

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ЖЕНЩИН С ДЛИТЕЛЬНО ПРОТЕКАЮЩИМ ГИПЕРТИРЕОЗОМ В АНАМНЕЗЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© О. В. Власьева¹, Р. И. Глушаков², И. В. Соболев³, С. Н. Прошин², Н. И. Тапильская²

¹ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

³ГБУ здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

Резюме. Актуальность: синдром тиреотоксикоза является вторым по встречаемости в эндокринологии, уступая место лишь сахарному диабету. Наиболее частой причиной тиреотоксикоза является болезнь Грейвса, за ней по распространенности следует узловой токсический зоб, после чего более редкие причины – солитарная токсическая аденома и тиреоидиты. Эпидемиологические исследования, выполненные на рубеже XX–XXI веков в развитых странах Европы и Северной Америки, продемонстрировали, что эпизод гипертиреоза в анамнезе увеличивает относительный риск развития рака яичника на 80 %, рака молочной железы на 45–60 %. Также получено достаточно результатов эпидемиологических исследований, в которых продемонстрировано, что гипертиреоз, в том числе субклинический, является фактором риска заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций: рака молочной железы, рака ЩЖ, рака поджелудочной и рака легких. Причем обращает на себя факт достоверных различий по риску заболеваемости конкретными нозологическими формами в зависимости от этнического состава популяции. На территории Российской Федерации подобных эпидемиологических исследований ранее не проводилось. Нами получены результаты эпидемиологического многоцентрового рандомизированного ретроспективного клинического одномоментного аналитического сравнительного исследования типа «случай–контроль» среди женщин, лечившихся по поводу диффузного токсического зоба и узлового токсического зоба в 1999–2009 гг. включительно. В исследовании приняло участие 1135 пациенток с тиреотоксикозом в анамнезе, в группу сравнения включено 953 пациентки с эу- и гипертиреозом. Риск возникновения злокачественных новообразований у женщин с гипертиреозом в анамнезе составил 2,36 (95 % ДИ 1,63–3,42, $p < 0,01$), риск возникновения гормонально-зависимых опухолей составил 2,65 (95 % ДИ 1,7–4,13, $p < 0,01$). Цель исследования: оценить риск возникновения злокачественных новообразований у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе.

Ключевые слова: негеномные эффекты тиреоидных гормонов; онкозаболеваемость.

THE RISK OF MALIGNANCIES IN WOMEN WITH LONG FLOWING HYPERTHYROIDISM IN HISTORY: A RETROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY

© O. V. Vlaseva¹, R. I. Glushakov², I. V. Sobolev³, S. N. Proshin², N. I. Tapil'skaya²

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

³Clinical Research Center of specialized types of medical care, Russia

Abstract. The syndrome of thyrotoxicosis is the second occurrence in endocrine diseases giving way to the only diabetes. The most common cause of hyperthyroidism is Graves' disease. Nodular toxic goiter is following Graves' disease. Then more rare causes are solitary toxic adenoma and thyroiditis. Epidemiological studies carried out at the turn of XX–XXI centuries in the developed countries of Europe and North America have shown that a history of hyperthyroidism episode increases the relative risk of development of ovarian cancer by 80 % and breast cancer by 45–60 %. It has been shown that hyperthyroidism including subclinical one is a risk factor for morbidity and mortality from malignant neoplasms of different localizations as breast cancer, thyroid cancer, pancreatic cancer and lung cancer. In this case, drew the fact that significant differences in the risk of morbidity by specific disease forms depends on the ethnic composition of the population. In Russian Federation the similar epidemiological studies have not been carried out yet. We obtained the results of an epidemiological retrospective multicenter randomized clinical simultaneous analytical comparative study of the “case-control” among women treated for diffuse toxic goiter and nodular toxic goiter in 1999–2009. The study involved 1135 patients with hyperthyroidism in anamnesis. The comparison group included 953 patients with eu- and hyperthyroid status. The risk of malignancies in women with hyperthyroidism in anamnesis was 2.36 (95 % CI 1.63–3.42, $p < 0.01$).

The risk of hormone-dependent tumors was 2.65 (95 % CI 1.7–4.13, $p < 0.01$). The aim: to evaluate the risk of malignancies in women with long flowing hyperthyroidism.

Key words: nongenomic effects of thyroid hormone; induced hypothyroid state

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к наиболее частой патологии человека и к настоящему времени занимают первое место среди всех болезней эндокринной системы, причем женщины болеют в 7–10 раз чаще мужчин [2, 4]. Синдром тиреотоксикоза является вторым по встречаемости в эндокринологии, уступая место лишь сахарному диабету. Наиболее частой причиной тиреотоксикоза является болезнь Грейвса, за ней по распространенности следует узловой токсический зоб, после чего более редкие причины — солитарная токсическая аденома и тиреоидиты [13]. В начале XXI века произошел ренессанс теории дисгормонального канцерогенеза, связанный с открытием и изучением опосредованных через мембранный рецептор — интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ (CD51/CD61) негеномных эффектов тиреоидных гормонов, демонстрирующих, что йодотиронины, особенно в повышенных концентрациях, являются стимуляторами опухолевого роста и ангиогенеза [1, 6].

Эпидемиологические исследования, выполненные на рубеже XX–XXI веков в развитых странах Европы и Северной Америки, продемонстрировали, что эпизод гипертиреоза в анамнезе увеличивает относительный риск развития рака яичника на 80% [10], рака молочной железы на 45–60% [11]. Также получено достаточно результатов эпидемиологических исследований, в которых продемонстрировано, что гипертиреоз, в том числе субклинический, является фактором риска заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций: рака молочной железы [5, 12], рака ЩЖ [7], рака поджелудочной [9] и рака легких [8]. Причем обращает на себя факт достоверных различий по риску заболеваемости конкретными нозологическими формами в зависимости от этнического состава популяции. На территории Российской Федерации подобных эпидемиологических исследований ранее не проводилось.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью нашего исследования явилось изучение влияния заболеваний ЩЖ, сопровождающихся длительно протекающим тиреотоксикозом, на риск возникновения ЗНО у женщин. Выполнено эпидемиологическое многоцентровое рандомизированное ретроспективное клиническое одномоментное аналитическое сравнительное исследование типа «случай-контроль».

Основную группу составили 1362 пациенток в возрасте от 40 до 65 лет включительно в момент лечения заболевания ЩЖ, находившихся на лечении в Санкт-Петербургском клиническом комплексе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» ($n=639$), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова ($n=280$), ГУЗ «Городская Мариинская больница» ($n=267$), ГУЗ «Городская больница Святой Преподобномученицы Елизаветы» ($n=176$), с 1999 по 2009 гг. включительно по поводу тиреотоксикоза, обусловленного диффузным токсическим зобом (ДТЗ) ($n=1015$) и узловой токсический зоб (УТЗ) ($n=347$). По данным анамнеза вероятная длительность тиреотоксикоза до начала лекарственного и/или хирургического лечения составила не менее 1-го года. Группу сравнения составили 1144 женщины (врачебный и средний медицинский персонал амбулаторно-поликлинического звена) той же возрастной группы, проходивших комплексное медицинское обследование в 1999–2001 гг. и в последующем в 2004–2007 гг., включающее определение тиреоидного статуса (уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови) с исключением гиперактивности ЩЖ. Следует отметить, что группе сравнения, в том числе по итогам диспансеризации, 189 женщин имели зарегистрированный аутоиммунный тиреоидит (АИТ), причем 98 из них получали в постоянном режиме заместительную гормональную терапию L-тироксином в дозе не более 100 мкг. Критерии исключения были одинаковыми для обеих групп: ранее выявленное ЗНО, болезни крови, тромбоэмболия, острый инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе, вирусные гепатиты, тяжелая форма сахарного диабета, сахарный диабет I типа, ожирение III степени.

Рандомизация происходила присвоения каждому пациенту идентификационного номера и последующем удалении из исследования каждого условно 6-го пациента в обеих группах. Таким образом, после проведения рандомизации количество женщин в исследуемых группах составила 1135 и 953 пациенток в основной и группе сравнения соответственно.

Онкозаболеваемость в исследуемых группах оценивалось с помощью баз данных статистического учета по факту обращаемости в специализированные лечебно-профилактические учреждения и/или факту смерти. Использовались базы данных популяционного ракового регистра г. Санкт-Петербурга, базы данных онкологических учреждений Санкт-

Петербурга и Ленинградской области (Городской клинический онкологический диспансер, Ленинградский областной онкологический диспансер, клинический научно-практический центр современных методов лечения (онкологический), НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, ЦНИРРИ), а также локальных базах статистического учета. Также факт онкозаболеваемости оценивался путем прямого общения по телефону с пациентками или их родственниками в случае смерти пациентки и затем подтверждался документально. Результаты исследования суммировались и рассчитывались по данным полученным к 29 декабря 2014 года установлено.

Сравнение онкологической заболеваемости в исследуемых группах в исследуемых группах определялось определением относительного риска (RR) вычислялся по формуле: $RR = OR / (1 - R_c + (R_c \times OR))$, где RR — относительный риск, OR — отношение шансов, R_c — риск заболевания у лиц, не подвергавшихся воздействию (тиреотоксикоза). Границы доверительного интервала (ДИ) определялись как $\ln(RR) \pm 1,96 \times Se\{\ln(OR)\}$, где Se — стандартная ошибка равная $\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$, $\ln(OR)$ — логарифм отношения шансов.

Статистическая достоверность определялась методами непараметрической статистики: по критерию согласия Пирсона (хи-квадрат, χ^2) с поправкой Йетса и с поправкой на правдоподобие. Корреляционная связь между событиями опреде-

лялась по критерию контингенции Пирсона (C) и V-критерию Крамера (V_k).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным, полученным к окончанию эпидемиологического исследования (табл. 1), установлено, что зарегистрировано 101 (8,9 %) и 36 (3,8 %) больных и/или умерших от ЗНО в основной и группе сравнения соответственно.

Таким образом, риск возникновения ЗНО у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе выше более 2 раз ($RR=2,36$; 95 % ДИ 1,63–3,42, $p<0,01$; $C=0,102$, $V_k=0,103$), причем риск развития гормонально-зависимых опухолей составил ($RR=2,65$; 95 % ДИ 1,7–4,13, $p<0,01$; $C=0,114$, $V_k=0,099$).

При анализе топической локализации новообразований (табл. 2) наиболее значимое повышение заболеваемости у женщин с гипертиреозом в анамнезе приходится на рак толстой кишки ($RR=4,48$; 95 % ДИ 1,31–15,32, $p<0,01$) и рак яичника ($RR=3,27$; 95 % ДИ 1,58–6,76, $p<0,01$).

Таким образом, по данным нашего эпидемиологического исследования женщины с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе имеют больший риск заболеть злокачественными новообразованиями по сравнению с женщинами с эу- и гипертиреозом, причем риск гормонально-зависимых опухолей несколько выше общего онкологического риска.

Таблица 1

Анализ заболеваемости ЗНО пациентов с тиреотоксикозом в анамнезе

Группы	Зарегистрированное ЗНО	Без выявленного ЗНО	Всего
Группа пациенток с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе	101 (a)	1034 (b)	1135 (a + d)
Группа пациенток с эу- и гипотиреозом	36 (c)	917 (d)	953 (c + d)
Всего	137 (a + c)	1951 (b + d)	2088 (a + b + c + d)

Таблица 2

Заболеваемости ЗНО пациентов с тиреотоксикозом в анамнезе (по нозологическим формам)

