

© А. С. Лисянская¹, Н. И. Тапильская², **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
РАКА ЯИЧНИКА У ПАЦИЕНТОК
С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ**
С. Н. Гайдуков², Р. И. Глушаков²,
С. Н. Прошин³

¹ Городской клинический онкологический диспансер г. Санкт-Петербурга;

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова

УДК: 618.11-006.6: 616.441-008.61

■ У пациенток с раком яичника и тиреотоксикозом на момент выявления злокачественного новообразования была выявлена гиперэкспрессия Ki-67 и рецепторов к эстрогену, которые составили $28,8 \pm 4,6\%$ и $124,7 \pm 11,1$ Nscore соответственно ($p < 0,05$). Оценена продолжительность безрецидивного периода заболевания в обследуемых группах. Медиана времени до развития рецидива у пациенток с тиреотоксикозом составила 13,3 месяца. В контрольной группе медиана времени до развития рецидива за аналогичный период не достигнута.

Ключевые слова: рак яичника; ароматаза; Ki-67; гипертиреоз.

Введение

В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 12 000 новых случаев злокачественных новообразований яичника. Показатели пятилетней относительной выживаемости больных раком яичника (РЯ) при распространенном процессе остаются достаточно низкими. Согласно данным популяционных регистров, пятилетняя выживаемость варьирует от 12 до 42 % [7].

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают первое место среди всех болезней эндокринной системы, причем женщины болеют в 3–10 раз чаще мужчин. В структуре эндокринных заболеваний диффузный токсический зоб занимает третье место после сахарного диабета и аутоиммунного тиреоидита, встречаемость заболевания у женщин также отмечается в 8–10 раз чаще, чем у мужчин [2]. Эпидемиологические исследования, выполненные в последние десятилетия, продемонстрировали, что эпизод гипертиреоза в анамнезе увеличивает относительный риск развития рака яичника на 80 % [12], рака молочной железы (РМЖ) на 45–60 % [17]. Напротив, по данным Cristofanilli M. с соавторами гипотиреоз является фактором, снижающим риск развития РМЖ [18]. Мета-анализ ряда проведенных проспективных исследований показал, что гипотиреоз не ассоциирован с повышенным риском возникновения РМЖ и заместительная гормональная терапия тиреоидными гормонами не уменьшает риски возникновения злокачественных новообразований молочной железы.

Тиреоидные гормоны (ТГ) имеют широкий спектр воздействий на весь человеческий организм [8]. В настоящее время установлено *in vitro*, что избыточные концентрации тиреоидных гормонов, действуя через геномные и негеномные механизмы, обладают системным провоспалительным действием, а роль хронического воспаления в развитии злокачественных новообразований признается большинством авторов [21, 20]. Также тиреоидные гормоны увеличивают уровень α -изоформы рецептора к эстрогену (ER), не влияя на β -изоформу [21], что имеет место при злокачественной трансформации [10]. Тироксин, действуя через интегринный рецептор, активирует митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК), которая фосфорилирует Ser-118 в ядерном ER α , где в отсутствие эстрогенов происходит усиление пролиферации клеток [19]. Таким образом, тиреоидные гормоны являются универсальным фактором пролиферации гормонально зависимых опухолей. Установлено, что тиреоидные

Таблица 1

Распределение по возрасту больных РЯ и тиреотоксикозом на момент выявления ЗНО яичников и с эпизодом длительного гипертиреоза в анамнезе

Параметр	Значения	
	основная группа (n = 11)	контрольная группа (n = 12)
Медиана, лет	56,5	57,1
Минимум, лет	46	48
Максимум, лет	66	69
≤ 50 лет, чел.	1	2
>50 ≥ 60 лет, чел.	7	8
>60 лет, чел.	3	2

гормоны являются универсальными регуляторами неоангиогенеза, что является ключевым звеном опухолевой прогрессии [14].

Целью нашего исследования являлась оценка уровня экспрессии ароматазы, маркера пролиферации Ki-67, рецепторов к эстрогену и рецепторов к прогестерону в злокачественно измененной ткани яичника, а также сравнение продолжительности безрецидивного периода (определенного как время от даты окончания комплексного лечения до даты регистрации местного рецидива, отдаленных метастазов, или смерти) в группе пациенток с РЯ и тиреотоксикозом на момент выявления злокачественного новообразования.

