

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ И РИСКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ЯИЧНИКОВ

**Ю. Г. Паяниди^{1,2,3}, В. Ю. Сельчук², Ю. Э. Доброхотова³, О. П. Гребенникова²,
М. Р. Нариманова³, М. Г. Венедиктова³**

¹ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, накопленных в современной литературе, чтобы оценить модифицирующее воздействие комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на канцерогенез яичников и молочной железы.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Установлено, что общая вероятность развития рака в популяции не меняется при использовании КОК. Повышенный риск развития рака молочной железы при использовании КОК не подтверждается в литературе; результаты варьируются от отсутствия повышения риска до его повышения на 20–30 %. И этот риск, по-видимому, временный, ограниченный недавним или текущим регулярным использованием КОК. Кроме того, данные показывают, что постоянное и длительное применение КОК может снизить риск развития яичников. Хотя исследования не дают однозначного подтверждения повышенного риска при использовании КОК женщинами с онкологическими заболеваниями в семейном анамнезе или носителями мутаций генов BRCA, для принятия клинических решений необходим персонализированный подход.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: комбинированные контрацептивы, рак молочной железы, рак яичников

COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES AND CANCER RISKS: BREAST CANCER AND OVARIAN CANCER

**Yu. G. Payanidi^{1,2,3}, V. Yu. Selchuk², Yu. E. Dobrokhotova³,
O. P. Grebennikova², M. R. Narimanova³, M. G. Venediktova³**

¹ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National
Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the evidence, accumulated in current literature to assess the modifying effect of combined oral contraceptives on ovarian and breast carcinogenesis.

Materials and Methods. The review includes the data of foreign and Russian academic articles found in PubMed on the subject, published over the past 10 years.

Results. It was established, that the overall probability of developing cancer in the population does not change with the use of oral contraceptives (OCs). An increased risk of developing breast cancer with the use of oral contraceptives (OCs) is not

confirmed in the literature; results vary from no increase in risk to an increase of 20–30 %. And this risk appears to be temporary, limited to recent or current regular use of oral contraceptives (OCs). Moreover, evidence indicates that continuous and long-term use of oral contraceptives (OCs) may reduce the risk of ovarian cancer. Although the studies do not provide unambiguous confirmation of an increased risk with the use of oral contraceptives (OCs) in women with a family history of cancer or carriers of BRCA gene mutations, a personalized approach is needed for clinical decision making.

Conclusion. It is necessary to continue further research in this regard.

Keywords: combined contraceptives, breast cancer, ovarian cancer

Введение

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) классифицируются Всемирной организацией здравоохранения как канцерогены 1-й группы из-за их возможной связи с канцерогенезом печени, шейки матки и молочной железы [1]. С момента появления КОК в арсенале средств контрацепции миллионы женщин зачастую использовали их в течение длительного времени. Несмотря на широкий выбор и множество доступных доз, все препараты состоят из прогестагена и эстрогена. Беременность предотвращается в основном за счет блокирования овуляции. Кроме того, важными факторами, предотвращающими беременность, являются изменения в эндометрии и цервикальной слизи [2]. Пользователей особенно беспокоит риск возникновения рака, учитывая частые публикации в СМИ и широкое распространение КОК. Считается, что и эстрогены, и прогестагены могут регулировать рост и размножение клеток и, вполне вероятно, это влияние на пролиферацию может способствовать канцерогенезу в уязвимых тканях. Однако с момента разработки и одобрения первой противозачаточной таблетки состав препаратов значительно изменился: от высоких доз эстрогена (150 мкг) до очень низких (10 и 20 мкг).

До сих пор не было проведено ни одного исследования, которое бы показало, что общий риск развития рака или смертность от него в целом среди пользователей КОК возросла. Когортные исследования особенно информативны, когда речь идет об анализе общей доли рисков и преимуществ, связанных с применением КОК. Абсолютный риск смертности от рака был оценен у пользователей КОК в трех крупных когортных исследованиях: Королевском колледже врачей общей практики (RCGP) [3], исследовании здоровья медсестер (Nurses' Health) [4] и исследовании Оксфордской ассоциации планиро-

вания семьи (Oxford Family Planning Association research) [5]. Ни в одном из этих исследований не было обнаружено существенных различий между теми, кто когда-либо пользовался КОК, и теми, кто никогда их не использовал [3–5]. В целом вероятность развития рака не увеличивается при приеме КОК. Данные свидетельствуют о том, что у женщин, постоянно принимающих КОК, может быть повышен риск развития злокачественных опухолей печени, шейки матки и молочной железы по сравнению с теми, кто их не принимает. Большинство исследований показывают, что повышенный риск развития упомянутых злокачественных опухолей снижается после прекращения приема КОК и примерно через 10 лет возвращается к уровню риска у тех, кто их не принимает. С другой стороны, постоянный и длительный прием КОК снижает риск развития рака яичников, эндометрия и, вероятно, колоректального рака. Эта защита, по-видимому, сохраняется в течение многих лет после прекращения приема КОК, т. к. может длиться более 30 лет. Долгосрочные преимущества в борьбе с онкологическими заболеваниями могут нейтрализовать временные побочные эффекты при условии, что они сохраняются до более позднего возраста, поскольку большинство злокачественных опухолей чаще всего возникают после 50 лет.

Долгосрочные риски и преимущества приема оральных гормональных контрацептивов для предотвращения беременности были проанализированы в рамках исследования RCGP по предотвращению беременности с помощью оральных гормональных контрацептивов, в котором приняли участие более 46 000 женщин, наблюдавшихся в течение 44 лет [3]. В этом исследовании сообщается, что пациенткам, принимавшим КОК, не грозит риск развития злокачественных опухолей в более позднем возрасте. Регулярное применение КОК может оказывать

защитное действие от злокачественных опухолей яичников, толстой кишки и эндометрия, которое, вероятно, сохраняется в течение многих лет после прекращения приема, возможно, более 35 лет в случае рака яичников и толстой кишки. Повышенный риск развития рака молочной железы и рака шейки матки, наблюдаемый у тех, кто недавно или постоянно принимал КОК, считается временным и снижается через пять лет после прекращения приема до уровня тех, кто никогда не принимал КОК.

Долгосрочные риски развития рака были оценены в группе из 267 400 женщин — работниц текстильной промышленности в Китае. Не было выявлено повышенного риска развития рака в целом или рака щитовидной железы, печени, молочной железы, легких, яичников, толстой кишки, поджелудочной железы, желчного пузыря, прямой кишки, шейки матки или желудка. Было обнаружено, что только риск развития рака тела матки снижается при использовании КОК [6].

Рак молочной железы

Эстрогены и прогестагены относятся к изменяемым факторам, которые могут повышать риск развития рака молочной железы (РМЖ), и это было подтверждено, например, при менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у женщин в постменопаузе. С момента появления КОК было выдвинуто аналогичное предположение. В молочной железе и эстроген, и прогестерон оказывают пролиферативное действие, вероятно, за счет стимуляции стволовых клеток [7]. Природные эстрогены (эстрадиол и эстрон) считаются мутагенами, а не канцерогенами, поскольку они оказывают повреждающее действие на гены [8], в то время как механизм действия прогестина более сложен [9, 10]. По-прежнему существуют сомнения относительно связи между употреблением КОК и риском развития РМЖ. Исследования риска развития РМЖ у женщин, принимающих КОК, показывают противоречивые результаты: от отсутствия повышения риска до его увеличения на 20–30 %.

В исследованиях Nurses' Health, RCGP и Оксфордской ассоциации планирования семьи, которые представляют собой три крупных

проспективных когортных исследования, ни длительное применение КОК в прошлом, ни их постоянное применение не были связаны с повышенным риском развития рака молочной железы [3–5].

В популяционном исследовании методом «случай — контроль», в котором приняли участие более 4500 больных РМЖ, риск развития РМЖ не различался существенно у тех, кто принимал КОК в настоящее время (относительный риск (ОР) 1,0, 95 % ДИ: 0,8–1,3), и у тех, кто принимал КОК в прошлом (ОР 0,9, 95 % ДИ: 0,8–1,0) [11]. ОР не повышался при длительном приеме или при более высоких дозах эстрогена. У женщин с наследственной предрасположенностью к РМЖ прием оральных контрацептивов не был связан с повышенным риском развития рака молочной железы, как и начало приема КОК в более раннем возрасте. Риск, по-видимому, не зависит от состава КОК, как утверждают эксперты [12].

Напротив, некоторые авторы предполагают связь между приемом КОК и РМЖ [13–16]. Результаты в отношении вышеупомянутых категорий приема КОК неоднозначны. Неизвестно, является ли эта связь биологическим эффектом или результатом более частого диагностирования, могут ли разные дозы КОК оказывать разное воздействие или это сочетание причин. Однако в 2007 г. Рабочая группа Международного агентства по изучению рака (IARC) по оценке канцерогенных рисков для человека опубликовала монографию, в которой пришла к выводу, что существует достаточно документации, подтверждающей канцерогенность КОК для человека, а также повышенный риск развития РМЖ у пациенток, которые принимали или недавно прекратили принимать КОК. Тем не менее если мы рассмотрим эти статьи, в которых использование КОК связывают с развитием РМЖ, то увидим, что абсолютный риск очень низок.

В метаанализе, выполненном Кооперативной группой по изучению гормональных факторов при раке молочной железы и состоящем из 54 исследований, проведенных в 25 странах и включающих более 53 000 женщин, прием КОК был связан с повышенным риском развития РМЖ (ОР 1,24, 95 % ДИ: 1,15–1,33), который снижался

после прекращения приема (ОР 1,16 через 1–4 года, ОР 1,07 через 5–9 лет) и исчезал через 10 и более лет [14]. Продолжительность приема КОК и разнообразие их препаратов не повлияли на риск развития РМЖ после учета времени приема, а выявленные в этот период злокачественные новообразования были менее запущенными с клинической точки зрения, чем злокачественные новообразования, выявленные у тех, кто никогда не принимал КОК.

