

## Влияние метформина на течение фиброзно-кистозной мастопатии у женщин с инсулинорезистентностью

Е.В. Мусина, И.Ю. Коган

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»;  
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.

Контакты: Екатерина Валентиновна Мусина [E.musina@mail.ru](mailto:E.musina@mail.ru)

**Введение.** Малоизученными остаются вопросы механизма развития, своевременной диагностики, лечения и профилактики фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) у больных с нарушениями углеводного обмена. Одним из возможных перспективных направлений патогенетического воздействия на ткани молочной железы при мастопатии, ассоциированной с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, является применение метформина. В настоящее время продолжаются клинические исследования по применению метформина при раке молочной железы. Данные об использовании препаратов данной группы у пациенток с ФКМ в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

**Цель исследования** — оценка влияния метформина на клинические проявления мастопатии и ультразвуковые характеристики паренхимы молочных желез у пациенток с инсулинорезистентностью.

**Материалы и методы.** В качестве терапии ФКМ пациентки получали метформин в дозе 1500 мг/сут. Динамический контроль клинической картины заболевания и ультразвуковых показателей паренхимы молочной железы осуществляли через 3 и 6 мес от начала терапии.

**Результаты и заключение.** Через 6 мес терапии произошли достоверное снижение частоты масталгии, изменения ультразвуковой картины молочных желез: эхогенность паренхимы молочных желез стала средней в 95,9 % случаев, отмечено достоверное уменьшение толщины паренхимы молочных желез (с 15,5 до 10,5 мм) и диаметра млечных протоков (с 1,7 до 0,9 мм). Полученные данные о положительном влиянии метформина на клиническое течение мастопатии и структурные изменения паренхимы молочных желез у пациенток с мастопатией и инсулинорезистентностью позволяют рассматривать подобный подход в качестве перспективного направления патогенетического воздействия при такой патологической ассоциации.

**Ключевые слова:** мастопатия, метформин, инсулинорезистентность

**Для цитирования:** Мусина Е.В., Коган И.Ю. Влияние метформина на течение фиброзно-кистозной мастопатии у женщин с инсулинорезистентностью. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(3):19–24.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-3-19-24

### The effect of Metformin on fibrocystic breast disease in women with insulin resistance

E. V. Musina, I. Y. Kogan

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott;  
3 Mendeleevskaya liniya, Saint-Petersburg 199034, Russia

**Background.** A little studied question is the development mechanism, timely diagnostics, treatment and prevention of the fibrocystic breast disease at patients with insulin resistance. One of the possible perspective directions of pathogenetic impact on tissues of a mammary gland at the mastopathy associated with a giperinsulinemiya and insulin resistance is use of metformin. Now clinical trials on use of metformin at cancer of mammary glands continue. Data on use of medicines of this group at patients with fibrocystic breast disease in domestic and foreign literature are absent.

**Objective:** assessment of influence of metformin on clinical displays of fibrocystic breast disease and ultrasonic characteristics of a parenchyma of mammary glands at patients with insulin resistance.

**Materials and methods.** As therapy of fibrocystic breast disease patients received metformin in a dose of 1500 mg a day. Dynamic control of a clinical picture of a disease and ultrasonic indicators of a parenchyma of a mammary gland carried out in 3 and 6 months from the beginning of therapy.

**Results and conclusion.** In 6 months of therapy there was a reliable decrease in frequency of a mastalgia, change of an ultorasound picture of mammary glands: echogenicity of a parenchyma of mammary glands — became sredeny in 95,9% of cases, there was a reliable reduction of thickness of a parenchyma of mammary glands (from 15.5 mm to 10. 5 mm) and diameter of lacteal channels (from 1.7 mm to 0.9 mm). The obtained data on positive influence of metformin on the clinical course of mastopathy and structural changes of a parenchyma of mammary glands at patients with fibrocystic breast disease and insulin resistance allow to consider similar approach as the perspective direction of pathogenetic influence at such pathological association.

