

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

---

УДК 618.1-007.21-053.2

DOI: 10.17816/pmj38570-77

## СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО – ТЕРНЕРА И БЕРЕМЕННОСТЬ

*В.П. Черемискин\*, А.В. Филянина*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия*

## SHERESHEVSKY – TURNER SYNDROME AND PREGNANCY

*V.P. Cheremiskin\*, A.V. Filyanina*

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

Синдром Тернера в большинстве случаев приводит к бесплодию. Однако в литературе описаны случаи физиологического наступления беременности при мозаичной форме синдрома Тернера. Благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям количество женщин, ставших матерями, увеличивается. Но эффективное лечение бесплодия невозможно без заместительной гормональной терапии. Женщина с синдромом Тернера в период беременности и родов должна находиться под наблюдением из-за повышенного риска возникновения акушерской и соматической патологии.

**Ключевые слова.** Синдром Тернера, беременность, мозаичная, вспомогательные репродуктивные технологии.

Turner syndrome (TS) in most cases leads to infertility. However, the literature describes cases of physiological pregnancy in the mosaic form of TS. Thanks to accessory reproductive technologies, the number of women who have become mothers is increasing. But effective treatment of infertility is impossible without hormone replacement therapy. A woman with TS during pregnancy and childbirth should be under supervision because of the increased risk for obstetric and somatic pathology.

**Keywords.** Turner syndrome, pregnancy, mosaic, accessory reproductive technologies.

---

© Черемискин В.П., Филянина А.В., 2021

тел.+ 7 902 479 74 28

e-mail: 79024797428@yandex.ru

[Черемискин В.П. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1; Филянина А. В. – студентка].

© Cheremiskin V. P., Filyanina A.V., 2021.

tel. + 7 902 479 74 28

e-mail: 79024797428@yandex.ru

[Cheremiskin V.P. (\*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1; Filyanina A.V. – student].

Синдром Шерешевского – Тернера (СШТ) – одна из причин полового инфантилизма у женщин. Принято считать, что пациентка с СШТ никогда не сможет забеременеть и выносить ребенка, но, по данным клинических случаев, описанных в литературе, оказывается, что вероятность наступления физиологической беременности составляет 3,6–7,6 % [1]. В 1960 г. F. Bahner et al. [2] впервые заявили о сохранной репродуктивной функции у пациентки с СШТ и с кариотипом 45, X0.

Большинство женщин, родивших ребенка при СШТ, имеют структурные перестройки X-хромосомы или мозаичный кариотип 45, X/46, XX [1]. Мозаичная форма СШТ составляет около 50 %. Генетики предполагают, что 60 % пациенток с моносомией X-хромосомы, скорее всего, мозаики по X-хромосоме, а 40 % из них – по Y-хромосоме. А значит, существует «скрытый», не выявляемый традиционными методами цитогенетики мозаицизм по X-хромосоме, предположительная статистика которого составляет от 2,4 до 48 % [3–6]. Частота «скрытого» мозаицизма по Y-хромосоме колебалась от 0 до 61 % [7, 8]. В одном исследовании у 90 % пациенток с моносомией X были выявлены дополнительные клеточные линии с X- и Y-хромосомами [9]. Генетический анализ также определил у некоторых пациенток кариотип 45, X0/46, XY. Это очень нужно для выполнения своевременной операции гонадэктомии для профилактики гонадобластомы и дисгерминомы [10]. Вероятность забеременеть и родить генетически родного ребенка у женщин с мозаичным вариантом СШТ объясняется тем, что у них иногда имеет место спонтанный пубертат и менархе, регулярный менструальный цикл [11].

Важной проблемой является своевременная диагностика СШТ и репродуктивных

возможностей при нем, так как, несмотря на спонтанный пубертат и регулярный менструальный цикл, многие из этих девочек все же нуждаются в помощи для того, чтобы забеременеть через определенное количество времени с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Анализы позволяют изучить гормональный уровень, который поможет в определении функционального состояния репродуктивной системы. Предлагается оценивать уровень антимюллера гормона (АМГ), который стабилен с периода среднего детства до ранней зрелости, в норме его уровень высокий [12]. Также нужно исследовать уровень ФСГ, в норме он должен составить менее 10 мМЕ/мл [13].

Пациенток и их родителей нужно проинформировать о возможностях репродуктивной медицины. Программы ЭКО могут осуществляться как с применением донорских яйцеклеток, так и с использованием яйцеклеток самой женщины. Но, независимо от того, чей материал используется – донора или самой пациентки, необходимо позаботиться о сохранении репродуктивной функции заранее, в подростковом возрасте. Беременность и роды также проводятся на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ), которая создает условия для успешного созревания яйцеклеток.

Нужно проводить стимуляцию овуляции с использованием ФСГ, человеческого менопаузального гонадотропина или рекомбинантного ЛГ, в течение фолликулярной фазы применяются антагонисты GnRH для профилактики пика ЛГ. СШТ характеризуется быстрой истощаемостью яичников, поэтому пациенток в возрасте 13–15 лет нужно направлять в клинику репродукции для витрификации ооцитов и/или криоконсервации ткани яичника. Криоконсервация ткани яич-

ника хорошо зарекомендовала себя как метод ВРТ для сохранения фертильности у девочек в периоды до начала и после начала полового созревания благодаря отсутствию необходимости проведения стимуляции. Витрификация ооцитов без лапароскопической ассистенции является менее инвазивным методом и хорошо подходит для юной пациентки после пубертата [11, 14].

По данным зарубежной статистики известны результаты стимуляции яичников у семи пациенток с СШТ. У одной пациентки выявлена моносомия по X-хромосоме, у остальных различные варианты мозаичной формы. Возраст пациенток от 18 до 26 лет. Уровень АМГ колебался от 0,4 до 3 нг/мл. Получено от 4 до 13 ооцитов, у всех пациенток заморожены зрелые яйцеклетки [15]. В другом исследовании выяснено, что технически биопсия яичников возможна у 47 из 57 девочек с СШТ в возрасте от 8 до 19 лет. У 15 из 57 пациенток фолликулы найдены при гистологическом исследовании. Обнаружены фолликулы в ткани яичников у 6 из 7 девочек с мозаичной формой, у 6 из 22 – со структурными хромосомными перестройками, у 3 из 28 – с кариотипом 45, X. У 8 из 13 девочек с фолликулами отмечено начало первой менструации, и у 11 из 19 со спонтанным пубертатом найдены фолликулы. Чаще всего фолликулы обнаруживались у девочек в возрасте 12–16 лет. Низкий уровень ФСГ, высокий АМГ и выраженная стадия пубертата связаны с обнаружением фолликулов [16].

Применение данных методов ВРТ невозможно без ЗГТ, которую нужно начинать с 12–13 лет. Эстрогены призваны обеспечить развитие молочной железы и внутренних половых органов, пубертатный скачок роста и профилактику остеопороза. При отсутствии признаков полового развития ре-

комендуется начинать ЗГТ с малых доз (1/10–1/8 взрослой дозы). Доказано, что при одновременном применении рекомбинатного гормона роста с малыми дозами эстрогенов у пациенток лучше решается ещё одна наболевшая проблема при СШТ – низкий рост [17]. В течение 2–3 лет дозу эстрогенов постепенно повышают. После 2 лет от начала монотерапии эстрогенами или с появлением менструальноподобной реакции терапию дополняют прогестинном.

При проведении ЭКО нужно не забывать, что из-за малых размеров матки возможно провести перенос только одного эмбриона. Также при ЭКО в случае использования аутологичных ооцитов нужно назначить преимплантационную генетическую диагностику [11, 14].

Вероятность родить здорового ребенка составляет ориентировочно 40 % [18]. Французское исследование программы донорства ооцитов дает следующую статистику: 73 женщинам с СШТ проведен 151 перенос эмбрионов. У 38 % пациенток выявлена моносомия по X-хромосоме, у оставшихся 62 % пациенток были различные мозаичные кариотипы. Наступило 39 беременностей, 23 из которых завершились родами с рождением живых детей; 11 – самопроизвольным выкидышем, в одном случае зарегистрирована эктопическая беременность. Зарегистрирован один случай материнской смертности у пациентки с эпилептическим статусом, и 3 беременности были закончены абортom по медицинским показаниям [19].

В Дании в период с января 1973 г. по декабрь 1993 г. провели исследование с участием 410 женщин фертильного возраста. 49 % пациенток имели моносомию по X-хромосоме, 23 % мозаичные кариотипы и структурную аномалию второй X-хромосомы, 19 %

обладали 45, X/46, XX мозаицизмом и 9 % имели кариотип 46, XX и структурную аномалию второй X-хромосомы. 33 женщины с 45, X, 27 – с мозаицизмом и 5 – с 46, XX и структурной аномалией второй X-хромосомы родили 64 ребенка. Две пациентки забеременели после ЭКО, в том числе женщина с 45, X после донорства яйцеклетки. Таким образом, у 31 женщины (7,6 %) была по крайней мере одна спонтанная беременность, но 48 % фертильных женщин с кариотипом 45, X/46, XX имели 45, X менее чем в 10 % клеток. Шесть из 25 обследованных детей, включая трех братьев и сестер, имели хромосомные aberrации. Случаев синдрома Дауна не было, и только у двух детей были пороки развития. Но только женщины с 45, X/46, XX мозаицизмом или структурной аномалией второй X-хромосомы рожали живых детей после естественной беременности [1].