В проспективном когортном исследовании в среднем в течение 11 лет наблюдались 1,8 млн женщин из датского реестра. В этом исследовании у женщин, принимавших КОК в настоящее время или недавно прекративших их прием, отмечался повышенный риск развития РМЖ по сравнению с женщинами, которые никогда не принимали КОК (ОР 1,19, 95 % ДИ: 1,13–1,26) [16]. Риск, связанный с приемом любых гормональных контрацептивов, по сравнению с теми, кто их не принимает (ОР 1,20, 95 % ДИ: 1,14–1,26), был аналогичен этому риску и возрастал с увеличением продолжительности приема. Общий рост числа выявленных случаев РМЖ в группе женщин, принимающих КОК, был незначительным: примерно один дополнительный случай на 7690 женщин в год. Для женщин, которые с наибольшей вероятностью будут использовать КОК и которым меньше 35 лет, общий повышенный риск составил один дополнительный диагноз на 50 000 женщин в год.

Результаты исследования Nurses' Health Study, которое на сегодняшний день является крупнейшим исследованием [17], включающим 121 577 женщин, показали, что использование оральных гормональных контрацептивов связано с повышенной смертностью от РМЖ у участниц, которые принимали ОК в течение пяти лет и более, по сравнению с участницами, которые никогда не принимали КОК (ОР, 95 % ДИ: 1,26 (1,09–1,46)). В 2021 г. в проспективной когорте Nurses' Health Study II был выявлен более высокий риск для текущих пользователей КОК (ОР 1,31; 95 % ДИ: 1,09–1,58), по сравнению с теми, кто никогда их не употреблял. Для бывших пользователей КОК через пять лет после прекращения приема риски были такими же, как у тех, кто

никогда их не использовал [18]. Однако большинство исследований не выявили никакой связи [19–21].

В недавнем метаанализе использование КОК и риск развития РМЖ показали значимую линейную зависимость «доза — реакция»; сообщалось о повышении риска на 0,7 % с каждым годом по мере увеличения возраста [22].

Поскольку в литературе нет единого мнения о том, связан ли РМЖ с приемом КОК, кажется целесообразным рассмотреть детали, если последнее утверждение верно. Диагностированные случаи РМЖ были менее запущенными у тех, кто когда-либо принимал КОК, по сравнению с теми, кто никогда их не принимал [14]. Кроме того, различные составы КОК могут по-разному влиять на риск развития злокачественных опухолей. Дальнейшие наблюдения за этими связями могут дать новую информацию по мере изменения составов КОК. Коэффициент риска 1,2 (увеличение риска на 20 %), о котором сообщил Morch [16], аналогичен коэффициенту, полученному Коллаборативной группой по гормональным факторам при раке молочной железы [14], где риск развития РМЖ составил 1,24 и сравним с предыдущими проспективными исследованиями [15, 23]. Из этого можно сделать вывод, что риск развития РМЖ при использовании современных препаратов аналогичен риску при использовании более старых их аналогов.

Комбинированные оральные контрацептивы не рекомендуются больным РМЖ в анамнезе (Медицинские критерии приемлемости США (МЕС), категория 4 (неприемлемый риск) для текущего рака молочной железы, категория 3 (риски перевешивают пользу) для перенесенного и без признаков заболевания в течение пяти лет) [24]. Однако данные [11, 14, 25] не свидетельствуют о повышенном риске развития РМЖ у женщин с наследственной предрасположенностью к РМЖ или генами предрасположенности к РМЖ. Таким образом, женщины с генами предрасположенности к РМЖ (такими как *BRCA*) или наследственной предрасположенностью к РМЖ могут использовать КОК, по крайней мере, в краткосрочной перспективе. Помимо того что в метаанализе, проведенном Moorman *et al.* [26], изучавшим применение КОК среди

носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*, применение КОК имело повышенную, но не статистически значимую связь с РМЖ (отношение шансов 1,21, 95 % ДИ: 0,93–1,58).

Рак яичников

Рак яичников (РЯ) является пятой по распространенности причиной смерти от рака и восьмым по распространенности видом рака у женщин во всем мире [27]. Несмотря на прогресс в лечении на ранних стадиях, уровень смертности от РЯ остается самым высоким среди гинекологических злокачественных новообразований, поскольку РЯ, как правило, проявляется на более поздних стадиях (с параллельным увеличением уровня смертности), чем другие распространенные виды злокачественных опухолей [27]. В отличие от рака молочной железы, скрининговые исследования рака яичников до сих пор не показали снижения уровня смертности, а количество ложноположительных результатов было чрезмерным [28–30].

Оральные контрацептивы являются многообещающей первичной профилактической мерой для РЯ. Исследования неизменно показывают, что длительное применение оральных контрацептивов снижает риск развития этого заболевания. Различные масштабные объединенные исследования подтверждают, что оральные контрацептивы оказывают защитное действие на риск развития злокачественных опухолей яичников, снижая его до 50 % при длительном применении [31–33]. Согласно крупнейшему на сегодняшний день объединенному анализу, использование оральных гормональных контрацептивов уже предотвратило 200 000 случаев злокачественных опухолей яичников и 100 000 смертей от этого вида рака во всем мире [32].

