

Важные вопросы при выборе гормональной контрацепции. Мифы о контрацепции

В.Н. Прилепская[✉], Л.Л. Бостанджян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Благодаря внедрению современных методов контрацепции в Европе и, в частности, России, уровень абортов значительно снизился. В большей степени это связано с применением такого прогрессивного метода, как гормональная контрацепция. Вместе с тем уровень применения современных методов предохранения в России остается низким, что зачастую обусловлено боязнью развития побочных эффектов и наличием существующих мифов, особенно применительно к гормональной контрацепции. Комбинированные оральные контрацептивы хорошо изучены, имеют благоприятный профиль эффективности и безопасности, риски при приеме минимальные и отражены в инструкции по применению. При правильном назначении гормональная контрацепция является надежным методом защиты от нежеланной беременности, обладающим также дополнительными преимуществами, в том числе лечебными эффектами.

Ключевые слова: дроспиренон, миома, фертильность

Для цитирования: Прилепская В.Н., Бостанджян Л.Л. Важные вопросы при выборе гормональной контрацепции. Мифы о контрацепции. Гинекология. 2021; 23 (4): 364–369. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201051

IN AID OF THE CLINICIAN

Important questions to ask when choosing hormonal contraception. Myths about contraception

Vera N. Prilepskaya[✉], Lana L. Bostandzhian

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Due to the introduction of modern methods of contraception in Europe and, in particular, in Russia, the abortion rate has decreased significantly. This is largely due to the use of such a progressive method as hormonal contraception. However, the level of use of modern methods of contraception in Russia remains low, which is often due to fear of side effects and existing myths, especially in relation to hormonal contraception. Combined oral contraceptives are well studied, have a favorable profile of efficacy and safety, the risks of taking them are minimal and are reflected in the instructions for use. When properly prescribed, hormonal contraception is a reliable method of protection against unwanted pregnancy, which also has additional benefits, including therapeutic effects.

Keywords: drospirenon, myoma, fertility

For citation: Prilepskaya VN, Bostandzhian LL. Important questions to ask when choosing hormonal contraception. Myths about contraception. Gynecology. 2021; 23 (4): 364–369. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201051

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) суть планирования семьи – возможность: во-первых, помочь супружеским парам или отдельным лицам избежать нежелательной беременности; во-вторых, регулировать интервалы между беременностями; в-третьих, контролировать выбор времени рождения в зависимости от возраста и здоровья будущих родителей. В настоящее время гормональные контрацептивы, содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются одним из самых эффективных и популярных методов предохранения от нежелательной беременности. Создание и разработка все более современных методов гормональной контрацепции является важным шагом в развитии и прогрессе репродуктивной медицины.

Более 100 млн женщин в мире используют гормональную контрацепцию в настоящее время. В последние годы число женщин, желающих использовать современные методы предохранения, растет, однако многие из них не имеют доступа к информации о существующих эффективных методах и правилах их применения, используя малодейственные методы контрацепции.

Низкое использование гормональных контрацептивов зачастую обусловлено боязнью развития побочных эффектов ввиду наличия существующих мифов. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) хорошо изучены, риски при их правильном приеме минимальны и отражены в инструкции по применению препаратов, следуя которой, их можно избежать. В частности, при назначении КОК ос-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

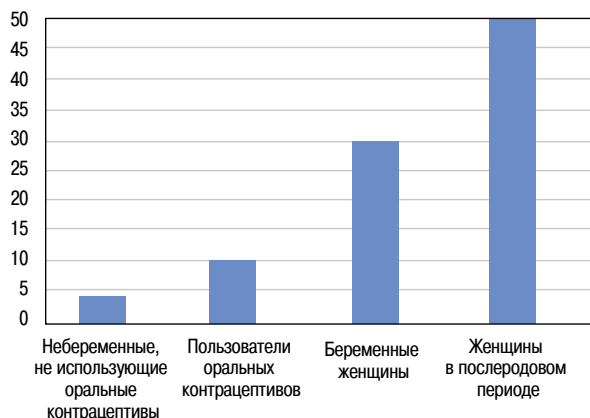
Бостанджян Лана Ланрентьевна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

[✉]Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Lana L. Bostandzhian – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Рис. 1. Контрацепция незначительно повышает риск венозной тромбоземболии.