Материалы и методы

Иммуногистохимическому исследованию была подвергнута опухолевая ткань, полученная от 23 пациенток с второй и третьей стадией заболевания РЯ (FIGO), находившихся на лечении в Городском клиническом онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга с 2008 по 2010 гг. Распространенность опухолевого процесса оценивали в соответствии с шестым изданием Атласа TNM. Все пациентки получали первичное хирургическое лечение в объеме оптимальной циторедуктивной операции с последующим лекарственным лечением в количестве 6 циклов химиотерапии по схеме «паклитаксел + карбоплатин». После окончания лечения всем пациенткам была выставлена ремиссия заболевания. Средний возраст больных (табл. 1) составил 56,8 лет (интервал от 46 до 69 лет). Больные были разделены на две группы (табл. 2). В основную группу вошли 11 пациенток с гипертиреоидным статусом и эутиреоидным статусом на фоне приема тиреостатиков, обусловленным диффузным токсическим зобом (ДТЗ) или узловым токсическим зобом

Таблица 2

Тиреоидный статус на момент начала специального лечения больных РЯ и тиреотоксикозом на момент выявления ЗНО яичников

Параметр	Значения	
	основная группа (n = 11)	контрольная группа (n = 12)
Заболевание щитовидной железы		
Нет	–	8 (66,7 %)
Диффузный токсический зоб	10 (90,9 %)	–
Узловой токсический зоб	1 (9,1 %)	–
Аутоиммунный тиреоидит	–	4 (33,3 %)
Тиреоидный статус		
Гипертиреоз	9 (81,8 %)	–
Эутиреоз на фоне приема тиреостатиков	2 (18,2 %)	–
Эутиреоз	–	10 (83,3 %)
Гипотиреоз	–	2 (16,7 %)

(УТЗ), на момент лечения злокачественного новообразования. В контрольную группу вошли 12 пациенток с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) или без заболеваний ЩЖ в анамнезе с эу- или гипотиреоидным статусом.

Таким образом, как следует из таблицы 3, клинические характеристики пациенток были сопоставимы в обеих группах.

Полученный морфологический операционный материал фиксировался в нейтральном формалине и после стандартной гистологической проводки заливался в парафин. С парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 5–7 мкм. Оценка морфологических особенностей ткани опухоли и зоны фона проводилась на срезах окрашенных гематоксилином и эозином.

При этой окраске также оценивалось качество исследуемого морфологического материала, и если отмечались какие-либо дефекты проводки материала, то в дальнейшем такие случаи в работе не использовались.

Иммуногистохимически с использованием соответствующих моноклональных антител оценивалась экспрессия маркера пролиферации Ki67 (Novokastra), экспрессия ароматазы (DacoCytomation), количество рецепторов к эстрогену (ЭР) и прогестерону (ПР) (DacoCytomation).

Подсчет клеток, в которых экспрессировались рецепторы стероидных гормонов, фермент ароматаза проводился при увеличении × 250 среди не менее 2000 клеток в исследуемом образце. Затем высчитывался процент клеток, в которых экспрессировался данный антиген.

Таблица 3

Клиническая характеристика больных РЯ с тиреотоксикозом на момент выявления злокачественного новообразования

Параметр	Значения	
	основная группа (n = 11)	контрольная группа (n = 12)
Стадия заболевания		
II	1 (9,1 %)	2 (16,7 %)
III	10 (90,9 %)	10 (83,3 %)
Гистологический тип карциномы		
Серозная	7 (63,6 %)	8 (33,3 %)
Муцинозная	3 (27,3 %)	2 (16,7 %)
Эндометриодная	1 (9,1 %)	2 (16,7 %)
Степень злокачественности		
GI	2 (18,2 %)	4 (33,3 %)
GII	8 (72,7 %)	3 (25 %)
GIII	1 (9,1 %)	5 (41,7 %)
Максимальный размер внутрибрюшинных метастазов у пациентов (III стадия заболевания), мм		
< 20 мм	5 (45,5 %)	7 (58,3 %)
≥ 20 мм	5 (45,5 %)	5 (41,7 %)
Размер опухоли яичника, мм		
≤ 100 мм	9 (81,8 %)	8 (33,3 %)
> 100 мм	2 (18,2 %)	3 (25 %)
Асцит, % больных		
Есть	8 (72,7 %)	10 (83,3 %)
Нет	3 (27,3 %)	2 (16,7 %)

Результаты иммуногистохимической реакции оценивались по 4-балльной шкале (Histo Score). Формула подсчета следующая.

$$\text{Histochemical score} = \frac{\sum P(i) \cdot i}{\text{(гистосчет)}}$$

где, *i* — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах; *P* (*i*) — процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью; (–) — отрицательная реакция, слабо положительная (+), умеренно положительная (++) и сильно положительная (+++).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS.