Локализация ЗНО	Гипертиреоз в анамнезе (a/b)	Группа сравнения (c/d)	RR	95 % ДИ	χ^2	Критерий достоверности
РМЖ	24/1111	11/942	1,832	0,902–3,72	2,89	$p>0,05$
РЯ	35/1100	9/944	3,27	1,58–6,76	11,49	$p<0,01$
КРР	21/1114	5/948	3,53	1,34–9,32	6,7	$p<0,05$
Рак толстой кишки	16/1119	3/950	4,48	1,31–15,32	6,89	$p<0,01$
РЭ	4/1131	2/951	1,68	0,31–9,15	0,37	$p>0,05$
ЗНО других локализаций, из них: лимфопроли-феративные заболевания	18/1117 3/1132	9/944 8/945	1,68 0,68	0,76–3,72 0,08–1,18	1,67 3,27	$p>0,05$ $p>0,05$
Всего ЗНО	101/1034	36/917	2,36	1,63–3,42	22,16	$p<0,01$
из них: гормонально-зависимые опухоли	79/1056	25/928	2,65	1,7–4,13	20,59	$p<0,01$

Примечание: РМЖ — рак молочной железы, РЯ — рак яичника, КРР — колоректальный рак, РЭ — рак эндометрия.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Низкая эффективность лечения ЗНО, особенно распространенных форм, определяет основным приоритетом профилактическую направленность онкологии [3]. Государственной политикой РФ в виде Национального проекта «Здоровье» в рамках подпрограммы «Онкология» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» и государственной программы «Развитие здравоохранения» до 2020 года утверждена модель регионарной программы профилактики рака, которая подразумевает формирование групп повышенного риска, что является частью комплексной профилактики злокачественных новообразований и преследует цель сохранения здоровья и работоспособности населения, а также сокращение сроков лечения и реабилитации.

Исследование типа «случай-контроль» было выбрано нами исходя из того, что оно является предпочтительным и более достоверным при заболеваниях с длительным латентным периодом, полиэтиологических заболеваниях и редких заболеваниях. Злокачественные новообразования в полной мере соответствуют первым двум критериям данного типа исследования, и частично соответствуют третьему критерию исследования, уступая по распространенности сердечно-сосудистым и инфекционным заболеваниям. В выполненном нами эпидемиологическом исследовании получены результаты, свидетельствующие о повышенном риске возникновения рака толстой кишки и рака яичника у женщин с тиреотоксикозом в анамнезе. Если факты повышения риска возникновения рака яичника встречаются в исследованиях иностранных авторов, то повышенный риск возникновения рака толстой кишки практически не описан в научной литературе. Полученные в нашем исследовании результаты возможно объяснить либо особенностями исследованной популяции (критерии включения пациенток с длительно протекающим манифестным заболеванием, этническим и гендерным составом), либо отсутствием скрининговых программ по раннему выявлению КРР во многих странах. Также обращает на себя факт повышенного риска возникновения гормонально-зависимых опухолей, что возможно объясняется способностью ТГ на клеточную мембрану через фермент-зависимые механизмы активировать α -изоформу рецептора к эстрогену (ER- α) в отсутствии специфического лиганда [5, 12].

С одной стороны, накопленное количество экспериментальных и клинических данных о проонкогенных свойствах тиреоидных гормонов, опосредованных за счет совокупности геномных и негеномных эффектов и обусловленных активацией их

пропролиферативного и проангиогенного действия на клетки, что в рамках стохастической теории развития опухоли позволяет предположить об ускорении за счет данных эффектов «естественной истории развития опухоли» (переводе заболевания из доклинической в клиническую стадию). С другой стороны, системное провоспалительное и иммуномодулирующее действие тиреоидных гормонов с точки зрения иерархической теории развития опухоли может объяснять ускорение опухолевой диссеминации и прогрессии за счет формирования «пренишей» для стволовых опухолевых клеток.