Fig. 1. Contraception slightly increases the risk of venous thromboembolism (VTE).



новными аргументами выбора как для пациентов, так и для врачей являются надежность и безопасность метода контрацепции.

Наиболее частые вопросы, возникающие у врачей и пациентов при выборе КОК:

- Существует ли риск развития тромбозов?
- Возможно ли назначение КОК при варикозной болезни в анамнезе?
- Как быстро возвращается фертильность после их применения?
- Возможно ли назначение КОК при наличии миомы матки?
- Способствуют ли они увеличению массы тела?

Как известно, основным документом, регламентирующим применение гормональной контрацепции, является «Критерии приемлемости методов контрацепции ВОЗ» [1]. Согласно критериям возраст от менархе до 40 лет относится к категории 1 приемлемости, т.е. у женщин этой возрастной группы нет ограничений к применению КОК. Возраст старше 40 лет относится к категории 2, когда преимущества метода в целом превосходят риск. В большинстве случаев метод можно успешно использовать.

Влияние КОК на риск развития венозной тромбоземболии

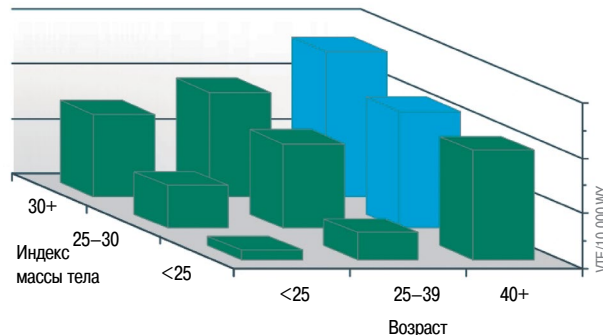
При приеме КОК возможны некоторые повышения риска развития венозной тромбоземболии (ВТЭ). Но это заболевание встречается редко и наблюдается примерно в 1–2 случаях на 10 тыс. женщин [2]. По данным метаанализа, опубликованного в 2013 г., частота ВТЭ у женщин, не использующих КОК, составляет от 1,9 до 3,7 случая на 10 тыс. человек, а для принимающих их – от 2,9 до 4,3 [3]. Это значительно меньше, чем аналогичный риск, например, при беременности или в раннем послеродовом периоде, где он составляет, по разным данным, 29–300 случаев на 10 тыс. женщин.

При этом риск развития ВТЭ зависит от ряда факторов: доза эстрогена, длительность применения, возраст, повышение массы тела, генетические мутации, влияющие на коагуляцию, неблагоприятные наследственность и личный анамнез по ВТЭ, иммобилизация (оперативное вмешательство, травма), длительные перелеты. По мере увеличения длительности использования гормональной контрацепции риск развития ВТЭ уменьшается [4].

По данным J. Dinger и соавт. (2010 г.), риск развития ВТЭ существует в начале использования КОК, при возобновлении приема после перерыва более 4 нед или же при переходе

Рис. 2. Евразийская ассоциация университетов (EURAS): возрастающее влияние возраста и индекса массы тела в отношении риска ВТЭ у пользователей КОК*.

Fig. 2. Eurasian University Association (EURAS): increasing influence of age and body mass index on VTE risk in combined oral contraceptives (COC) users*.



*Подсчет риска на основе 115 случаев ВТЭ среди 116,00 женщино-лет приема.

Рис. 3. Риск ВТЭ: влияние продолжительности приема КОК.

Fig. 3. VTE risk: effect of duration of COC use.

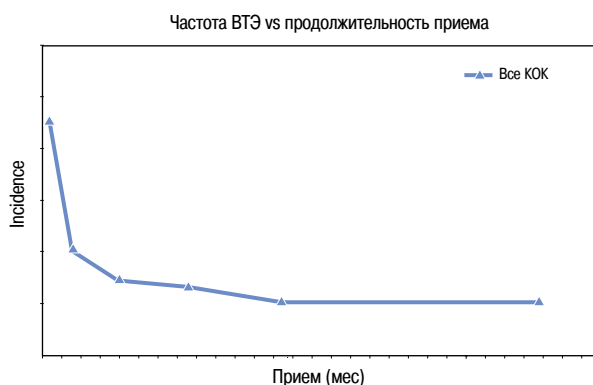
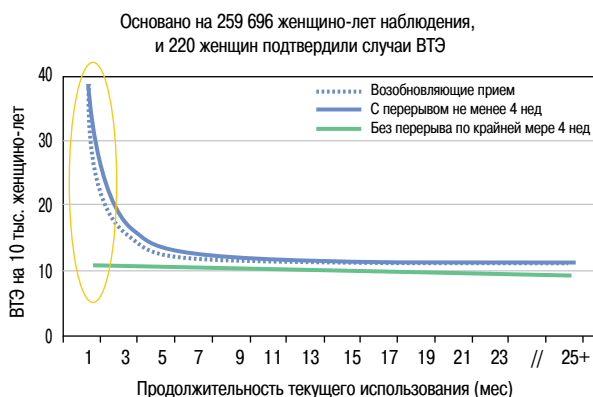


