

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ «ПРОМИСАН» ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ I СТЕПЕНИ

Н.Д. Сулейманова, С.М. Хархачаева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала

Как цитировать: Сулейманова Н.Д., Хархачаева С.М. Оценка эффективности лечения отечественным препаратом «Промисан» пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени // Аспирантский вестник Поволжья. 2021. № 1–2. С. 110–116. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.1.110-116>

Поступила: 20.01.2021

Одобрена: 25.02.2021

Принята: 10.03.2021

▪ **Обоснование.** Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время — одно из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин. Реальной профилактикой рака шейки матки является ранняя диагностика и своевременное лечение предраковых процессов, к которым относится цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN).

Цель исследования — оценка клинической эффективности лечения пациенток с CIN I степени с включением в схему лечения отечественного препарата «Промисан».

Материалы и методы. Исследовано 58 пациенток с CIN I степени, которые были разделены на 4 группы (I и II группы — основные, III и IV группы — контрольные). I группа — 16 пациенток, получившие лечение препаратом «Промисан» в рамках консервативного лечения, II группа — 18 пациенток, получившие комплексное лечение — радиоволновая эксцизия шейки матки с последующим назначением Промисана, III группа — 14 пациенток с выжидательной тактикой (без назначения Промисана) и IV группа — 10 пациенток, которым проводилась радиоволновая эксцизия шейки матки с последующим динамическим наблюдением (без назначения Промисана).

Результаты. Выявлено улучшение показателей регрессии CIN I степени, нормализация кольпоскопической картины и регрессия/элиминация вируса папилломы человека у большего процента пациенток, получивших Промисан в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии, по сравнению с контрольными группами.

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать Промисан для профилактики развития рака шейки матки у пациенток с диспластическими процессами.

▪ **Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия; вирус папилломы человека; рак шейки матки; радиоволновая хирургия; Промисан.

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF TREATMENT WITH THE DOMESTIC DRUG “PROMISAN” OF PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADE I

N.D. Suleimanova, S.M. Kharkhachaeva

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

To cite this article: Suleimanova ND, Kharkhachaeva SM. Evaluation of the efficiency of treatment with the domestic drug “Promisan” of patients with cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2021;(1-2):110–116. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.1.110-116>

Received: 20.01.2021

Revised: 25.02.2021

Accepted: 10.03.2021

▪ **BACKGROUND:** At present cervical cancer (CC) is one of the most common malignancies in women. The prevention of cervical cancer is early diagnosis and timely treatment of precancerous processes, which include cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

AIM: To evaluate the clinical efficacy of treatment of patients with CIN I with the use of domestic drug “Promisan”.

MATERIALS AND METHODS: A total of 58 patients with CIN I were studied. They were divided into 4 groups (group I and group II are the treatment groups, group III and group IV are control groups). Group I included 16 patients who received treatment with the drug “Promisan” in conservative treatment. Group II included 18 patients who received complex treatment consisting of radio-wave excision of the cervix followed by the administration of

Promisan. Group III included 14 patients with expectant treatment (without Promisan) and Group IV included 10 patients who underwent radio-wave excision of the cervix with subsequent dynamic observation (without Promisan).

RESULTS: Improvement in the CIN regression indices of the 1st degree, improvement in colposcopic data and regression / elimination of the human papillomavirus were revealed in a greater percentage in patients who received Promisan as monotherapy and as part of complex therapy compared to the control groups.

CONCLUSIONS: The results of the study make it possible to recommend Promisan for the prevention of cervical cancer in patients with dysplastic processes.

▪ **Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia; human papillomavirus; cervical cancer; radio wave surgery; Promisan.

Обоснование

Рак шейки матки (РШМ) до настоящего времени остается актуальной проблемой онкогинекологии. В общей структуре онкологической заболеваемости женского населения России заболевание занимает пятое место, а в структуре заболеваемости органов репродуктивной системы — третье место после рака молочной железы и рака тела матки [3–5]. РШМ является основной причиной смерти у женщин в возрастной группе 30–39 лет (24,3 %) [5].

РШМ — заболевание визуальное. Опухоль, как правило, хорошо видна при обычном гинекологическом осмотре. Поэтому, возможности его раннего выявления довольно высокие. Для подтверждения диагноза обязательно проводится морфологическое исследование биологического материала новообразования.