**Key words:** mastopathy, metformin, insulin resistance

**For citation:** Musina E.V., Kogan I.Y. The effect of Metformin on fibrocystic breast disease in women with insulin resistance. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(3):19–24.*

### Введение

Глобальной проблемой здравоохранения и медицинской науки является ассоциированный рост частоты эндокринно-обменных и онкологических заболеваний. Так, число больных сахарным диабетом 2-го типа к 2025 г. увеличится в 1,5 раза и достигнет 380 млн человек (данные ВОЗ, 2011). При этом в течение последних 20 лет наблюдается неблагоприятный тренд роста заболеваемости в репродуктивном возрасте (данные ВОЗ, 2016). Аналогичные тенденции отмечаются в динамике частоты онкологической патологии, прежде всего рака молочной железы (РМЖ), который в структуре онкологической заболеваемости женского населения занимает лидирующее место.

Малоизученными остаются вопросы механизма развития, своевременной диагностики, лечения и профилактики наиболее частой патологии молочных желез – фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ). Согласно мнению Общества американских патологов (College of American Pathologists) [1] пролиферативные формы ФКМ без атипии увеличивают риск развития РМЖ в 1,5–2 раза, а пролиферативные с атипией – в 4–5 раз.

Известно, что циклическая масталгия, один из симптомов ФКМ, является независимым фактором риска РМЖ [2] и имеет значение не только наличие циклической масталгии, но и ее продолжительность в репродуктивном периоде жизни пациенток [2].

Ранее было показано, что патогенез пролиферативных форм фиброзно-кистозных изменений в репродуктивном возрасте ассоциирован с нарушением гормональной функции яичников и относительной гиперэстроидемией, а также с изменением экспрессии прогестероновых, эстрогеновых рецепторов в тканях молочной железы [3]. К настоящему времени существуют лишь единичные работы, посвященные механизмам развития мастопатии у больных с нарушениями углеводного обмена. При этом они касаются в основном структурных изменений в молочных железах при сахарном диабете 1-го типа при котором формируется диабетическая мастопатия (ДМП). Патогенез ДМП неизвестен. Предполагается, что одним из важных факторов развития данного заболевания может быть гипергликемия [4], в условиях которой наблюдается усиленное гликозилирование белков. Конечные продукты этого процесса, в свою очередь, активируют аутоиммунный ответ, проявляющийся лимфоцитарной инфильтрацией и фиброзом ткани молочных желез [5]. Особенностью морфологической структуры молочных желез при ДМП является

формирование очагов поражения, состоящих из плотных, фиброзных элементов и периваскулярных, перидуктальных или перилобулярных лимфоцитарных инфильтратов, представленных в том числе В-лимфоцитами. Кроме этого, в междольковой строме часто выявляются эпителиоидные фибробласты [6]. Полученные сведения позволили даже считать ДМП проявлением системного аутоиммунного процесса [7]. Есть сообщения о том, что экзогенный инсулин также способен вызывать иммунную реакцию, ассоциированную с формированием ДМП [8]. Недавние исследования показали, что ДМП развивается также у больных с сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулинотерапию [9, 10].

Вероятно, что патогенез развития гиперпластических процессов в молочных железах и риск неопластической трансформации при нарушениях углеводного обмена может иметь особые, дополнительные факторы, обусловленные гиперинсулинемией, гиперэкспрессией инсулиновых рецепторов (типа А) [11] и рецепторов к инсулиноподобному фактору роста 1, а также повышением уровня последнего [12, 13] и усилением активности ароматазы в строме молочной железы [14].

Одним из возможных перспективных направлений патогенетического воздействия на ткани молочной железы при мастопатии, ассоциированной с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, является применение бигуанидов, в частности метформина. Впервые в 2005 г. J. Evans и соавт. [15] отметили, что прием метформина больными сахарным диабетом может сопровождаться у них снижением риска развития злокачественных новообразований. Основной внутриклеточной мишенью для противоопухолевого действия метформина считается аденозинмонофосфат киназа (АМРК), активация которой ингибирует сигнальный путь mTOR (mammalian target of rapamycin), в результате чего ингибируется синтез ряда белков, снижается уровень циклина D1 и иницируется блок клеточного цикла [16].