Частоту клеток, позитивных в иммуногистохимической реакции с моноклональными антителами на экспрессию маркера пролиферации Ki-67, выражали в процентах (%). Оценивалось не менее 10 полей зрения (×250). Статистическую обработку результатов проводили по *t*-критерию Стьюдента.

После окончания комплексного лечения состояние заболевания оценивалось по уровню онкомаркера СА-125 и данным ультразвукового и рентгенологического исследования. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства проводилось 1 раз в месяц. Уровень онкомаркера СА-125 в сыворотке крови определялся также 1 раз в месяц. Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях проводилась один раз в три месяца и при появлении соответствующих жалоб. Увеличение ранее зарегистрированного уровня СА-125 более, чем на 75 % и/или выше 35 Ед/мл, появление очагов в брюшной полости и малом тазу и/или специфической картины в легких считалось признаком прогрессии заболевания. Пациенткам с признаком прогрессирования заболевания выполнялась пункция брюшной полости через задний свод влагалища с последующей морфологической оценкой полученного материала. При отрицательных результатах данных цитологического исследования пациенткам выполнялась диагностическая лапароскопия с целью подтверждения рецидива заболевания. Пациенткам с признаками метастатического плеврита выполнялась пункция плевральной полости с последующей морфологической оценкой полученного материала. Динамическое наблюдение прекращалось, как только у больных имело место морфологическое подтверждение рецидива заболевания. Пациенткам с рецидивом заболевания назначали химиотерапию второй линии. За пациентками, у которых рецидив заболевания был зарегистрирован во время исследования, последующее наблюдение не проводилось. Продолжительность безрецидивного периода заболевания (БРПЗ) определяли как время от даты окончания лечения до даты регистрации местного рецидива, отдаленных метастазов или смерти в каждой группе больных. Величина безрецидивного периода анализировалась при помощи метода Каплана – Майера и составления соответствующей кривой с определением ее медианы. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации.

Результаты и обсуждение

Несмотря на то, что более 50 % больных распространенным РЯ достигают полной клинической ремиссии после современного комплексного лечения, у большинства из них в течение первых 3 лет развивается рецидив. По времени развития рецидивов можно предположить будет ли опухоль чувствительна к проводимой терапии.

Экспрессия эстрогенов в опухолевой ткани рака яичника определяется в 38–60 % случаев

[13]. При эндометриодном и серозном гистотипе опухоли определяется более высокий уровень экспрессии рецепторов к эстрогену, чем при светлоклеточных и муцинозных злокачественных опухолях [11]. Эстроген-регулируемая экспрессия белков-проонкогенов играет важную роль в клеточной пролиферации, миграции, инвазии и метастазировании. В одном большом когортном исследовании, касающемся оценки факторов прогноза у пациенток с третьей стадией РЯ, получавших одинаковую химиотерапию, сравнивались уровни экспрессии Ki-67 в зависимости от клиничко-морфологических особенностей опухоли. Было продемонстрировано, что гиперэкспрессия маркера пролиферации Ki-67 является независимым предиктором плохого прогноза заболевания [15].

В нашем исследовании у всех пациенток основной и контрольной группы была выявлена гиперэкспрессия Ki-67, которая составила $28,8 \pm 4,6$ % и $19,2 \pm 4,0$ % соответственно (рис. 1). Уровень экспрессии маркера пролиферации в опухолевой ткани РЯ пациенток с тиретоксикозом на момент выявления злокачественного новообразования был достоверно выше уровня экспрессии у пациенток контрольной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, уровни экспрессии рецепторов к эстрогену и маркера пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани были достоверно выше у пациенток с тиретоксикозом на момент выявления злокачественного новообразования яичников ($p < 0,05$). В то же время достоверных различий в уровнях экспрессии рецепторов к прогестерону и ароматазы не получено. Нами также не было получено корреляционной зависимости между уровнем экспрессии рецепторов к эстрогену и уровнем экспрессии фермента ароматазы.