Предотвратить развитие РШМ реально позволяют ранняя диагностика и своевременное лечение фоновых и предраковых процессов. Предраковым состоянием считается цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical intraepithelial neoplasia — CIN) или дисплазия шейки матки. Условно выделяют три степени дисплазии: CIN I — слабая дисплазия, CIN II — умеренная дисплазия, CIN III — тяжелая дисплазия и преинвазивный рак — Cainsitu (CIS).

В настоящее время на фармацевтическом рынке появились нетоксичные препараты, блокирующие развитие гипер- и неопластических процессов в эпителиальных тканях. Высокая эффективность их подтверждена экспериментальными и клиническими исследованиями. Одним из таких препаратов является созданный российскими учеными «Промисан», (МНН — Промисан), МираксБиоФарма, Россия — негормональное средство природного происхождения, относящееся к биологически активным добавкам [10]. Составляющим компонентом являются два активных соединения — пищевой индол-3-карбинол и флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат [2]. Уникальность препарата обусловлена его способностью блокировать молекулярные механизмы образования раковых опухолей,

не влияя при этом на здоровые органы и ткани [7]. Препарат запускает процесс естественной гибели инфицированных клеток вирусом папилломы человека (ВПЧ), играющего решающую роль в развитии онкогенеза, восстанавливает противоопухолевую защиту клеток, снижая вероятность прогрессии дисплазии шейки матки [2, 8, 9].

Цель исследования — оценка клинической эффективности лечения пациенток с CIN I степени с включением в схему лечения отечественного препарата «Промисан».

Материалы и методы

В исследование включены 58 пациенток с CIN I в возрасте от 25 до 45 лет, обратившихся в ООО Медицинский центр «Фэмели» Махачкалы. Диагноз CIN I у всех пациенток был выставлен методом жидкостной цитологии.

Пациентки, в зависимости от проводимого лечения, были разделены на 4 группы (I и II группы — основные, III и IV группы — контрольные) (рис. 1): I группа — 16 пациенток, получившие лечение препаратом «Промисан» (по 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 мес.) в рамках консервативного лечения, II группа — 18 пациенток, получившие комплексное лечение — радиоволновая эксцизия шейки матки с последующим

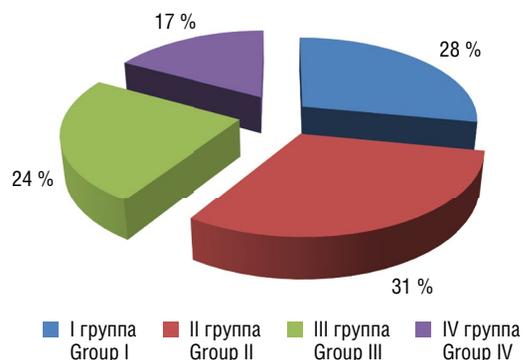


Рис. 1. Распределение исследованных женщин по группам

Fig. 1. Distribution of women in the groups

назначением Промисана по 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 мес., III группа — 14 пациенток с выжидательной тактикой (без назначения Промисана) и IV группа — 10 пациенток, которым проводили радиоволновую эксцизию шейки матки с последующим динамическим наблюдением (без назначения Промисана).

Всем пациенткам проводилось: общее клиническое исследование, бактериоскопическое исследование мазков, исследование на ВПЧ, обследование на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), цитологический анализ соскоба шейки матки методом жидкостной цитологии BD TriPath (SurePath), ультразвуковое исследование гениталий, расширенная кольпоскопия.

Для определения ДНК ВПЧ исследовали цервикальные соскобы. Генотипирование проводили на 14 высококанцерогенных типах (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) с определением вирусной нагрузки в режиме «реального времени» методом ПЦР с применением диагностических наборов «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL».

Интерпретацию результатов цитологического исследования соскоба с шейки матки проводили согласно классификации по системе Бетесда (2001).

Расширенную кольпоскопию осуществлял один и тот же врач, что позволило снизить зависимость полученных результатов от техники и специфики работы врача. Результаты кольпоскопического исследования оценивали с учетом международной классификации кольпоскопических терминов, принятой в 2011 г. в Рио-де-Жанейро.

Показанием для проведения радиоволновой эксцизии пациенткам старше 35 лет в группах явилась аномальная кольпоскопическая картина в сочетании с CIN1.