**Приведем клинический случай.** Пациентка, 25 лет, 1991 года рождения, беременность 26–27 недель, жаловалась на умеренную общую слабость, утомляемость, сонливость, появление синяков. В 5 лет был поставлен диагноз СШТ, мозаичный вариант 46, XX/45, X. Наблюдалась у гинекологов, менархе в 12 лет, нарушений менструального цикла не было, ЗГТ не получала.

В мае 2004 г. впервые появилась желтуха, выявлено повышение трансаминаз. Была госпитализирована, определены антинуклеарные антитела. Биопсия печени подтвердила диагноз аутоиммунного гепатита. Назначено лечение глюкокортикостероидами (ГКС), на фоне которого показатели функциональных проб улучшились. В 2006 г. на фоне терапии развилась спленомегалия, сочетавшаяся с синдромом портальной гипертензии. Проведена ещё одна биопсия печени, подтвердившая формирование цирроза печени. Женщина продолжала принимать терапию ГКС.

В 2016 г. пациентка забеременела. В сроке 10 недель – угроза самопроизвольного аборта, лечение в стационаре, терапия: дицинон, утрожестан, но-шпа. В сроке 12 недель – скрининг УЗИ плода в норме. В сроке 24 недель – выявлено низкое расположение ушной раковины. Для проведения диагностических мероприятий женщину госпитализировали.

В анамнезе отмечены: эпилепсия в стадии ремиссии, ЖКБ, открытый аортальный проток. При объективном осмотре были определены характерные для СШТ «стигмы». Состояние удовлетворительное, вес 46 кг, телосложение нормостеническое. Живот увеличен в размере за счет беременной матки, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9–8–7 см, пальпация затруднена. Выявлена спленомегалия. В общем анализе крови – гипохромная анемия средней степени тяжести. В биохимическом анализе крови сывороточное железо снижено, АЛТ и АСТ в норме. УЗИ брюшной полости выявило небольшое увеличение печени, признаки умеренного гепатоза, повышение эхогенности. Портальные вены расширены. В желчном пузыре были найдены многочисленные мелкие конкременты. Выявлена спленомегалия. Цирроз печени в стадии компенсации, класс А по Чайлд – Пью.

УЗИ плода на сроке беременности 26–27 недель выявило отек мягких тканей плода и многоводие. СШТ и симптоматическая эпилепсия не влияли на течение беременности. Было принято решение поддерживать состояние матери и плода с помощью лекарственных препаратов. В сроке 37–38 недель пациентку родоразрешили операцией кесарева сечения и на свет появился здоровый мальчик весом 2400 г и ростом 46 см [20].

Другой **клинический случай** отражает наследование синдрома Тернера. Мать с СШТ забеременела и родила естественным путем двух девочек с СШТ. Старшая дочь самостоятельно забеременела в ходе подготовки к ЭКО. На момент последнего наблюдения срок беременности составил 17 недель. По данным УЗИ: плод мужского пола без грубых пороков развития. От пренатальной диагностики плода женщина отказалась. У всех женщин выявлен простой мозаицизм с двумя клеточными клонами: первый клон 45, X; а второй с кольцевой хромосомой X в качестве второй половой хромосомы. Наследование СШТ в данном случае связано с передачей кольцевой хромосомы X по линии матери [21].

### Выводы

1. СШТ – серьезный диагноз, при котором большинство пациенток страдает бесплодием. Но по данным литературы выяснено, что исключения возможны. Как правило, это женщины с мозаичной формой СШТ. Предполагается, что возможности генетической диагностики ещё не раскрыты до конца, и количество женщин с мозаичной формой СШТ на самом деле больше, чем мы думаем.

2. Женщины с мозаичной формой СШТ могут иметь беременность и рожать детей благодаря относительно хорошему состоянию (по сравнению с женщинами с моносомией X-хромосомы) репродуктивной системы. Но многие из них все-таки нуждаются в применении ВРТ – ЭКО с донорской или собственной яйцеклеткой, криоконсервации ткани яичника и витрификации ооцитов. Проведение данных мероприятий невозможно без подготовки, которую необходимо начать в подростковом возрасте. Необходи-

мо своевременно выявлять таких девочек и проводить пункцию яичников в 13–15 лет с целью забора фолликулов, так как СШТ характеризуется повышенной истощаемостью яичников.