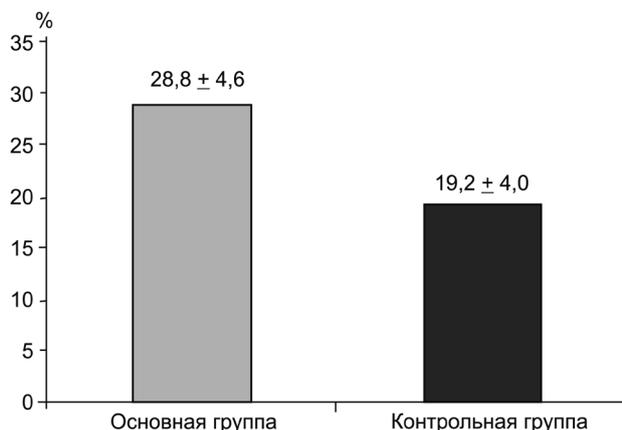


Рис. 1. Уровни экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани РЯ пациенток с тиретоксикозом на момент выявления злокачественного новообразования

Как следует из рисунка 1, за время нашего наблюдения (14 месяцев) медиана времени до развития рецидива у пациенток основной группы составила 13,3 месяца. В контрольной группе медиана времени до развития рецидива за аналогичный период не достигнута. Таким образом, при анализе безрецидивного периода нами получены достоверные различия в зависимости от тиреоидного статуса пациенток. К моменту анализа данных мы не наблюдали случаев рецидива заболевания у 2 пациенток основной группы, получающих тиреостатики по поводу заболевания ЩЖ.

Дискуссия

Существующая концепция об инициации и промоции канцерогенеза постулирует, что существенными факторами риска возникновения злокачественных опухолей, являются нарушения метаболизма и гормонального статуса [1]. Одним из подтверждений роли метаболических

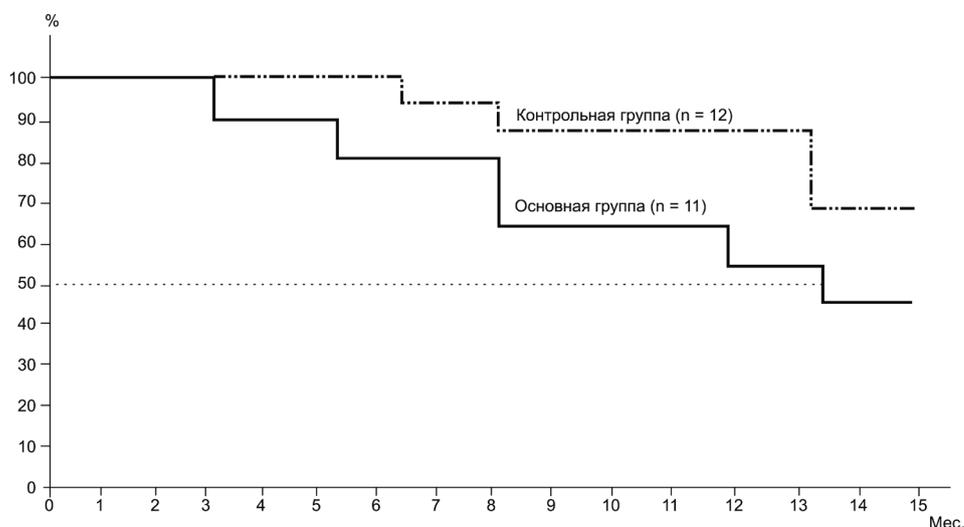


Рис. 2. Безрецидивный период заболевания у пациенток с раком яичника и гипертиреозом

Таблица 4

Уровни экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону и уровни экспрессии фермента ароматазы в опухолевой ткани рака яичника пациенток с тиреотоксикозом на момент выявления злокачественного новообразования

	Уровень экспрессии у пациенток основной группы, Hscore	Уровень экспрессии у пациенток контрольной группы, Hscore
Рецепторы к эстрогену	124,7 ± 11,1*	84,2 ± 9,4*
Рецепторы к прогестерону	70,2 ± 6,5	79,1 ± 7,8
Фермент ароматаза	66,2 ± 5,3	73,9 ± 7,1
Примечание: * — $p < 0,05$.		