Рис. 4. Известные факторы риска развития ВТЭ у получающих КОК: непрерывное использование против прерванного приема.

Fig. 4. Known risk factors for VTE in COC users: continuous versus interrupted use.



на другие КОК [5, 6]. Тогда как переход на другие КОК без перерыва по крайней мере менее 4 нед не связан с повышением риска ВТЭ.

Как правило, прием КОК рассматривают как фактор риска, повышающий вероятность тромботических осложнений преимущественно за счет влияния эстрогенного компонента. Однако в настоящее время все чаще обсуждается влияние риска гестагенного компонента на развитие ВТЭ.

Гестагенный компонент современных контрацептивов представлен в основном гестагенами III поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат), хотя в состав некоторых современных КОК входит гестаген II поколения (левоноргестрел). В основном эти гестагены относятся к синтетическим прогестинам класса гонанов, отличающихся высокоактивными и избирательными гестагенными свойствами за счет наличия в их структуре этинильной группы. Все гестагены III поколения обладают высоким индексом селективности и низкой андрогенной активностью при высокой избирательности к прогестероновым рецепторам. Особое место среди КОК занимают препараты, содержащие в качестве гестагенного компонента дроспиренон, который является производным 17 α -спиронолактона и по своим фармакологическим свойствам максимально приближен к эндогенному прогестерону, обладая гестагенным действием и оказывая гестагенное, антиандрогенное и антиминералокортикоидное действия [7].

Результаты международного исследования по активному наблюдению за здоровьем женщин, принимающих оральные контрацептивы (INAS-OC), проведенного в США и 6 европейских странах (Австрия, Хорватия, Германия, Италия, Польша, Швеция) с участием более 85 тыс. женщин, целью которого было изучение влияния КОК на риск тромбозов, показали, что частота подтвержденных случаев ВТЭ на фоне приема гормональных контрацептивов, содержащих дроспиренон и другие КОК, была сопоставимой [8].

В настоящее время накоплено и опубликовано значительное число данных о результатах исследований III фазы, оценивавших как эффективность, так и безопасность современного прогестагена дроспиренона в качестве монотерапии. В опубликованном в 2020 г. обзоре показано, что отсутствуют данные о повышении уровня ВТЭ при применении 4 мг дроспиренона [9].

По результатам исследований, среди женщин с варикозным расширением вен частота ВТЭ была несколько выше при приеме комбинированных гормональных контрацептивов по сравнению с женщинами, не применявшими гормональную контрацепцию, данное различие являлось статистически незначимым [10, 11]. По данным популяционного когортного исследования, проведенного при участии пациенток старше 40 лет после 5 лет приема КОК и менопаузальной гормональной терапии, уставлено, что ни тот, ни другой метод не влияют на риск возникновения варикозного расширения вен [12].

Риск ВТЭ существенно зависит от возраста. Большинство исследований, проведенных в последнее время, убедительно показали, что возраст является дополнительным фактором риска тромботических осложнений при применении комбинированных гормональных контрацептивов. В медицинских критериях приемлемости контрацепции возраст старше 35 лет является дополнительным фактором риска, что следует учитывать при назначении контрацепции.

Кроме того, при выборе контрацепции врачам необходимо помнить о том, что наследственная тромбофилия – важный фактор, влияющий на риск тромботических осложнений у женщин, принимающих комбинированные

гормональные контрацептивы. В последних рекомендациях ВОЗ (2015 г.) отмечено, что прием КОК женщинами с тромбофилическими мутациями противопоказан для их здоровья. При отсутствии факторов риска венозного тромбоза крайне редко встречается у женщин репродуктивного возраста. Разница в риске приема КОК, содержащих различные прогестины, крайне мала. Рекомендации, включенные в критерии приемлемости методов контрацепции ВОЗ, одинаковы для КОК различного состава независимо от особенностей прогестагенного компонента.