3. Обязательным условием успеха при использовании ВРТ является ЗГТ препаратами эстрогенов, которая создаст условия для созревания яйцеклеток. На сегодняшний день статистика отражает повышенный риск соматической и акушерской патологии у матери, выкидышей, случаев рождения больного ребенка как при использовании собственных ооцитов, так и при применении донорских.

### Библиографический список

1. *Birkebaek N.H., Cruger D., Hansen J.* Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet* 2002; 61: 359.
2. *Babner F., Schwarz G., Heinz H., Walter K.* Turner syndrome with fully developed secondary sexual characteristics and fertility. *Acta Endocrinol* 1960; 35: 397.
3. *Вяткина С.В.* Комплексная характеристика нарушений половых хромосом у пациенток с синдромом Шерешевского – Тернера: автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб. 2003; 18.
4. *Hassold T., Benham F., Zeppert M.* Cytogenetic and molecular of sex chromosome monosomy. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 534–541.
5. *Nazarenko S.A., Timoshevsky V.A., Sukhanova N.N.* High frequency of tissue-specific mosaicism in Turner syndrome patients. *Clin Genet* 1999; 56 (1): 59–65.
6. *Wiktor A.E., Van Dyke D.L.* Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich–Turner syndrome patients. *Am J Med Genet* 2005; 138 (3): 259–261.

7. Yorifuji T., Muroi J., Kawai M., Sasaki H., Momoi T., Furusbo K. PCR-based detection of mosaicism in Turner syndrome patients. *Hum Gen* 1997; 99 (1): 62–65.
8. Coto E., Toral J., Menendez M. PCR-based study of the presence of Y-chromosome sequences in patients with Ulrich–Turner syndrome. *Am J Med Gen* 1995; 57 (3): 393–396.
9. Fernandez-Garcia R., Garcia-Doval S., Costoya S., Pasaro E. Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of ‘hidden’ mosaicism. *Clin Genet* 2000; 58 (3): 201–208.
10. Курьянова Ю.Н., Уварова Е.В., Козан Е.А. Комплексное молекулярно-генетическое обследование пациенток с синдромом Тернера. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2019; 15 (1): 51–66.
11. Oktay K., Bedoschi G., Berkowitz K., Bronson R. Kashani B., McGovern P., Pal. L., Quinn G., Rubin K. Fertility preservation in women with turner syndrome: a comprehensive review and practical guidelines. *J Ped Adolescent Gynecol* 2016; 29: 409–416.
12. Visser J.A., Hokken-Koelega A.C., Zandwijken G.R., Limacher A., Ranke M.B., Flück C.E. Anti-Mullerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Human Reprod* 2013; 28: 1899–1907.
13. Aso K., Koto S., Higuchi A., Ariyasu D., Iza-wa M., Igaki J.M., Hasegawa Y. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. *Endocr J* 2010; 57(10): 909–913.
14. Кумыкова З.Х., Батырова З.К. Возможности сохранения и реализации репродуктивной функции у девочек с синдромом Тернера (аналитический обзор). *Гинекология* 2018; 20 (5): 56–58.
15. Talaulikar V.S., Conway G.S., Pimblett A., Davies M.C. Outcome of ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in women with Turner syndrome. *Fertility and Sterility* 2019; 111 (3): 505–509.
16. Borgstrom B., Hreinnsson J., Rasmussen C., Sbeikhi M., Fried G., Keros V., Fridström M., Hovatta O. Fertility preservation in girls with Turner syndrome prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94 (1): 74–80.
17. Ross J.L., Quigley C.A., Cao D. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364 (13): 1230–1342.
18. Schwack M., Schindler A.E. *Zbl. Gynecol.* 2000; 122 (2): 103–105.
19. Andre H., Pimentel C., Veau S., Domin-Bernhard M., Letur-Konirsch H., Priou G., Eustache F., Vorilbon S., Delepine-Panisset B., Fauque P., Scheffler F., Benbaim A., Blagosklonov O., Kosciński I., Ravel C. Pregnancies and obstetrical prognosis after oocyte donation in Turner Syndrome: A multicentric study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2019; 238: 73–77.
20. Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Мухаметова Д.Д., Рамазанова А.Х., Бодрягина Е.С., Хомяков А.Е. Беременность на фоне мозаичного синдрома Шерешевского – Тернера и цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита 1-го типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 141 (5): 70–73.
21. Опарина Н.В., Соловова О.А., Калининкова С.Г., Латыпов А.Ш., Близнац Е.А., Степанова А.А., Черных В.Б. Семейный случай мозаичного варианта синдрома Шерешевского – Тернера с кольцевой X хромосомой. *Медицинская генетика* 2019; 18 (11): 36–45.