Контроль излеченности пациенток во всех случаях проводили через 6 мес. после начала исследования. Оценку клинической эффективности терапии проводили на основании результатов цитологического исследования методом жидкостной цитологии (оценивали степень регрессии CIN), кольпоскопической картины, определения вирусной нагрузки ВПЧ в режиме real-time (оценивали степень регрессии или полной элиминации вируса папилломы человека) после завершения курсов лечения.

Критерии включения в исследование: возраст от 25 до 45 лет, отсутствие в анамнезе лечения дисплазии шейки матки, информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования, ИППП, беременность, кормление грудью.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы Statistica 6.0 с использованием *t*-критерия Стьюдента с вычислением средней арифметической величины (*M*), средней ошибки (*m*) и долевых значений. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскала – Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1 / Table 1

Анализ акушерского анамнеза у пациенток исследованных групп
Analysis of obstetric history in patients of the studied groups

Акушерский анамнез	Получившие Промисан		Не получившие Промисан	
	I группа (n = 16)	II группа (n = 18)	III группа (n = 14)	IV группа (n = 10)
Рожавшие из них многорожавшие	14 (87,5 %) 12 (75 %)	16 (88,9 %) 12 (66,7 %)	9 (64,3 %) 7 (50 %)*	8 (80 %) 6 (60 %)
Невынашивание беременности	2 (12,5 %)	3 (16,7 %)	4 (28,6 %)*	3 (30 %)**
Искусственные аборты	9 (56,3 %)	8 (44,4 %)	2 (14,3 %)	2 (20 %)
Внематочная беременность	1 (6,3 %)	1 (5,6 %)	–	–
Отсутствие беременностей в анамнезе (в том числе бесплодие)	1 (6,3 %)	1 (5,6 %)	–	–

* Достоверность различий ($p < 0,05$) между I и III группами, ** достоверность различий ($p < 0,05$) между II и IV группами.

* Significance of differences ($p < 0.05$) in the group I and group III, ** significance of differences ($p < 0.05$) in the group II and group IV.



Рис. 2. Частота использования оральной контрацепции в группах

Fig. 2. Frequency use of oral contraceptives in groups

Результаты исследования

Средний возраст начала половой жизни ($21,2 \pm 2,5$ года) не различался между группами ($p > 0,05$). Из данных табл. 1 видно, что пациентки из основных групп чаще были из числа многорожавших, чем в группах контроля. Невынашивание беременности в анамнезе чаще наблюдалось в III и IV группах, чем в I и II группах ($p < 0,05$) (табл. 1).

Пациентки из контрольных групп чаще использовали оральные контрацептивы (КОК), чем пациентки из основных групп ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таблица 2 / Table 2

Результаты кольпоскопического исследования пациенток исследованных групп Findings of colposcopic examination of patients in the studied groups

Кольпоскопическая картина	Получившие Промисан		Не получившие Промисан	
	I группа (n = 16)	II группа (n = 18)	III группа (n = 14)	IV группа (n = 10)
Нормальная картина	1 (6,2 %)	2 (11,1 %)	2 (14,3 %)	1 (10 %)
Аномальная картина	15 (93,8 %)	16 (88,9 %)	12 (85,7 %)	9 (90 %)

Таблица 3 / Table 3

Нагрузка вируса папилломы человека (ВПЧ) у женщин с CIN I HPV load in women with CIN I

Концентрация ВПЧ высокого онкогенного риска (число копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток человека)	Получившие Промисан		Не получившие Промисан	
	I группа (n = 16)	II группа (n = 18)	III группа (n = 14)	IV группа (n = 10)
Менее 3 (малозначимая)	1 (6,3 %)	1 (5,5 %)	1 (7,15 %)	1 (10 %)
3–5 (значимая)	5 (31,3 %)	5 (22,2 %)	3 (21,4 %)	2 (20 %)
Более 5 (повышенная)	2 (12,5 %)	2 (10 %)	1 (7, %)	1 (10 %)



Рис. 3. Наличие вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у пациенток исследованных групп

Fig. 3. The presence of HPV of high carcinogenic risk in patients of the studied groups

Ни одна из представительниц исследованных групп не была ранее ВПЧ-вакцинирована, подавляющую часть составляли жительницы сельской местности.

Данные кольпоскопического исследования значимо не отличались между группами ($p > 0,05$), как при сравнении нормальной, так и аномальной картин (табл. 2).

Положительный результат на наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска чаще имели пациентки из I, II, IV групп, чем пациентки из III группы ($p < 0,05$) (рис. 3).