В метаанализе, объединившем 24 исследования оральных гормональных контрацептивов в качестве первичной защиты от злокачественных опухолей яичников, было установлено, что их использование в прошлом коррелировало со снижением риска возникновения злокачественных опухолей яичников по сравнению с теми, кто никогда их не использовал (ОШ = 0,73, 95 % ДИ: 0,66–0,81), при этом у участников, ис-

пользовавших их более 10 лет, риск снизился более чем на 50 % [11]. Существует взаимосвязь между степенью защитного эффекта и продолжительностью использования КОК. В реестр этого исследования были включены как женщины, которые хотели предохраняться от беременности, так и женщины, которые стремились снизить вероятность развития РЯ. Отдельные метаанализы выявили сопоставимые преимущества у женщин с высоким риском развития РЯ.

В вышеупомянутом метаанализе, проведенном совместной группой, снижение риска за пять лет приема КОК было разным для гистологических подтипов РЯ: для серозного — 22,1 %; для эндометриоидного — 27,1 %; для светлоклеточного — 21,3 %; и, наконец, для муцинозных опухолей — 6,7 %, что было незначительным [32]. Аналогичные профилактические показатели наблюдаются при перевязке маточных труб: наибольшее снижение наблюдается при эндометриоидных подтипах, менее выраженное — при серозных новообразованиях, а при муцинозных опухолях — нулевое [34]. Это согласуется с гипотезами, согласно которым первичные муцинозные опухоли яичников возникают из зародышевых клеток [35] или клеточного гнезда Уолтера [36] и, соответственно, менее подвержены влиянию контрацепции или репродуктивных факторов.

Чтобы понять механизмы, лежащие в основе того, как КОК предотвращают РЯ, в первую очередь следует изучить сам процесс развития РЯ. Однако этиология РЯ обсуждается уже более полувека. Известно, что РЯ может развиваться в результате ступенчатых мутаций (тип 1, опухоли low grade) или гораздо более агрессивных мутаций без предшествующих поражений, вызывающих обширное метастазирование (тип 2, опухоли high grade) [37]. Теории канцерогенеза предполагали, что целомический эпителий яичника был основным источником клеток, подвергающихся злокачественной дегенерации [38–40]. Было высказано предположение, что после каждой овуляции повреждение плоского мезотелия приводило к попаданию его клеток в ловушку в процессе заживления. Подвергаясь мюллеровской метаплазии, они давали начало слизистым, серозным и эндометриоидным цистаденомам,

которые являются предраковыми образованиями. Но возникают сомнения по поводу происхождения из целомического эпителия. Наиболее часто встречающиеся слизистые, серозные и эндометриоидные типы морфологически идентичны карциномам кишечника/эндоцервикса, фаллопиевых труб и эндометрия. Кроме того, мюллеровы клетки отсутствуют в яичниках. Помимо этого, исследования не выявили предшествующих этим видам рака поражений целомической оболочки, и поэтому РЯ считается возникающим *de novo* [41].

Новые теории предполагают, что попадание клеток маточных труб и эндометрия на эпителий яичников является начальным этапом процесса при этих видах рака мюллеровского происхождения [36, 42, 43], а ретроградная менструация обеспечивает организм канцерогенным железом [44]. Эти теории согласуются с высокой частотой одновременного возникновения серозных внутриэпителиальных карцином маточных труб (STIC) у носителей генов *BRCA1* и *BRCA2*, которым была проведена сальпингоооариэктомия для снижения риска [45–47], а также у женщин с ненаследственным серозным раком яичников high grade [48–50]. Кроме того, была доказана связь между светлоклеточным/эндометриоидным раком и эндометриозом [51–53]. Снижение секреции и подвижности маточных труб, подавление овуляции, уменьшение менструальных выделений и атрофия желез эндометрия могут препятствовать вышеупомянутым процессам.

Носители мутаций генов *BRCA1/2*

Существовали опасения, что оральные гормональные противозачаточные средства могут повысить риск развития РМЖ у восприимчивых к нему групп населения, таких как носители патогенных мутаций. Сегодня всем женщинам, подверженным генным мутациям, связанным с наибольшим риском развития РЯ, в качестве стандартной практики предлагается выполнять снижающую риск профилактическую двустороннюю аднексэктомия. Таким образом, для них противозачаточные средства в качестве защитных мер не требуются. Профилактические операции являются стандартом профилактического лечения для таких пациентов. Однако для

женщин — носительниц патогенных мутаций, которым необходимо использовать КОК из-за гормональных дисфункций или которые отказались от профилактической операции, есть свидетельствующие данные о снижении риска развития РЯ при приеме КОК, хотя гипотетически повышенный риск РМЖ по-прежнему сохраняется. Как обсуждалось ранее, этот риск был выявлен во многих исследованиях, но не получил однозначного подтверждения в литературе.

Женщины с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* относятся к группе высокого риска и составляют 10–15 % от всех случаев РМЖ. В исследовании методом «случай — контроль», в котором приняли участие почти 2500 женщин с мутациями генов *BRCA1*, установлено, что использование оральных гормональных контрацептивов было связано с повышенным риском развития РМЖ в раннем возрасте при условии, что прием препаратов начался до 20 лет (ОШ = 1,45, 95 % ДИ: 1,20, 1,75) [54], и риск увеличивался на 11 % с каждым годом приема.