## REFERENCES

1. Birkebaek N.H., Cruger D., Hansen J. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet* 2002; 61: 359.
2. Babner F., Schwarz G., Heinz H., Walter K. Turner syndrome with fully developed secondary sexual characteristics and fertility. *Acta Endocrinol* 1960; 35: 397.
3. Vyatkina S.V. Complex characteristics of sex chromosome abnormalities in patients with Shereshevsky-Turner syndrome: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Saint Petersburg 2003; 18 (in Russian).
4. Hassold T., Benbam F., Zeppert M. Cytogenetic and molecular of sex chromosome monosomy. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 534–541.
5. Nazarenko S.A., Timoshevsky V.A., Sukhanova N.N. High frequency of tissue-specific mosaicism in Turner syndrome patients. *Clin Genet* 1999; 56 (1): 59–65.
6. Wiktor A.E., Van Dyke D.L. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich–Turner syndrome patients. *Am J Med Genet* 2005; 138 (3): 259–261.
7. Yorifuji T., Muroi J., Kawai M., Sasaki H., Momoi T., Furusbo K. PCR-based detection of mosaicism in Turner syndrome patients. *Hum Gen* 1997; 99 (1): 62–65.
8. Coto E., Toral J., Menendez M. PCR-based study of the presence of Y-chromosome sequences in patients with Ulrich–Turner syndrome. *Am J Med Gen* 1995; 57 (3): 393–396.
9. Fernandez-Garcia R., Garcia-Doval S., Costoya S., Pasaro E. Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of ‘hidden’ mosaicism. *Clin Genet* 2000; 58 (3): 201–208.
10. Kur'yanova Yu.N., Uvarova E.V., Kogan E.A. Comprehensive molecular genetic examination of patients with Turner syndrome. *Reproduct. health of children and adolescents* 2019; 15 (1): 51–66 (in Russian).
11. Oktay K., Bedoschi G., Berkowitz K., Bronson R. Kashani B., McGovern P., Pal. L., Quinn G., Rubin K. Fertility preservation in women with turner syndrome: a comprehensive review and practical guidelines. *J Ped Adolescent Gynecol* 2016; 29: 409–416.
12. Visser J.A., Hokken-Koelega A.C., Zandwijken G.R., Limacher A., Ranke M.B., Flück C.E. Anti-Mullerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Human Reprod* 2013; 28: 1899–907.
13. Aso K., Koto S., Higuchi A., Ariyasu D., Iza-wa M., Igaki J.M., Hasegawa Y. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. *Endocr J* 2010; 57(10): 909–913.
14. Kумыkova Z.Kh., Batyrova Z.K. Possibilities of preserving and realizing reproductive function in girls with Turner syndrome (analytical review). *Gynecology* 2018; 20 (5): 56–58 (in Russian).
15. Talaulikar V.S., Conway G.S., Pimblett A., Davies M.C. Outcome of ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in women with Turner syndrome. *Fertility and Sterility* 2019; 111 (3): 505–509.
16. Borgstrom B., Hreinnsson J., Rasmussen C., Sheikhi M., Fried G., Keros V., Fridström M., Hovatta O. Fertility preservation in girls with Turner syndrome prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94 (1): 74–80.
17. Ross J.L., Quigley C.A., Cao D. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364 (13): 1230–1242.

18. Schwack M., Schindler A.E. *Zbl. Gynecol* 2000; 122 (2): 103–105.

19. Andre H., Pimentel C., Veau S., Domin-Bernbard M., Letur-Konirsch H., Priou G., Eustache F., Vorilhon S., Delepine-Panisset B., Fauque P., Scheffler F., Benbaim A., Blagosklonov O., Koscinski I., Ravel C. Pregnancies and obstetrical prognosis after oocyte donation in Turner Syndrome: A multicentric study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2019; 238: 73–77.

20. Abdulganieva D.I., Odintsova A.Kb., Mukhametova D.D., Ramazanova A.Kb., Bodryagina E.S., Khomyakov A.E. Pregnancy against the background of Shereshevsky-Turner mosaic syndrome and liver cirrhosis as a result

of type 1 autoimmune hepatitis. *Experimental and clinical gastroenterology* 2017; 141 (5): 70–73 (in Russian).

21. Oparina N.V., Solovova O.A., Kalinenkova S.G., Latypov A.Sh., Bliznets E.A., Stepanova A.A., Chernykh V.B. A familial case of the mosaic variant of Shereshevsky-Turner syndrome with a circular X chromosome. *Medical Genetics* 2019; 18 (11): 36–45 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 31.03.2021