В опытах *in vitro* антипролиферативный эффект показан на клеточных линиях разных опухолей (рак предстательной, молочной и поджелудочной желез, толстой кишки, яичников, легких, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, меланомы, глиомы) [17, 18]. На клеточных линиях РМЖ показано, что антипролиферативный эффект метформина не зависел от рецепторного статуса эстрогенов, HER2 и p53. В то же время в экспериментах *in vitro* с клетками трижды негативного РМЖ MDA-MB-231 обнаружено,

что метформин достоверно ингибирует пролиферацию этих клеток с блоком клеточного цикла в фазе S ( $p = 0,02$ ) [19]. В настоящее время продолжаются клинические исследования по применению метформина при РМЖ. Данные об использовании препаратов данной группы у пациенток с ФКМ в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

**Цель настоящего исследования** — оценка влияния метформина на клинические проявления мастопатии и ультразвуковые характеристики паренхимы молочных желез у пациенток с инсулинорезистентностью.

### Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись: возраст 20–40 лет включительно, клинические и/или ультразвуковые признаки ФКМ, индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)  $>3,4$ . В соответствии с критериями включения было обследовано 50 женщин, средний возраст которых составил  $27,5 \pm 0,7$  года.

Оценка масталгии проводилась при помощи визуально-аналоговой шкалы: при оценке  $\geq 7$  масталгию

считали тяжелой, 4–6 — средней и 1–3 — легкой степени выраженности.

Ультразвуковое исследование молочных желез выполняли на 5–7-й день менструального цикла. С целью количественного анализа изображения паренхимы органа оценивали следующие показатели: а) толщина паренхимы (фиброгландулярной зоны, ФГЗ); б) диаметр млечных протоков; в) экзогенность.

Толщину ФГЗ определяли в верхнем наружном квадранте молочной железы вдоль радиальной линии, разделяющей квадрант пополам и сходящейся к соску. Измерение осуществляли от наружного контура переднего до наружного контура заднего листка расщепленной фасции молочной железы. После определения толщины ФГЗ в правой и левой молочной железе вычисляли ее среднюю величину. Все пациентки получали метформин в дозе 1500 мг/сут.

Динамический контроль клинической картины заболевания и ультразвуковых показателей паренхимы молочной железы осуществляли через 3 и 6 мес от начала терапии.

**Таблица 1.** Индекс массы тела, интенсивность масталгии и частота нарушения менструального цикла у женщин с инсулинорезистентностью и мастопатией до терапии метформинем, через 3 и 6 мес от ее начала

**Table 1.** Body mass index, intensity of mastalgia, and frequency of menstrual disorders in women with insulin resistance and mastopathy before treatment and after 3 and 6 months of therapy with metformin

Показатель Parameter		До начала терапии Before treatment	Через 3 мес терапии After 3 months of treatment	Через 6 мес терапии After 6 months of treatment	p
		1	2	3	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>		27,5 ± 0,8	26,9 ± 0,7	23,5 ± 0,5	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Интенсивность масталгии, % The intensity of mastalgia, %	Нет масталгии No mastalgia	26	26	100	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
	Легкая Mild	8	8	0	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
	Умеренная Moderate	44	44	0	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
	Тяжелая Severe	22	22	0	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Нарушения менструального цикла, % Menstrual disorders, %	Нет None	64	64	94	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
	Олигоменорея Oligomenorrhea	36	36	6	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$

**Таблица 2.** Эхографические характеристики паренхимы молочных желез у женщин с инсулинорезистентностью и мастопатией до терапии метформином, через 3 и 6 мес от ее начала

Table 2. Echographic characteristics of breast parenchyma in women with insulin resistance and mastopathy before treatment and after 3 and 6 months of therapy with metformin

Показатель Parameter	До начала терапии Before treatment	Через 3 мес. терапии After 3 months of treatment	Через 6 мес. терапии After 6 months of treatment	p
	1	2	3	
Эхогенность, %: Echogenicity, %:	77,6	77,6	4,1	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
повышена increased средняя normal	22,4	22,4	95,9	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Диаметр млечных протоков, мм Milk duct diameter, mm	$1,7 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,2$	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Толщина фиброгландулярной зоны, мм Thickness of fibroglandular tissue, mm	$15,5 \pm 0,6$	$15,0 \pm 0,6$	$10,5 \pm 0,3$	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$

### Результаты

Через 6 мес от начала приема препарата наблюдалось достоверное снижение индекса массы тела (ИМТ) пациенток (с 27,5 до 23,5), частоты олигоменореи (с 36,6 до 6 %) и структуры интенсивности масталгии (табл. 1). Так, если до терапии большинство пациенток испытывали масталгию умеренной и тяжелой степени выраженности (44 и 22 % соответственно), то через 6 мес масталгии не было ни у одной из пациенток, включенных в исследование.

До начала терапии у большинства пациенток с инсулинорезистентностью и мастопатией паренхима

молочных желез характеризовалась повышенной эхогенностью (77,6 %). Через 3 мес от начала приема метформина структура не претерпела достоверных изменений (табл. 2).

При этом отмечены изменения эхогенности паренхимы молочных желез: эхогенность стала средней в 95,9 % случаев через 6 мес от начала приема метформина, произошло достоверное уменьшение (см. рисунок) толщины паренхимы молочных желез (с 15,5 до 10,5 мм) и диаметра млечных протоков (с 1,7 до 0,9 мм) (см. табл. 2).



Ультразвуковое исследование паренхимы молочной железы. Толщина железистого слоя: а – до начала терапии метформином; б – через 3 мес от начала терапии метформином; в – через 6 мес от начала терапии метформином

Ultrasound examination of breast parenchyma. Thickness of the glandular layer: а – before treatment with metformin; б – after 3 months of treatment with metformin; в – after 6 months of treatment with metformin

**Обсуждение**

Согласно полученным ранее нами данным у пациенток с диффузной мастопатией масталгия ассоциирована с утолщением паренхимы молочных желез [3], морфологическую основу которой составляет альвеолярно-дольчатый комплекс, погруженный в соединительнотканную строму, окруженную сетью кровеносных, лимфатических сосудов и нервных окончаний. При этом пролиферативные формы заболевания развиваются на фоне усиления интенсивности кровоснабжения органа.

В настоящем исследовании впервые проведена оценка изменения клинических симптомов мастопатии и биометрических ультразвуковых показателей, характеризующих паренхиму молочных желез у пациенток с инсулинорезистентностью на фоне приема метформина. Это касается кардинального снижения частоты масталгии, а также значительных изменений структуры паренхимы органа (толщины ФГЗ, экзогенности паренхимы молочных желез).

Известно, что бигуаниды реализуют свое влияние на углеводный обмен посредством увеличения утилизации глюкозы периферическими тканями, замедления глюконеогенеза в печени и всасывания глюкозы в кишечнике. Позитивные эффекты препарата при мастопатии при этом могут быть обусловлены иными, специфическими точками приложения его действия. Во-первых, это влияние на пролиферативную активность и апоптоз клеток. В частности, известно, что метформин посредством активации циклической аденозинмонофосфатзависимой протеинкиназы угнетает клеточную пролиферацию [20],

ингибирует действие фактора mTOR (mammalian target of rapamycin) [20, 21], а также регулирует экспрессию опухолевого протеина LKB1, являющегося, в частности, супрессором негативной регуляции mTOR-механизмов [20]. Протеин LKB1 вовлечен в важный механизм формирования контактного барьера на пути избыточной пролиферации и развития опухоли, организуя эпителиальную структуру и поддерживая тканевую интеграцию. К настоящему времени получены также данные о том, что метформин ингибирует клеточную трансформацию и механизмы перепрограммирования раковых стволовых клеток молочной железы [22], а также принимает участие в модуляции опухолеассоциированных микроРНК [23].

Во-вторых, метформин оказывает воздействие на сосудистый компонент. Есть данные о его способности подавлять ангиогенез, например снижать уровень сосудистого фактора роста [20], тромбоцитарного фактора роста, агрегацию тромбоцитов [24], активность ингибитора активности плазминогена 1-го типа [24]. В какой мере это может оказывать влияние на сосуды паренхимы молочных желез и микроциркуляцию, пока неясно.

