Вестник ВГМУ.* – 2018. – Том 7, № 2.
- Серов, В. Н. Рак и беременность / В. Н. Серов, Р. Г. Шмаков // *Мать и дитя.* – 2015. – № 20. – С.1195–1197.

Сведения об авторах

Захарова Нелли Вагизовна
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
Email: nellimigranova87@yandex.ru

Терешин Олег Станиславович, к.м.н.
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
Email: olegter@mail.ru

Булынский Денис Николаевич, к.м.н.
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
Email: denis.bu@yandex.ru

Удовиченко Инга Васильевна
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
Email: udovichenko76@mail.ru

Самылов Виталий Вадимович
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.

Важенина Инна Игоревна
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
Коростелев Александр Михайлович
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
Email: alexkorostelev.ak@gmail.com

Шмидт Алла Владимировна
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.

Охитина Екатерина Олеговна
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия

Боровинских Мария Игоревна
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия

Information about the authors

Nelly V. Zakharova
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.
Email: nellimigranova87@yandex.ru

Oleg S. Tereshin
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.
Email: olegter@mail.ru

Denis N. Bulinsky
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.
Email: denis.bu@yandex.ru

Inga V. Udovichenko
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia
Email: udovichenko76@mail.ru

Vitalij V. Samylov
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Inna I. Vazhenina
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.

Alexander M. Korostelev
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.
Email: alexkorostelev.ak@gmail.com

Alla V. Shmidt
South Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.

Ekaterina O. Okhitina
South Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia

Marija I. Borovinskih
South Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia