

ФАКТОРЫ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

ШАКИРОВА Е.А., АРТЫМУК Н.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

RISK FACTORS OF TREATMENT FAILURE AND RECURRENT ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH OBESITY

ELENA A. SHAKIROVA, NATALIA V. ARTYMUК

*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029),
Kemerovo, Russian Federation*

Резюме

Цель. Выявление факторов риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с ожирением.

Материалы и методы.

Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль. В исследование включено 92 женщины репродуктивного возраста с ожирением и простой без атипии гиперплазией эндометрия (ГПЭ). Все пациентки получали терапию норэтистероном в дозе 10 мг в сутки с 16 по 25 день цикла в течение 6 месяцев с последующей биопсией эндометрия и его гистологическим исследованием. I группу составили 36 пациенток с рецидивирующим течением ГПЭ, во II группу вошли 56 пациенток, у которых рецидивы заболевания отсутствовали. Методом пошагового дискриминантного анализа из 162 параметров было отобрано 11 наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на формирование рецидивирующего течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Статистическая

обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ «Statistica 6.1».

Результаты. Анализ предикторов неэффективности лечения и/или рецидивирующего течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением показал, что наиболее значимыми факторами являются степень тяжести ожирения, характер распределения жировой ткани, длительность ожирения и бесплодия, наличие метаболических (гипергликемия, гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС-ЛПВП), а также гормональных нарушений (гиперэстрадиолемия, гипертестостеронемия, гиперлептинемия).

Заключение. Учет особенностей метаболического профиля у пациенток с ожирением при назначении гормональной терапии будет способствовать более дифференцированному подходу и повышению эффективности лечения гиперплазии эндометрия, предупреждению потери фертильности и развития рака эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, ожирение, женщины репродуктивного возраста, факторы риска рецидива.

English ►

Abstract

Aim: To identify the risk factors for treatment failure and recurrent endometrial hyperplasia in

women of reproductive age with obesity.

Materials and Methods: We performed a retrospective, case-control study. The

study included 92 women of reproductive age with obesity and simple endometrial hyperplasia without atypia. All patients received norethisterone therapy at a dose of 10 mg per day, 16-25 day cycle for 6 months, followed by endometrial biopsy and histological examination. Group I consisted of 36 patients with relapsing endometrial hyperplasia while group II included 56 patients without relapse.

Results: Stepwise discriminant analysis of 162 parameters revealed 11 significant factors associated with endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity. Severe obesity, android fat distribution, duration of

obesity and infertility, metabolic (hyperglycemia, hypertriglyceridemia, reduced high density lipoprotein cholesterol) and hormonal disorders (hyperestradiolemia, hypertestosteronemia, hyperleptinemia) were the most significant predictors of treatment failure and/or recurrent endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity.

Conclusions: Features of the metabolic and hormonal profile in women of reproductive age with obesity should be taken into account in treatment of endometrial hyperplasia.

Keywords: endometrial hyperplasia, women of reproductive age, risk factors, obesity

Введение

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) до настоящего времени остаются важной медико-социальной и экономической проблемой общества, актуальность которой определяется, в первую очередь, ростом данной патологии, склонностью к рецидивирующему течению, а также высоким риском их малигнизации [1, 2].

Согласно современным представлениям, ГПЭ рассматривают как фоновый процесс для развития рака эндометрия (РЭ), а рецидивирующий ГПЭ определяют как «клинический» предрак [3, 4]. Несмотря на достаточно большой клинический опыт терапии ГПЭ, эффект от лечения часто оказывается неполным или временным, наблюдается тенденция к рецидивирующему течению ГПЭ, заболевание прогрессирует с развитием предраковых форм патологии [5, 6]. Частота возникновения рецидива гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста после гормональной терапии, по данным различных авторов, регистрируется у 15,0% - 30,0% [7, 8], в течение 5 лет достигает в среднем от 20,0% до 60,0% [9]. Известно, что ожирение и ассоциированные с ним метаболические расстройства являются одним из существенных факторов риска прогрессирования ГПЭ в рак эндометрия [10, 11, 12].

У пациенток репродуктивного возраста с ожирением частота рецидивирующего течения ГПЭ после гормональной терапии достигает 45,4 – 64,3% [13,14].

Особая роль ГПЭ в развитии онкологических заболеваний эндометрия определяет необходимость изучения факторов, повышающих риск неэффективности лечения и рецидивирующего течения пролиферативных заболеваний эндометрия.

Цель исследования

Выявление факторов риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с ожирением.

Материалы и методы

Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль. В исследование включено 92 женщины репродуктивного возраста с ожирением и простой без атипии гиперплазией эндометрия. Критериями включения в исследование являлись репродуктивный возраст женщин, морфологически верифицированный диагноз ГПЭ (простая гиперплазия эндометрия без атипии), наличие ожирения (индекс массы тела (ИМТ) более 25,0 и менее 40,0 кг/м²), желание пациентки участвовать в исследовании и соблюдать протокол. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 45 лет, атипическая гиперплазия и рак эндометрия, морбидное ожирение (ИМТ 40,0 и более кг/м²), злокачественные новообразования другой локализации, алкогольная и наркотическая зависимость, гиперпролактинемия, беременность, лактация, тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, острый тромбофлебит или тромбоэмболия, желтуха, острые заболевания печени, почечная недостаточность, предшествующая терапия гормональными препаратами в течение 6 месяцев до включения в настоящее исследование, участие в других клинических испытаниях. Все пациентки получали терапию норэтистероном в дозе 10 мг в сутки с 16 по 25 день цикла в течение 6 месяцев с последующей биопсией эндометрия и его гисто-

логическим исследованием. I (основную) группу составили 36 пациенток с рецидивирующим течением ГПЭ, во II группу (сравнения) вошли 56 пациенток, у которых рецидивы заболевания отсутствовали. Пациентки, включенные в исследование, не имели статистически значимых различий по основным показателям: возрасту, антропометрическим показателям, наследственности, сопутствующим гинекологическим и экстрагенитальным заболеваниям.

Средний возраст пациенток I группы составил $36,75 \pm 6,84$ лет, II группы – $35,36 \pm 7,06$ лет ($p=0,353$).

Обследование пациенток включало: тщательный сбор анамнеза, антропометрию, общее и специальное гинекологическое обследование, ультрасонографию органов малого таза аппаратом «Aloka SSD 3500» (Япония), гистероскопию (с помощью эндоскопической техники фирмы «SchÖlly» (Германия) с использованием жесткого 5 мм гистероскопа) с отдельным лечебно-диагностическим выскабливанием полости матки и последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Определение уровня фолликулостимулирующего гормона, лютеонизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-с), лептина, инсулина, половых стероидов связывающего глобулина (ПССГ) у женщин с сохраненным менструальным циклом проводилось на 5-6 день менструального цикла, уровня прогестерона – на 21-22 день цикла иммуноферментным методом.

При диагностике нарушений углеводного обмена руководствовались рекомендациями Экспертного Комитета по диагностике и классификации

сахарного диабета. Оральный глюкозотолерантный тест проводился с 75 г сухой глюкозы. Содержание холестерина (ХС) определяли по методике Иса; триглицериды (ТГ) – по методике Neri; холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определялся в сыворотке, обработанной гепарином, в присутствии ионов магния; холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – расчетным методом W. Friedwald.

Верификация пролиферативной патологии эндометрия основывалась на морфологическом принципе согласно гистологической классификации гиперпластических процессов эндометрия ВОЗ (2003) [15].

Для выявления основных показателей, которые определяют риск неэффективности лечения и рецидивирующего течения ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с ожирением, применялся метод пошагового дискриминантного анализа. Из 162 параметров было отобрано 11 наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на формирование рецидивирующего течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Критическим уровнем значимости статистического анализа считали значения $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11).

Результаты и обсуждение

Факторы риска, имеющие значение в развитии рецидивирования ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением, представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Итоговая таблица пошагового дискриминантного анализа прогноза рецидивирования ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с ожирением

Table 1. Stepwise discriminant analysis of the risk factors for relapsing endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity

ПП	ФАКТОР	F-СТАТИСТИКА ИСКЛЮЧЕНИЯ	P
1	Значение ОТ/ОБ >0,92	30,707	0,001
2	Гипергликемия > 5,7 ммоль/л	21,369	0,001
3	Длительность бесплодия > 10 лет	12,502	0,005
4	Гиперлептинемия > 50 нг/мл	4,690	0,048
5	Уровень тестостерона > 2,5 нмоль/л	4,456	0,058
6	Длительность ожирения > 10 лет	2,841	0,120
7	Уровень ХС-ЛПВП < 1,2 ммоль/л	1,835	0,203
8	Отсутствие родов	1,827	0,204
9	Уровень эстрадиола > 77 пг/мл	1,795	0,207
10	Уровень ТГ > 1,7 ммоль/л	1,086	0,319
11	Значение КА > 4,0	0,004	0,954

Согласно результатам проведенного исследования, факторами риска рецидивирования ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с ожирением являются метаболические нарушения: гипергликемия $> 5,7$ ммоль/л ($p=0,001$), содержание ХС-ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л и ТГ $> 1,7$ ммоль/л.

Фактором риска рецидивирования ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением является длительность ожирения более 10 лет ($p=0,005$). Существенную роль играет степень тяжести ожирения ($ИМТ > 35,0$ кг/м²) и ан-

дройдный тип распределения жировой ткани (отношение ОТ/ОБ $> 0,92$; $p=0,001$).

Увеличение риска рецидивирования ГПЭ наблюдается у пациенток с длительностью бесплодия более 10 лет ($p=0,005$). Существенное значение в рецидивировании ГПЭ имеет содержание гормонов в сыворотке крови: эстрадиола $> 77,0$ пг/мл, тестостерона $> 2,5$ нмоль/л, лептина $> 50,0$ нг/мл.

Для выявления возможных причин рецидивирования ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с ожирением проведен корреляцион-

ПОКАЗАТЕЛИ		ЖЕНЩИНЫ С ОЖИРЕНИЕМ И ГПЭ			
		РЕЦИДИВ ГПЭ		ОТСУТСТВИЕ РЕЦИДИВА ГПЭ	
		r	P	r	P
Длительность ожирения	Уровень эстрадиола	0,73	<0,001	0,28	0,044
Длительность ожирения	Уровень ХС-ЛПНП	0,69	<0,001	0,36	0,007
Длительность ожирения	Длительность АГ	0,66	0,022	0,44	0,015
Длительность ожирения	Значение КА	0,59	0,007	0,43	0,012
Длительность ожирения	Уровень гликемии	0,58	0,002	0,38	0,002
Длительность ожирения	Уровень лептина	0,54	0,017	0,43	0,004
Длительность ожирения	Уровень ХС	0,51	0,003	0,35	0,030
Длительность ожирения	Уровень инсулина	0,46	0,044	0,31	0,045
Длительность ожирения	Длительность бесплодия	0,42	<0,001	0,37	0,014
Длительность ожирения	Уровень прогестерона	- 0,52	0,017	- 0,33	0,020
Уровень эстрадиола	Уровень ХС	0,76	0,002	0,48	0,004
Уровень эстрадиола	Уровень ХС-ЛПНП	0,75	0,002	0,42	0,019
Уровень эстрадиола	Уровень лептина	0,72	<0,001	0,46	0,004
Уровень лептина	Значение ОТ	0,67	0,049	0,54	0,001
Уровень лептина	Значение ОТ/ОБ	0,65	0,040	0,50	0,044
Уровень инсулина	Уровень эстрадиола	0,62	0,006	0,45	0,037
Уровень эстрадиола	Уровень кортизола	0,61	0,005	0,49	0,032
Уровень гликемии	Значение ОТ/ОБ	0,60	<0,001	0,54	0,001
Уровень инсулина	Уровень гликемии	0,59	0,016	0,33	0,048
Уровень инсулина	Уровень ДЭАс	0,58	0,018	0,42	0,008
Уровень инсулина	Значение ОТ	0,51	0,028	0,43	0,039
Уровень эстрадиола	Значение ТГ	0,51	0,032	0,39	0,019
Уровень лептина	Уровень тестостерона	0,50	0,039	0,39	0,016
Уровень гликемии	Уровень эстрадиола	0,47	0,032	0,34	0,017
Уровень гликемии	Значение ОТ	0,42	0,032	0,44	<0,001
Уровень инсулина	Значение ОТ/ОБ	0,32	0,038	0,31	0,043
Уровень эстрадиола	Уровень прогестерона	- 0,84	<0,001	- 0,36	0,011
Уровень ДЭА-с	Уровень ПССГ	- 0,71	0,005	- 0,47	0,004
Уровень ХС	Уровень прогестерона	- 0,67	0,003	- 0,38	0,011
Уровень лептина	Уровень прогестерона	- 0,65	0,030	- 0,38	0,019
Уровень ДЭАс	Уровень ХС-ЛПВП	- 0,58	0,027	- 0,38	0,027
Уровень кортизола	Уровень прогестерона	- 0,58	<0,001	- 0,64	0,001

Таблица 2. Статистически значимые корреляции у женщин репродуктивного возраста с ожирением и рецидивирующим течением ГПЭ

Table 2. Statistically significant risk factors of relapsing endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity

но-регрессионный анализ между основными параклиническими и лабораторными показателями у пациенток основной группы и группы сравнения.

Сравнительная характеристика корреляционных зависимостей у женщин с ожирением и ГПЭ представлена в **таблице 2**.

Установлено, что у больных с ожирением и рецидивирующим течением ГПЭ наблюдается более сильная корреляционная связь между длительностью ожирения и длительностью АГ ($r=0,66$; $p=0,022$), длительностью бесплодия ($r=0,42$; $p<0,001$), а также длительностью ожирения и уровнем гликемии ($r=0,58$; $p=0,002$), эстрадиола ($r=0,73$; $p<0,001$), лептина ($r=0,54$; $p=0,017$), инсулина ($r=0,46$; $p=0,044$), ХС ($r=0,51$; $p=0,003$), ХС-ЛПНП ($r=0,69$; $p<0,001$), по сравнению с женщинами без рецидива патологии эндометрия.

Пациентки с ожирением без рецидива ГЭ имели схожие взаимосвязи между клиническими и лабораторными параметрами, однако корреляционная связь между показателями была слабее.

В результате проведенного исследования установлено 11 наиболее значимых факторов риска неэффективности терапии и рецидивирующего течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением.

Выявленные более сильные корреляционные зависимости у женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия и ожирением между длительностью заболевания и уровнем гликемии, содержанием эстрадиола, лептина, инсулина, ХС, ХС-ЛПНП по сравнению с женщинами без рецидива гиперплазии эндометрия подтверждают влияние метаболических нарушений на риск рецидива заболевания.

Учет особенностей метаболического профиля у пациенток с ожирением при назначении гормональной терапии будет способствовать более дифференцированному подходу и повышению эффективности лечения ГПЭ, предупреждению потери фертильности и развития рака эндометрия.

Таким образом, при анализе предикторов неэффективности лечения и/или рецидивирующего течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением наиболее значимыми факторами являются степень тяжести ожирения и характера распределения жировой ткани, длительность ожирения и бесплодия, наличие метаболических (гипергликемия, гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС-ЛПВП), а также гормональных нарушений (гиперэстрадиолемия, гипертестостеронемия, гиперлептинемия).●

Литература / References:

1. Sidorova IS, Hunanian AP, Kiselev VI Prediction and prevention of endometrial cancer in the reproductive age. In: Materials of the XII All-Russian Scientific Forum «Mother and Child». Moscow, 2011. p. 416. Russian (Сидорова И.С., Унанян А.П., Киселев В.И. Прогнозирование и профилактика рака эндометрия в репродуктивном возрасте // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2011. С. 416).
2. Sheshukova NA. Endometrial hyperplasia: clinical and morphological aspects, prognostic criteria of differentiated approach to treatment. Dr. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2012. 48 p. Russian (Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2012. 48 с.).
3. Vlasov RS. Clinical significance of methylation of tumor suppressor genes in pathological processes of the endometrium in women of reproductive age. Cand. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2011. 20 p. Russian (Власов Р.С. Клиническое значение метилирования генов супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2011. 20 с.).
4. Medvedeva YA. Clinical and morphological characteristics of recurrent endometrial hyperplasia at the present stage. Cand. med. sci. abstracts diss. Chelyabinsk, 2011. 21 p. Russian (Медведева Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика рецидивирующей гиперплазии эндометрия на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2010. 21 с.).
5. Klinyshkova TV, Frolov NB, Mozgovoy SI. The results of complex assessment of the state of the endometrium with endometrial hyperplastic processes. Mother and Child in the Kuzbass. 2011; (1): 241–245. Russian (Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Результаты комплексной оценки состояния эндометрия при гиперпластических процессах эндометрия // Мать и дитя в Кузбассе. 2011. № 1. С. 241–245).
6. Chernuha GE, Dumanovskaya MR Modern conceptions of endometrial hyperplasia. Obstet. and Gynecol. 2013; (3): 26–32. Russian (Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. 2013. № 3. С. 26–32).
7. Skupova IN, Rogozhina IE. Comparative characteristics conservative methods of treatment of endometrial hyperplasia in women of reproductive age. In: Materials of the XII All-Russian Scientific Forum «Mother and Child». Moscow, 2011. p. 417–418. Russian (Скупова И.Н., Рогожина И.Е. Сравнительная характеристика консервативных методов лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2011. С. 417–418).
8. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: A systematic review. Gynecol. Oncol. 2012; 125(2): 477–482.

9. Kauhova EN, Kablukova YS Endometrial hyperplastic processes in the reproductive period. Modern diagnostic and treatment. In: Materials of the XII All-Russian Scientific Forum «Mother and Child». Moscow, 2011. p. 317–318. Russian (Каухова Е.Н., Каблуклова Ю.С. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде. Современные возможности диагностики и лечения // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2011. С. 317–318).
10. Heller DS, Mosquera C, Goldsmith LT, Cracchiolo B. Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding. J. Reprod. Med. 2011; 56(3–4): 110–112.
11. Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. Eur. J. Cancer. 2008; 44(12): 1632–1644.
12. Artymuk NV, Shakirova EA. Efficacy of the treatment of the simple endometrial hyperplasia without atypia with gonadotropinreleasing hormone agonists in women of reproductive age with obesity. J. of Obstet. and Women's Diseases. 2013; LXII(1): 16–21. Russian (Артымук Н.В., Шакирова Е.А. Эффективность лечения простой гиперплазии эндометрия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов у женщин репродуктивного возраста с ожирением // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. LXII, № 1. С. 16–21).
13. Shakirova EA, Artymuk NV Comparison estimation of gestogens, combined estrogenestrogen drugs and gonadotropinreleasing hormone agonist's effectiveness in women of reproductive age with endometrial hyperplasia and hypothalamic syndrome. Mother and Child in the Kuzbass. 2010; (2/41): 22–26. Russian (Шакирова Е.А., Артymук Н.В. Сравнительная оценка эффективности гестагенов, комбинированных эстроген-гестагенных препаратов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и гипоталамическим синдромом // Мать и дитя в Кузбассе. 2010. № 2 (41). С. 22–26).
14. Kondrikov NI, Silakova AV. Hyperplastic changes and precancerous endometrial: issues of terminology and classification. Arch. Patol. 2010; 72(1): 60–62. Russian (Кондриков Н.И., Силакова А.В. Гиперпластические изменения и предраковые состояния эндометрия: вопросы терминологии и классификации // Архив патологии 2010. Т. 72, № 1. С. 60–62).

Authors:

Dr. Elena A. Shakirova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of the Obstetrics and Gynecology № 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Head of the Department of the Obstetrics and Gynecology № 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Корреспонденцию адресовать:

Артymук Наталья Владимировна
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056,
Тел.: раб. +7(384)2528522; моб. +79236106640,
+79609233355
E-mail: artymuk@gmail.com

Шакирова Елена Александровна,
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056,
Тел. моб. +79050695259
E-mail: shakirova_elena@mail.ru

Corresponding author:

Prof. Natalia V. Artymuk,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: artymuk@gmail.com

Dr. Elena A. Shakirova,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: shakirova_elena@mail.ru