Полученные данные о положительном влиянии метформина на клиническое течение мастопатии и структурные изменения паренхимы молочных желез у пациенток с мастопатией и инсулинорезистентностью позволяют рассматривать подобный подход в качестве перспективного направления патогенетического воздействия при такой патологической ассоциации.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Silvera S.A., Rohan T.E. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110(3):397–409. DOI: 10.1007/s10549-007-9740-3.
2. Plu-Bureau G., Lê M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: result of a French cohort study *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1229–31. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0745.
3. Коган И.Ю., Мясникова М.О., Мусина Е.В. Прогестерон в лечении мастопатии. Ред. Э.К. Айламазян. СПб., 2012. 68 с. [Kogan I.Ju, Mjasnikova M.O., Musina E.V. Red. Je.K. Ajlamazjan. Progesterone in the treatment of mastitis. Saint Petersburg, 2012. (In Russ.)].
4. Ohansen D., Stocks T., Jonsson H. et al. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(9):2307–17. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0234.
5. Jiralerspong S., Gonzalez-Angulo A.M., Hung M.C. Expanding the arsenal: metformin for the treatment of triple-negative breast cancer? *Cell Cycle* 2009;8(17):2681. DOI: 10.4161/cc.8.17.9647.
6. Goodwin P.J., Pritchard K.I. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20:42–51. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.42.
7. Schwartz I.S., Strauchen J.A. Lymphocytic mastopathy: an autoimmune disease of the breast? *Am J Clin Pathol* 1990;93:725–30.
8. Chan C.L., Ho R.S., Shek T.W., Kwong A. Diabetic mastopathy. *Breast J* 2013;19:533–8. DOI: 10.1111/tbj.12158.
9. Dorokhova O., Fineberg S., Koenigsberg T., Wang Y. Diabetic mastopathy, a clinicopathological correlation of 34 cases. *Pathol Int* 2012;62:660–4. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2012.02853.
10. Pereira M.A., de Magalhaes A.V., da Motta L.D. et al. Fibrous mastopathy: clinical, imaging, and histopathologic findings of 31 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:326–35. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2009.01146.x.
11. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L. et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1103–23. DOI: 10.1677/ERC-09-0087.
12. Gonzalez-Angulo A.M., Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1695–700. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1805.
13. Boyd D.B. Insulin and cancer. *Integr Cancer Ther* 2003;2(4):315–29. DOI: 10.1177/1534735403259152.
14. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4(8):579–91. DOI: 10.1038/nrc1408.

15. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330(7503):1304–5. DOI: 10.1136 / bmj.38415.708634.F7.
16. Heckman-Stoddard B.M., Decensi A., Sahasrabudhe V.V., Ford L. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia* 2017;60:1639–47. DOI: 10.1007/s00125-017-4372-6 32.
17. Ben Sahra I., Marchand-Brustel Y., Tanti J. et al. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther* 2010;9:1092–9. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1186.
18. Zhang T., Guo P., Zhan Y. et al. The antidiabetic drug metformin inhibits the proliferation of bladder cancer cells in vitro and in vivo. *Int J Mol Sci* 2013;14:2403–618. DOI: 10.3390 / ijms141224603.
19. Liu B., Fan Z., Edgerton S.M. et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. *Cell cycle* 2009;8:2031–40. DOI: 10.4161/cc.8.13.8814.
20. Gadducci A., Biglia N., Tana R. et al. Metformin use and gynecological cancers: a novel treatment option emerging from drug repositioning. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;105:73–83. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.006.
21. Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108(8):1167–74. DOI: 10.1172/JCI13505.
22. Janzer A., German N.J., Gonzalez-Herrera K.N. et al. Metformin and phenformin deplete tricarboxylic acid cycle and glycolytic intermediates during cell transformation and NTPs in cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(29):10574–9. DOI: 10.1073/pnas.1409844111.
23. Bao B., Azmi A.S., Ali S. et al. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med* 2014; 2(6):59. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.05.
24. Falah R.R., Talib W.H., Shbailat S.J. Combination of metformin and curcumin targets breast cancer in mice by angiogenesis inhibition, immune system modulation and induction of p53 independent apoptosis. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(4):235–52. DOI: 10.1177/1758834016687482.

**Вклад авторов**

Е.В. Мусина: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

И.Ю. Коган: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

E.V. Musina: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

I.Y. Kogan: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

**ORCID авторов**

Е.В. Мусина / E.V. Musina: <https://orcid.org/0000-0002-7671-0637>

И.Ю. Коган / I.Y. Kogan: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.