процессов в канцерогенезе является концепция Я. В. Бохмана о двух патогенетических вариантах рака эндометрия [3]. Одной из важных задач современной онкологии является поиск признаков и свойств опухолей, на основе которых можно было бы прогнозировать течение заболевания и определять адекватную терапию. Важнейшими характеристиками злокачественного новообразования помимо клинической стадии является его гистологический вариант, степень дифференцировки и биологическая агрессивность. В последние годы усилия онкологов и морфологов направлены на выявление дополнительных маркеров биологической агрессивности опухолей и определение соматических заболеваний, отягощающих течение злокачественного процесса [4].

В 2003 году Hercberts с соавторами сообщили, что индуцированный гипотиреоз легкой степени путем нарушения гормонообразования, полученного введением пропилтиоурацила, приводил к трехкратному увеличению выживаемости пациентов [16]. Эти исследования, проведенные в США, были воспроизведены в Израиле группой ученых с участием Herberg [22]. Обобщенные данные второй и третьей фазы клинических испытаний ингибитора тирозин-киназы -сунитиниба, одним из побочных эффектов которого является острый тиреоидит с исходом в гипотиреоз, продемонстрировали достоверное увеличение как безрецидивной (10,3 и 3,6 месяцев), так и общей выживаемости (18,2 и 6,6 месяцев) у пациентов с индуцированным гипотиреозом по сравнению с эутиреоидной группой при лечении метастатического колоректального рака, немелкоклеточного рака лёгкого, метастатического РМЖ, почечноклеточного рака и гастроинтестинальных стромальных опухолей [9].

Выводы

Таким образом, гипертиреоз является не только фактором риска по возникновению гормонально-зависимых опухолей, но и фактором отягощающим течение рака яичника. Пациентки с эпизодом длительно протекающего тиреотоксикоза должны быть отнесены в группу повышенного риска по возникновению злокачественных новообразований.

Заключение

Снижение заболеваемости/смертности от ЗН является одной из составляющей медико-экономического благополучия страны. Затраты на лечение пациентов с I стадией опухолевого процесса во много раз меньше затрат на лечение больных со II–III стадиями заболевания. Своевременное определение групп повышенного риска может дать в будущем снижение заболеваемости/смертности до 10–15 % [5, 6].

Литература

1. Аничков Н. М., Кветной И. М., Коновалов С. С. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). — СПб.: Прайм-Еврознак, 2004. — 224 с.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремнинская В. М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
3. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.
4. Завалишина Л. Э. Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования при морфологическом исследовании: автореф. дис... д-ра биол. наук. — М., 2006. — 45 с.
5. Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2010 г. и дальнейшую перспективу: Пр. 2194: утв. Президентом РФ 04.12. 03. // Российская газета. — 2004. — № 3448.
6. Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации Минздравсоцразвития / ГНИЦ профилактической медицины. — М., 2008. — 24 с.
7. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. — М., 2011. — 188 с.
8. Цитовидная железа и репродуктивная система женщины: метод. пособие / Потин В. В. [и др.]; ред. Э. К. Айламазян. — СПб: Изд-во Н-Л, 2008. — 46 с.
9. Documentation of Thyroid Function in Clinical Studies With Sunitinib: Why Does It Matter? / Garfield D. H. [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26, № 31. — P. 5131–5133.
10. Estrogen receptor- α mediates gene expression changes and growth response in ovarian cancer cells exposed to estrogen / O'Donnell A. J. [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. — 2005. — Vol. 12. — P. 851–866.