При сравнении исходных показателей ВПЧ в различных концентрациях, значимых

Таблица 4 / Table 4

Клиническая эффективность схемы лечения при CIN1
Clinical efficacy of CIN1 treatment regimens

Параметр	Получившие Промисан		Не получившие Промисан		p
	I группа (n = 16)	II группа (n = 18)	III группа (n = 14)	IV группа (n = 10)	
Нормализация цитограммы	15 (93,7 %)	18 (100 %)	8 (57,1 %)	8 (80,0 %)	$p_1 = 0,037$ $p_2 = 0,076$ $p_3 = 0,023$ $p_4 = 0,064$ $p_5 = 0,126$ $p_6 = 0,043$
Нормализация кольпоскопической картины	4 (25 %)	18 (100 %)	3 (21,4 %)	10 (100 %)	$p_1 = 0,231$ $p_2 = 0,015$ $p_3 = 0,024$ $p_4 = 0,000$ $p_5 = 0,041$ $p_6 = 0,036$
Регресс/элиминация ВПЧ	4 (25 %)	14 (77,8 %)	2 (14,2 %)	4 (40 %)	$p_1 = 0,093$ $p_2 = 0,072$ $p_3 = 0,021$ $p_4 = 0,038$ $p_5 = 0,029$ $p_6 = 0,043$

Примечание. p_1 — достоверность различий ($p < 0,05$) между I и III группами, p_2 — достоверность различий ($p < 0,05$) между I и IV группами, p_3 — достоверность различий ($p < 0,05$) между II и III группами, p_4 — достоверность различий ($p < 0,05$) между II и IV группами, p_5 — достоверность различий ($p < 0,05$) между I и II группами, p_6 — достоверность различий ($p < 0,05$) между III и IV группами.

Note. p_1 — significance of differences ($p < 0,05$) in group I and group III, p_2 — significance of differences ($p < 0,05$) in group I and group IV, p_3 — significance of differences ($p < 0,05$) in group II and group III, p_4 — significance of differences ($p < 0,05$) in group II and group IV, p_5 — significance of differences ($p < 0,05$) in group I and group II, p_6 — significance of differences ($p < 0,05$) in group III and group IV.

различий между группами не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 3).

Результаты оценки клинической эффективности проведенных курсов терапии в сравнимых группах пациентов представлены в табл. 4.

Процент нормализации данных цитограммы значительно выше у пациенток, принимавших Промисан (через 6 мес. приема) (I и II группы) и после радиоволновой эксцизии шейки матки (без назначения Промисана, IV группа), чем у пациенток без его применения (III группа) ($p < 0,05$) (табл. 4).

Процент нормализации данных кольпоскопической картины статистически выше ($p < 0,05$) у пациенток в группах, где выполнена радиоволновая эксцизия шейки матки как с последующим назначением Промисана, так и без его назначения (II и IV группы), чем у пациенток на консервативной терапии (I и III группы). Нормализация кольпоскопической картины была отмечена у 25 % женщин с консервативным лечением Промисаном

и у 21,4 % женщин с динамическим наблюдением. У всех женщин с радиоволновой эксцизией (как с последующим назначением Промисана, так и с динамическим наблюдением без него) в 100 % случаев была определена нормальная кольпоскопическая картина ($p < 0,05$).

Доля пациенток с элиминацией ВПЧ значимо больше в группе пациенток, кому выполнена радиоволновая эксцизия шейки матки с последующим назначением Промисана (II группа), чем в остальных ($p < 0,05$).

У всех прослеженных до конца исследования пациенток I и II группы применение препарата «Промисан» не вызывало каких-либо побочных эффектов.

Следует отметить, что 5 пациенток по окончании исследования пожелали продолжить прием препарата «Промисан» в связи с положительными клиническими проявлениями и со значительным улучшением общего состояния (жизненного тонуса и настроения).

Заключение

Таким образом, результаты исследования показывают улучшение показателей регрессии CINI, нормализацию кольпоскопической картины и регрессии/элиминации ВПЧ у большинства пациенток, получавших Промисан в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии по сравнению с контрольными группами, что согласуется с данными, полученными и другими авторами [1, 6]. Вышеотмеченное позволяет рекомендовать Промисан для профилактики развития РШМ у пациенток с диспластическими процессами. Успешное проведение курсового лечения данным препаратом даст возможность врачам отказаться от проведения хирургического лечения пациенток детородного возраста при цервикальной дисплазии первой степени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Алешикова О.И. и др. Результаты консервативной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I–II степени (CIN I–II) // Акушерство и гинекология. 2015. № 12. С. 103–109.
2. Бебнева Т.Н., Муйжнек Е.Л., Роговская С.И. и др. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы // Доктор.Ру. 2016. № 3 (120). С. 9–14.
3. Горобцова В.В., Ковалев А.А. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения // Главный врач. 2016. № 1(48). С. 63–68.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017.
5. Казаишвили Т.Н. Ранняя диагностика рака шейки матки методом жидкостной цитологии // Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», Москва, 19–21 мая 2016. М., 2016. С. 80–81.
6. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Киселев В.И. и др. Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 1. С. 58–60.
7. Таратонов А.В., Жаров А.В., Губайдуллина Т.Н. и др. Комплексное лечение больных с распространенными формами рака яичников с включением препарата промисан // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. Т. 2, № 4. С. 20–24.

8. Aggarwal B.B., Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives // Cell Cycle. 2005. Vol. 4, No. 9. С. 1201–1215. DOI: 10.4161/cc.4.9.1993
9. Fang M.Z., Chen D., Yang C.S. Dietary polyphenols may affect DNA methylation // J Nutr. 2007. Vol. 137, No. 1 Suppl. P. 223S–228S. DOI: 10.1093/jn/137.1.223S
10. Рекомендации по применению биологически активной добавки Промисан [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://promisan.ru/storage/configs/file/q/r/o/epwyiy16/rekomendacii-po-primeneniju-Promisana.pdf>. Дата обращения: 06.01.2021.

References

1. Ashrafyan LA, Kiselev VI, Aleshikova OI, et al. Rezul'taty konservativnoi terapii patsientok s tservikal'noi intraepitelial'noi neoplaziei I-II stepeni (CIN I-II). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;(12):103–109. (In Russ.)
2. Bebneva TN, Muizhnek YeL, Rogovskaya SI, et al. Cervical neoplasia: new approaches to pathogenesis-oriented treatment. *Doktor.Ru*. 2016;(3(120)):9–14. (In Russ.)
3. Gorobtsova VV, Kovalev AA. Rak sheyki matki: aktual'nost' problemy, printsipy lecheniya. *Glavnyi vrach uga Russia*. 2016;(1(48)):63–68. (In Russ.)
4. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevayemost' ismertnost'). Moscow; 2017. (In Russ.)
5. Kazaishvili TN. Rannaya diagnostika raka sheyki matki metodom zhidkostnoy tsitologii. Proceedings of the Natsional'nyy kongress "Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyyavleniya k effektivnomu lecheniyu"; 2016 May 19–21; Moscow. Moscow; 2016. P. 80–81. (In Russ.)
6. Sidorova IS, Unanyan AL, Kiselev VI, et al. Prognozirovanie i profilaktika onkotransformatsii sheiki matki s uchetom metilirovaniya genov-supressorov opukholevogo rosta. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(1):58–60. (In Russ.)
7. Taratonov AV, Zharov AV, Gubaydullina TN, et al. Kompleksnoye lecheniye bol'nykh s rasprostranennymi formami rak ayaichnikov s vklucheniym preparata promisan. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2013;2(4):20–24. (In Russ.)
8. Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle*. 2005;4(9):1201–1215. DOI: 10.4161/cc.4.9.1993
9. Fang MZ, Chen D, Yang CS. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr*. 2007;137(1Suppl):223S–228S. DOI: 10.1093/jn/137.1.223S
10. Rekomendatsii po primeneniyu biologicheskii aktivnoi dobavki Promisan [internet]. Available from: <https://promisan.ru/storage/configs/file/q/r/o/epwyiy16/rekomendacii-po-primeneniju-Promisana.pdf>. (In Russ.)

▪ Информация об авторах

Наида Даировна Сулейманова — доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов. ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия. E-mail: suleymanova.n.d@mail.ru

Саидат Магомедзагидовна Хархачаева — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов. ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия. E-mail: mcsaida@mail.ru

▪ Information about the authors

Naida D. Suleimanova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric, Dental and Medical-Preventive Faculties. Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia. E-mail: suleymanova.n.d@mail.ru

Saidat M. Kharkhachaeva — Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric, Dental and Medical-Preventive Faculties. Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia. E-mail: mcsaida@mail.ru