Миома матки

По данным ряда исследований, гормональные контрацептивы не оказывают значимого лечебного эффекта на миоматозные узлы, но в то же время не имеют отрицательного влияния на миому матки [13]. Кроме того, в некоторых работах отмечен положительный характер применения КОК у пациенток с миомой матки, заключавшийся в снижении продолжительности и объема менструального кровотечения, а также повышении уровня гемоглобина [14, 15]. По результатам исследований G. Orsini и соавт., наблюдение за женщинами с миомой матки, принимавшими современные КОК на протяжении 2 лет, не выявило существенного изменения размера миоматозных узлов, но определило статистически значимое снижение объема менструальной кровопотери и повышение уровня гемоглобина [14].

В клинических рекомендациях по ведению пациенток с миомой матки, утвержденных в России в 2021 г., показано использование КОК у пациенток с миомой матки для контрацепции и купирования симптомов, так как они эффективно снижают объем менструальной кровопотери, не оказывая влияния на рост узлов миомы.

Влияние на фертильность

Гормональные контрацептивы независимо от длительности и типа используемого препарата не влияют на фертильность женщин и не приводят к бесплодию. По данным системного обзора трех проспективных исследований, частота наступления беременности в течение первого года после отмены КОК составила от 79,4 до 95% [16].

Средний срок до наступления беременности составил 2,5–3 менструальных цикла после отмены КОК. Эти показатели сопоставимы с частотой наступления беременности у женщин, не использовавших контрацепцию или применявших барьерные методы.

По данным ряда исследований, после прекращения приема современных КОК никаких задержек в наступлении беременности не наблюдается [17, 18]. Частота бесплодия у женщин, принимавших КОК, оказалась в сотни раз меньше, чем у сверстниц, имевших роды и аборт и не использовавших контрацепцию [19]. Не существует данных, указывающих на связь увеличения продолжительности приема КОК с уменьшением фертильности. Более того, ряд работ свидетельствует о более высокой частоте наступления желанной беременности среди пациенток после продолжительного приема гормональной контрацепции [20, 21].

Ф.Т. Шмидт в своем исследовании показал, что частота аменореи после отмены КОК у подростков не отличается от частоты аменореи у подростков, не применявших этот метод контрацепции [22]. Известно, что контрацептивный эффект КОК обусловлен блокадой овуляции за счет подавления секреции рилизинг-гормонов и гонадотропинов. Этот эффект является обратимым [23].

Таким образом, КОК не вызывают «синдрома гиперторможения», однако следует учитывать то, что так называемый

«таблеточный цикл» маскирует уже имеющиеся нарушения менструальной функции, вызванные скрытыми патологическими изменениями в гипоталамической области и гипофизе.

Более того, существует мнение о том, что кратковременный прием КОК может несколько увеличить вероятность наступления беременности – ребаунд-эффект.

Это связано с тем, что современные гормональные контрацептивы обладают выраженным тормозящим действием на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и с успехом применяются для лечения бесплодия по типу ребаунд-эффекта. Идея применения синтетических прогестивов для лечения бесплодия по типу ребаунд-эффекта не является новой. Она заключается в кратковременном торможении всей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с помощью синтетических прогестивов с последующим восстановлением ее функции. Стимулирующий эффект оценивается как положительный, если у больной с ановуляцией после приема препаратов устанавливаются регулярные менструальные циклы с двухфазной базальной температурой и продолжительностью гипертермической фазы более 10 дней.

При проведении терапии КОК по типу ребаунд-эффекта самая высокая частота наступления беременности отмечается после отмены первого курса приема [24]. Кроме того, КОК помогают сохранить «банк яйцеклеток» для последующей желанной беременности. Функциональное состояние репродуктивной системы у женщин, применяющих КОК, нередко сравнивают с ранними сроками беременности, являющейся, как известно, физиологическим, а не патологическим процессом. Интересно отметить, что длительное использование КОК в течение интергенетического интервала и наличие желанного числа беременностей создают условия для функционирования репродуктивной системы, аналогичные таковым у женщин, никогда не предохранявшихся от беременности и имеющих 10–12 вскормленных грудью детей. Последний вариант репродукции мало приемлем для современной стадии развития общества, несмотря на то, что считается наилучшим способом профилактики возникновения рака яичников, эндометрия и молочных желез. В своем исследовании P. Hannaford и соавт. отметили снижение на 29% кумулятивного риска гинекологических раков в подгруппе женщин, применявших КОК [25].