Выводы: обобщая накопленные данные экспериментальной онкологии и результаты эпидемиологических исследований, можно предположить, что своевременное выявление и лечение заболеваний ЩЖ, сопровождающихся гипертиреозом, своевременная коррекция тиреоидного статуса в данной когорте пациентов, а также формирование группы повышенного риска по возникновению новообразований является комплексом мероприятий первичной и частично вторичной онкопрофилактики ЗНО, использование которых возможно приведет к снижению онкозаболеваемости и «онкологического бремени» в популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. Гены и клетки. 2011; 6 (4): 26–33.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
3. Чиссов В.И., Давыдов М.И., ред. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: 2013.
4. Шустов С.Б., Баранов В.Л., Халимов Ю.Ш. Клиническая эндокринология. М.: Мед. информ. Агенство; 2012.
5. Cristofanilli M., Yamamura Y., Kau S.W. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. Cancer. 2005; 103 (6): 1122–1128.
6. Davis P.J., Lin H.Y., Tang H.Y. Adjunctive input to the nuclear thyroid hormone receptor from the cell surface receptor for the hormone. Thyroid. 2013; 23 (12): 1503–1509.
7. D'Avanzo B., La Vecchia C., Franceschi S. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1995; 4 (3): 193–199.
8. Hellevik A.I., Asvold B.O., Bjørø T. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18 (2): 570–574.
9. Ko A. H., Wang F., Holly E.A. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. Cancer Causes Control. 2007; 18 (8): 809–819.

10. Ness R.B., Grisso J.A., Cottreau C. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2000; 11 (2): 111–117.
11. Shering S.G., Zbar A.P., Moriarty M et al. Thyroid disorders and breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1996; 5 (6): 504–506.
12. Tosovic A., Bondeson A.G., Bondeson L. Triiodothyronine levels in relation to mortality from breast cancer and all causes: a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168 (4): 483–490.
13. Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity. *Endocr Dev*. 2014; 26: 139–157.

REFERENCES

1. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. Rol tireoidnykh gormonov v regulyatsii angiogeneza, kletochnoi proliferatsii i migratsii. *Geny i kletki*. 2011; 6 (4): 26–33. (in Russian).
2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. *Endokrinologiya [Endocrinology]*. M.: GOETAR-Media; 2007. (in Russian).
3. Chissov V.I., Davydov M.I., red. *Onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie [Oncology. National manual. Short issue]*. M.: 2013. (in Russian).
4. Shustov S.B., Baranov V.L., Khalimov Yu. Sh. *Klinicheskaya endokrinologiya [Klinical endocrinology]*. M.: Med. inform. Aгенство; 2012. (in Russian).
5. Cristofanilli M., Yamamura Y., Kau S.W. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is

associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer*. 2005; 103 (6): 1122–1128.

6. Davis P.J., Lin H.Y., Tang H.Y. Adjunctive input to the nuclear thyroid hormone receptor from the cell surface receptor for the hormone. *Thyroid*. 2013; 23 (12): 1503–1509.
7. D'Avanzo B., La Vecchia C., Franceschi S. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995; 4 (3): 193–199.
8. Hellevik A.I., Asvold B.O., Bjørø T. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (2): 570–574.
9. Ko A. H., Wang F., Holly E.A. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control*. 2007; 18 (8): 809–819.
10. Ness R.B., Grisso J.A., Cottreau C. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2000; 11 (2): 111–117.
11. Shering S.G., Zbar A.P., Moriarty M et al. Thyroid disorders and breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1996; 5 (6): 504–506.
12. Tosovic A., Bondeson A.G., Bondeson L. Triiodothyronine levels in relation to mortality from breast cancer and all causes: a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168 (4): 483–490.
13. Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity. *Endocr Dev*. 2014; 26: 139–157.

◆ Информация об авторах

Власьева Ольга Валерьевна — врач-онколог онкологического отделения. Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: olgavlasieva@yandex.ru

Глушаков Руслан Иванович — кандидат медицинских наук, доцент. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Соболев Иван Викторович — врач-онколог, отделение гинекологии. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, литера А. E-mail: sobol548@inbox.ru.

Прошин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Тапильская Наталья Игоревна — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.

Vlaseva Olga Valerievna — Oncologist, Department of oncology. Kirov Medical Military Academy. 6, Lebedev St., Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: olgavlasieva@yandex.ru

Glushakov Ruslan Ivanovich — MD, PhD, Associate professor. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Sobolev Ivan Viktorovich — Oncologist, Department of gynecology. St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of medical care. 68a, block A, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia. E-mail: sobol548@inbox.ru.

Proshin Sergei Nikolaevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pharmacology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Tapil'skaya Natalya Igorevna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, the Department of Obstetrics and Gynecology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: tapnatalia@yandex.ru