11. Expressions of estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian cancer: a clinicopathologic study / Tangjitgamol S. [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2009. — Vol. 19, № 4. — P. 620–627.
12. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer / Ness R. B. [et al.] // *Epidemiology.* — 2000. — Vol. 11. — P. 111–117.
13. Ho S. M. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — Vol.1. — P. 73–82.
14. Proangiogenesis action of the thyroid hormone analog 3,5-diiodothyropropionic acid (DITPA) is initiated at the cell surface and is integrin mediated / Mousa S. A. [et al.] // *Endocrinology.* — 2006. — Vol. 147, № 4. — P. 1602–1607.
15. Prognostic value of hormonal receptors, p53, ki67 and HER2/neu expression in epithelial ovarian carcinoma / García-Velasco A. [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* — 2008. — Vol. 10. — № 6. — P. 367–371.
16. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study / Herbergs A. A. [et al.] // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23. — P. 617–626.
17. Thyroid disorders and breast cancer / Shering S. G. [et al.] // *Eur. J. Cancer. Prev.* — 1996. — Vol. 5, № 6. — P. 504–506.
18. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma / Cristofanilli M. [et al.] // *Cancer.* — 2005. — Vol. 103. — P. 1122–1128.
19. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor / Tang H. Y. [et al.] // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145, № 7. — P. 3265–3272.
20. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins / Shih C. [et al.] // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 2804–2814.
21. Thyroid hormone signaling in human ovarian surface epithelial cells / Rae M. T. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 1. — P. 322–327.
22. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas / Linetsky E. [et al.] // *Abstracts from the World Federation of Neuro-Oncology Second Quadrennial Meeting and the Sixth Meeting of the European Association for Neuro-Oncology.* — Edinburgh, 2005. — P. 318.

Статья представлена Цыпурдеевой А. С.
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

PARTICULARITIES OF THE OVARIAN CANCER PROCESS IN PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS

Lisyanskaya A. S., Tapilskaya N. I., Gaiducov S. N.,
Glushakov R. I., Proshin S. N.

■ **Summary:** The expression level of the Ki-67 and estrogen receptors in patients with advanced ovarian cancer and hyperthyroidism was amounted to $28,8 \pm 4,6 \%$ and $124,7 \pm 11,1$ Hscore respectively ($p < 0,05$). We have shown difference in disease-free survival depending on the thyroid status of patients. Median disease-free survival time for the patients with advanced ovarian cancer and hyperthyroidism is 13,3 months and has not been reached in the consolidation group.

■ **Key words:** advanced ovarian cancer; aromatase; Ki-67; estrogen receptor; hyperthyroidism.

■ Адреса авторов для переписки

Лисянская Алла Сергеевна — к. м. н, доцент кафедры онкологии. Государственный медицинский университет имени ак. И. П. Павлова. 197758, ул. Ленинградская 68, пос. Песочный-2, Санкт-Петербург. **E-mail:** gaiducovsn@rambler.ru.

Тапильская Наталья Игоревна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. **E-mail:** gaiducovsn@rambler.ru.

Гайдуков Сергей Николаевич — д. м. н, профессор, зав.кафедрой акушерства и гинекологии СПбГПМА. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. **E-mail:** gaiducovsn@rambler.ru.

Глушаков Руслан Иванович — аспирант кафедры онкологии ГБОУ ВПО СПбГПМА. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. **E-mail:** gaiducovsn@rambler.ru.

Прошин Сергей Николаевич — д. м. н., доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО. Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. **E-mail:** gaiducovsn@rambler.ru.

Lisyanskaya Alla — PnD, lecturer of the Department of oncology. SPb State medical universitet named by acad I. P. Pavlov. 197758, Leningradskaya str., 68, Pesochnyi-2, St.-Petersburg. **E-mail:** gaiducovsn@rambler.ru.

Tapilskaya Natalya I. — M.D., professor of department of obstetrics and gynecology, professor of department of oncology. SPb State Pediatric medical academy. 194100, St.-Petersburg, st. Litovskaya, 2. **E-mail:** gaiducovsn@rambler.ru.

Giuducov Sergey N. — M.D., head of deparment of obstetrics and gynecology. SPb. State Pediatric medical academy. 194100, St.-Petersburg, st. Litovskaya, 2. **E-mail:** gaiducovsn@rambler.ru.

Glushakov Ruslan I. — postgraduate student department of oncology. SPb State Pediatric medical academy. 194100, St.-Petersburg, st. Litovskaya, 2. **E-mail:** gaiducovsn@rambler.ru.

Proshin Sergey N. — MD, lecturer of the department of Pharmacology. North-West State Mechnikov Medical University. 195067, St.-Petersburg, Piskarevskiy av., 47. **E-mail:** gaiducovsn@rambler.ru.