Были проанализированы 18 сравнительных ретроспективных исследований использования оральных гормональных контрацептивов у носителей мутации генов *BRCA1/2*. Этот метаанализ включал 1503 случая РЯ и 2855 случаев РМЖ [55]. Результаты показали, что использование оральных контрацептивов в прошлом было связано со снижением риска развития РЯ (ОР 0,50, 95 % ДИ: 0,33–0,75); это не зависело от группы носителей мутации. Более длительный период использования повышает профилактическую эффективность. В 2021 г. этот эффект также был подтвержден в когорте [56]. Самые большие данные в анализе исследования методом «случай — контроль», в котором приняли участие 798 женщин с онкологическими заболеваниями яичников, показали снижение риска развития РЯ на 5 % в год использования КОК [57]. Кроме того, использование КОК, по видимому, связано со снижением риска развития злокачественных опухолей фаллопиевых труб в популяции [58].

В описанном выше исследовании не было выявлено признаков значительно повышенного риска развития РМЖ у пользователей КОК в целом, у тех, кто продолжает их использовать, или

в течение первого десятилетия после прекращения их использования [55].

В предварительном метаанализе, в котором изучалось использование КОК среди женщин — носительниц мутации генов *BRCA1/2*, взаимосвязь между использованием оральных контрацептивов и РЯ/РМЖ у женщин — носительниц мутаций схожа с той, что наблюдается у обычных женщин [26].

В недавнем проспективном когортном исследовании, в котором приняли участие 6030 носителей мутаций генов *BRCA1* и 3809 носителей мутаций генов *BRCA2*, ретроспективный и проспективный анализы дали противоречивые результаты. В проспективной группе носителей мутаций генов *BRCA1* не было выявлено повышения риска развития РМЖ, но ретроспективные результаты были сопоставимы в полной когорте (ОР: 1,39) и в усеченной слева (ОР: 1,26). Проспективная группа носителей *BRCA2* и полная когорта показали повышение риска развития РМЖ (ОР: 1,75 и ОР: 1,52 соответственно), но ретроспективные результаты были противоречивыми между полной когортой и анализом с усечением слева (ОР: 1,06) [59].

В недавнем систематическом обзоре было обнаружено, что общие данные о носителях мутации генов *BRCA1/2* ограничены для принятия решения об использовании КОК в этой популяции. Носители мутаций генов *BRCA1/2* выигрывают от защитного эффекта применения КОК, который снижает риск развития РЯ [60]. Однако новый метаанализ сообщил о повышенном риске развития РМЖ среди долгосрочных потребителей (>5 лет), в то время как защитный эффект при РЯ наблюдался независимо от применения КОК [61]. Таким образом, нельзя исключать повышение риска РМЖ. В любом случае риск развития РЯ по-прежнему остается повышен в этой популяции даже при использовании КОК, а профилактическая двусторонняя аднексэктомия обеспечивает более защитный эффект [60].

Обсуждение

*Остается актуальным вопрос: как быть с назначением КОК носителям мутаций генов *BRCA1/2* и женщинам с семейной историей*

РМЖ? Рассмотрим этот аспект подробнее. В Руководстве ВОЗ по контрацепции, опубликованном в 2015 г., и Руководстве США по контрацепции, опубликованном в 2016 г., говорится, что имеющиеся на сегодняшний день доказательства не указывают на повышенный риск развития РМЖ у женщин с наследственной предрасположенностью к этому заболеванию и у носительниц патогенных мутаций предрасположенности к РМЖ. Таким образом, женщины с генами предрасположенности к РМЖ (например, *BRCA*) или с наследственной предрасположенностью к этому заболеванию могут безопасно использовать КОК [24, 62].

Однако Европейское общество контрацепции и охраны репродуктивного здоровья, опубликовавшее в 2018 г. свой доклад по теме, выступает против длительного применения КОК у носителей мутаций генов *BRCA1/2* [63]. Британское министерство здравоохранения по вопросам использования контрацептивов (UK MEC) придерживается аналогичной точки зрения, относя КОК к категории 3, т. е. когда теоретические или доказанные риски перевешивают преимущества использования этого метода. Вместе с тем уточняется: ограниченные данные в этой области свидетельствуют о том, что использование КОК не влияет на случаи развития РМЖ в группах высокого риска [64].

В некоторых исследованиях сообщается о повышении угрозы развития РМЖ при использовании КОК в этой группе высокого риска. В других исследованиях повышения риска не выявлено. Тем не менее носители генов *BRCA1/2* должны быть проинформированы о том, что использование КОК может повысить риск развития РМЖ. С пациентами следует обсуждать стратегии раннего выявления этого заболевания и мотивировать не пропускать периодические осмотры. К сожалению, эти стратегии не так эффективны при РЯ, а вероятность эффективного лечения оставляет желать лучшего. Показатели общей пятилетней выживаемости больных РЯ не превышают 48 %, согласно данным, опубликованным Американским онкологическим обществом [65].

Таким образом, целесообразность назначения КОК носителям мутаций генов *BRCA1/2*

и женщинам с семейной историей РМЖ требует тщательной оценки пользы и вреда в каждом индивидуальном случае.

А теперь несколько слов о том, являются ли современные препараты с более низкими дозировками безопаснее «старых» препаратов с более высокими дозировками гормонов. С момента разработки и одобрения первой таблетки КОК рецептуры препаратов эволюционировали от содержащих высокие дозы эстрогена (150 мкг) до содержащих очень низкие дозы (10 и 20 мкг). Эстрогены и прогестагены являются одними из факторов, которые могут вызывать РМЖ, и это было подтверждено на примере МГТ у женщин в постменопаузе. Аналогичные опасения высказывались и в отношении женщин репродуктивного возраста, принимающих КОК, но этим заявлениям не уделяли особого внимания, поскольку данные были получены на женщинах, принимавших «старые» препараты в высоких дозах. Однако некоторые исследования с участием женщин, принимавших современные препараты, также выявили повышенный риск развития РМЖ [16, 66]. Эта новая информация показывает, что риски, связанные с КОК, содержащими 20–50 мкг этинилэстрадиола, могут быть сопоставимы с рисками, выявленными в более ранних исследованиях. Эта совокупная доза эстрогена может быть основным фактором риска развития РМЖ [67].

К низкодозированным монофазным пероральным гормональным контрацептивам относится препарат *Диециклен*. Его контрацептивный эффект основывается на взаимодействии различных факторов, наиболее важным из которых является торможение овуляции и изменение вязкости цервикальной слизи. Помимо контрацептивного эффекта препарат обладает и другими сопутствующими положительными свойствами. Диециклен способен нормализовать у женщин регулярность менструального цикла, уменьшить болезненность, интенсивность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии и, подобно другим КОК при длительном регулярном приеме, приводит к снижению риска возникновения рака эндометрия и яичников [31–33].

Входящий в состав препарата гестагенный компонент диеногест является активным гестагеном, представляет собой производное нортеостерона с антиандрогенной активностью и оказывает позитивное влияние на липидный профиль, повышая концентрацию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Диеногест — это прогестин четвертого поколения, одобренный для лечения эндометриоза [68]. Его преимущество в том, что он обладает слабыми андрогенными, глюкокортикоидными и минералокортикоидными свойствами. Диеногест воздействует на эндометриоз путем подавления трофических эффектов эстрогенов в отношении эутопического и эктопического эндометрия вследствие снижения продукции эстрогенов в яичниках и уменьшения их концентрации в плазме. При продолжительном применении вызывает начальную децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией эндометриальных очагов. Дополнительные свойства диеногеста, такие как иммунологический и антиангиогенный эффекты, как представляется, способствуют его подавляющему воздействию на пролиферацию клеток. При этом не отмечено снижения минеральной плотности костной ткани (МПК), а также существенного влияния диеногеста на стандартные лабораторные параметры, включая общие и биохимические показатели крови, печеночные ферменты, липиды. Таким образом, Диециклен — это рекомендуемый препарат пациенткам с эндометриозом для контрацепции, в качестве эмпирической терапии, профилактики рецидивов заболевания после хирургического лечения [68].

Заключение

В течение прошедшей четверти века медицинская практика отказалась от патерналистского подхода и перешла к совместному принятию решений в консультировании. Важно обсуждать с пациентами соотношение пользы и вреда, применять индивидуальный подход для решения. После определения группы пациенток, которым следует избегать комбинированных оральных контрацептивов, нецелесообразно распространять решение в отношении остальных женщин исключительно из-за страха

перед онкологическими заболеваниями. Актуальная и понятная обеим сторонам транслируемая лечебная информация укрепит отношения

между пациентом и врачом, а также уверенность пациента и его приверженность выбранному медицинскому методу.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Cogliano V., Grosse Y., Baan R., et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol.* 2005;6(8):552–553. doi: 10.1016/S1470–2045(05)70273–4.
2. Grosse Y., Baan R., Straif K., et al. A review of human carcinogens--Part A: pharmaceuticals. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):13. doi: 10.1016/S1470–2045(08)70286–9.
3. Beral V., Hermon C., Kay C., et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ.* 1999;318(7176):96–100. doi: 10.1136/bmj.318.7176.96.
4. Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med.* 1994;120(10):821–826. doi: 10.7326/0003–4819–120–10–199405150–00002.
5. Vessey M., Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception.* 2013;88(6):678–683. doi: 10.1016/j.contraception.2013.08.008.
6. Rosenblatt K. A., Gao D. L., Ray R. M., et al. Oral contraceptives and the risk of all cancers combined and site-specific cancers in Shanghai. *Cancer Causes Control.* 2009;20(1):27–34. doi: 10.1007/s10552–008–9213–y.
7. Finlay-Schultz J., Sartorius C. A. Steroid hormones, steroid receptors, and breast cancer stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2015;20(1–2):39–50. doi: 10.1007/s10911–015–9340–5.
8. Cavalieri E., Rogan E. The molecular etiology and prevention of estrogen-initiated cancers: Ockham's Razor: Pluralitas non est ponenda sine necessitate. Plurality should not be posited without necessity. *Mol Aspects Med.* 2014;36:1–55. doi: 10.1016/j.mam.2013.08.002.
9. Pasqualini J. R. Progestins and breast cancer. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(sup1):32–41. doi: 10.1080/09513590701585003.
10. Kim J. J., Kurita T., Bulun S. E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev.* 2013;34(1):130–162. doi: 10.1210/er.2012–1043.
11. Marchbanks P. A., McDonald J. A., Wilson H. G., et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025–2032. doi: 10.1056/NEJMoa013202.
12. Marchbanks P. A., Curtis K. M., Mandel M. G., et al. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception.* 2012;85(4):342–350. doi: 10.1016/j.contraception.2011.08.007.
13. Iversen L., Sivasubramaniam S., Lee A. J., et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580.e1–580.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002.
14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347(9017):1713–1727. doi: 10.1016/s0140–6736(96)90806–5.
15. Hunter D. J., Colditz G. A., Hankinson S. E., et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(10):2496–2502. doi: 10.1158/1055–9965.EPI-10–0747.
16. Mørch L. S., Skovlund C. W., Hannaford P. C., et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228–2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.
17. Charlton B. M., Rich-Edwards J. W., Colditz G. A., et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;349:g6356. doi: 10.1136/bmj.g6356.
18. Burchardt N. A., Eliassen A. H., Shafrir A. L., et al. Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the Nurses' Health Study II: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;S0002–9378(21):02686–7. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.022.
19. Lu Y., Ma H., Malone K. E., et al. Oral contraceptive use and survival in women with invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2011;20(7):1391–1397. doi: 10.1158/1055–9965.EPI-11–0022.
20. Nur U., El Reda D., Hashim D., et al. A prospective investigation of oral contraceptive use and breast cancer mortality: findings from the Swedish women's lifestyle and health cohort. *BMC Cancer.* 2019;19(1):807. doi: 10.1186/s12885–019–5985–6.
21. Trivers K. F., Gammon M. D., Abrahamson P. E., et al. Oral contraceptives and survival in breast cancer patients aged 20 to 54 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(9):1822–1827. doi: 10.1158/1055–9965.EPI-07–0053.

22. Ji L-W., Jing C-X., Zhuang S-L., et al. Effect of age at first use of oral contraceptives on breast cancer risk: an updated meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(36):e15719. doi: 10.1097/MD.00000000000015719.
23. Romieu I., Willett W. C., Colditz G. A., et al. Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(17):1313–1321. doi: 10.1093/jnci/81.17.1313.
24. Curtis K. M., Tepper N. K., Jatlaoui T. C., et al. U. S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(3):1–103. doi: 10.15585/mmwr.rr6503a1.
25. Nur U., El Reda D., Hashim D., et al. A prospective investigation of oral contraceptive use and breast cancer mortality: findings from the Swedish women's lifestyle and health cohort. *BMC Cancer*. 2019;19(1):807. doi: 10.1186/s12885-019-5985-6.
26. Moorman P. G., Havrilesky L. J., Gierisch J. M., et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4188–4198. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9021.
27. Altekruse S. F., Kosary C. L., Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. Bethesda: National Cancer Institute; 2010.
28. Buys S. S., Partridge E., Black A., et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305(22):2295–2303. doi: 10.1001/jama.2011.766.
29. Buys S. S., Partridge E., Greene M. H., et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(5):1630–1639. doi: 10.1016/j.ajog.2005.05.005.
30. Jacobs I., Skates S. J., Macdonald N. Ovarian cancer screening was feasible but did not decrease incidence of index cancer or mortality. *Western J Med*. 2000;172:97. doi: 10.1136/ewjm.172.2.97.
31. Beral V., Bull D., Green J., et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007;369(9574):1703–1710. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60534-0.
32. Beral V., Doll R., Hermon C., et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303–314. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1.
33. Bosetti C., Negri E., Trichopoulos D., et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer*. 2002;102(3):262–265. doi: 10.1002/ijc.10696.
34. Cibula D., Widschwendter M., Májek O., et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):55–67. doi: 10.1093/humupd/dmq030.
35. Scully R. E. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. *Atlas Tumor Pathol*. 1979;2(16):152–173.
36. Kurman R. J. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433–443. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.
37. Ricciardelli C., Oehler M. K. Diverse molecular pathways in ovarian cancer and their clinical significance. *Maturitas*. 2009;62(3):270–275. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.01.001.
38. Fathalla M. F. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971;2(7716):163. doi: 10.1016/S0140-6736(71)92335-X.
39. Cramer D. W., Welch W. R. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 1983;71(4):717–721.
40. Resta L., Russo S., Colucci G. A., et al. Morphologic precursors of ovarian epithelial tumors. *Obstet Gynecol*. 1993;82(2):181–186.
41. Bell D. A., Scully R. E. Early de novo ovarian carcinoma. A study of fourteen cases. *Cancer*. 1994;73(7):1859–1864. doi: 10.1002/1097-0142(19940401)73:7<#x0003c;1859::AID-CNCR2820730714<#x0003e;3.0.CO;2-L.
42. Levanon K., Crum C., Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5284–5293. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1107.
43. Salvador S., Gilks B., Köbel M., et al. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(1):58–64. doi: 10.1111/IGC.0b013e318199009c.
44. Huang X. Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat Res*. 2003;533(1–2):153–171. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2003.08.023.
45. Piek J. M., Diest P. J., Zweemer R. P., et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 2001;195(4):451–456. doi: 10.1002/path.1000.

46. Leeper K., Garcia R., Swisher E., et al. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecol Oncol.* 2002;87(1):52–56. doi: 10.1006/gyno.2002.6779.
47. Carcangiu M. L., Radice P., Manoukian S., et al. Atypical epithelial proliferation in fallopian tubes in prophylactic salpingo-oophorectomy specimens from BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23(1):35–40. doi: 10.1097/01.pgp.0000101082.35393.84.
48. Kindelberger D. W., Lee Y., Miron A., et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):161–169. doi: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47.
49. Carlson J., Roh M. H., Chang M. C., et al. Recent advances in the understanding of the pathogenesis of serous carcinoma: the concept of low- and high-grade disease and the role of the fallopian tube. *Diagn Histopathol.* 2008;14(8):352–365. doi: 10.1016/j.mpdhp.2008.06.009.
50. Roh M. H., Kindelberger D., Crum C. P. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):376–383. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181868904.
51. Vercellini P., Parazzini F., Bolis G., et al. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(1):181–182. doi: 10.1016/0002-9378(93)90159-G.
52. Seidman J. D. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15(1):1–9. doi: 10.1097/00004347-199601000-00001.
53. Somigliana E., Vigano P., Parazzini F., et al. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol.* 2006;101(2):331–341. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.11.033.
54. Kotsopoulos J., Lubinski J., Moller P., et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(3):579–586. doi: 10.1007/s10549-013-2823-4.
55. Iodice S., Barile M., Rotmensz N., et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2275–2284. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.018.
56. Schrijver L. H., Antoniou A. C., Olsson H., et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):51.e1–51.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.01.014.
57. McLaughlin J. R., Risch H. A., Lubinski J., et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):26–34. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70983-4.
58. Jordan S. J., Green A. C., Whiteman D. C., et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer.* 2008;122(7):1598–1603. doi: 10.1002/ijc.23287.
59. Schrijver L. H., Olsson H., Phillips K. A., et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk: retrospective and prospective analyses from a BRCA1 and BRCA2 mutation carrier cohort study. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(2):pky023. doi: 10.1093/jncics/pky023.
60. Huber D., Seitz S., Kast K., et al. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(4):875–884. doi: 10.1007/s00404-020-05458-w.
61. Park J., Huang D., Chang Y. J., et al. Oral contraceptives and risk of breast cancer and ovarian cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis.* 2022;43(3):231–242. doi: 10.1093/carcin/bgab107.
62. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.* Geneva: WHO; 2015.
63. Health ESoCaR. *Medical condition: hormonal contraception and breast and ovarian cancer.* 2018. [10/01/21].
64. Percy L. The new UK Medical Eligibility Criteria (UKMEC): what has changed? *J Fam Planning Reprod Health Care.* 2016;42(2):81–82. doi: 10.1136/jfprhc-2016-101488.
65. Society A. C. 5-year relative survival, 2009–2015, by cancer type. [10/01/21].
66. Busund M., Bugge N. S., Braaten T., et al. Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: the Norwegian Women and Cancer Study. *Int J Cancer.* 2018;142(11):2293–2302. doi: 10.1002/ijc.31266.
67. Lund E., Dumeaux V., Braaten T., et al. Cohort Profile: The Norwegian Women and Cancer Study—NOWAC—Kvinner og kreft. *Int J Epidemiol.* 2007;37(1):36–41. doi: 10.1093/ije/dym137.
68. Muzii L., Di Tucci C., Galati G., et al. The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod Sci.* 2023 May 22;30(11):3135–3143. doi: 10.1007/s43032-023-01266-0

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Паяниди Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-образовательного отдела ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; профессор кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: paian-u@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>

Payanidi Yulia G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Research Associate of the Department of Research and Education of Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor of the Department of Oncology of Scientific — Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: paian-u@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>

Сельчук Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, e-mail: selvu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2306-8959>

Selchuk Vladimir Yu., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology of Scientific — Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4, e-mail: selvu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2306-8959>

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: paian-u@yandex.ru

Dobrokhotova Yulia E., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: paian-u@yandex.ru

Гребенникова Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, e-mail: olgrebennikova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1861-3306>

Grebennikova Olga P., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology of Scientific Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4, e-mail: olgrebennikova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1861-3306>

Нариманова Метанат Рафиковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: safarovametanat@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0677-2952>

Narimanova Metanat R., Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: safarovametanat@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0677-2952>

Венедиктова Марина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: paian-u@yandex.ru

Venediktova Marina G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: paian-u@yandex.ru