По некоторым данным, благотворное действие гормональной контрацепции на репродуктивную систему усиливается по мере увеличения продолжительности их применения, а защитный эффект препаратов выражен гораздо сильнее у сексуально активных женщин, начавших прием КОК в молодом возрасте [26].

В процессе приема КОК в яичниках продолжают физиологические процессы созревания фолликулов до стадии малых и больших зреющих. На фоне приема КОК часть зреющих фолликулов атрезируется, но часть, как правило, наиболее генетически полноценных сохраняется до момента отмены препарата. Благодаря этому, по мнению J. Ford и соавт. [27], применение КОК предотвращает спонтанные аборт по причине анеуплоидии. Кроме того, КОК снижают риск возникновения внематочной беременности (самый низкий показатель – 0,005 на 1 тыс. женщино-лет), предотвращая овуляцию и/или зачатие [28]. Эти значения сравнимы с таковыми при вазэктомии и ниже, чем у женщин, применяющих в качестве контрацептивных методов презервативы, диафрагму, внутриматочную спираль и перевязку маточных труб, а также меньше у женщин, не использующих контрацепцию (2,6 на 100 женщино-лет) [28].

Увеличение массы тела

Нередко в процессе консультирования возникает вопрос о влиянии КОК на повышение массы тела. Однако нет никаких убедительных данных, свидетельствующих о влиянии применения комбинированной гормональной контрацепции на увеличение массы тела. В Кокрановском обзоре (2014 г.) представлен анализ 49 исследований. В 4 из них сравнивалось применение КОК с плацебо, а в остальных – влияние различных КОК между собой. В заключение авторы пришли к выводу, что нет никаких данных, доказывающих влияние комбинированных гормональных контрацептивов различного состава на увеличение массы тела [29].

Следует подчеркнуть, что при правильном назначении в соответствии с показаниями и противопоказаниями комбинированные гормональные контрацептивы показывают одновременно благоприятный профиль эффективности и безопасности применения. В этой связи вполне правомерна точка зрения современных ученых и клиницистов о возможности и необходимости приема КОК без перерывов так долго, как существует потребность в контрацепции (Агентство США по международному развитию, 2000), безусловно, при соблюдении принципов правильного консультирования и наблюдения за пациенткой и выполнении его рекомендаций. В связи с этим грамотное применение контрацепции и обучение врачей и населения вопросам предохранения являются крайне актуальными направлениями, обеспечивающими эффективность сохранения здоровья женщины и семьи в целом.

Статья подготовлена при поддержке АО «Байер».

This article was prepared with support from Bayer, JSC.

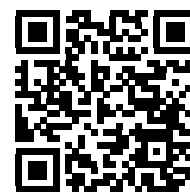
Литература/References

1. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition. Geneva: World Health Organization, 2015.
2. Pymar HC, Creinin MD. The risks of oral contraceptive pills. *Semin Reprod Med.* 2001;19(4):305-12.
3. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298.
4. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009;339:b2890.
5. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007;75(5):344-54.
6. Dinger J, Minh TD, Moehner S, et al. The risk of venous thromboembolism in OC users: time patterns after initiation of treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(S1):S214-5.
7. Greydanus DE, Patel DR, Rimsza M. Contraception in the Adolescent: An update. *Pediatrics.* 200;107(3):562-73.
8. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception.* 2014;89(4):253-63.
9. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenon alone in a 24/4 regime. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):218.
10. Campbell B. Thrombosis, phlebitis and varicose veins. *BMJ.* 1996;312(7025):198-9.
11. Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM. Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(3):275-9.

12. Jukkola TM, Mäkivaara LA, Luukkaala T, et al. The effects of parity, oral contraceptive use and hormonal replacement therapy on the incidence of varicose veins. *J Obstet Gynecol.* 2006;26(5):448-51.
13. Moroni RM, Martins WP, Dias SV, et al. Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(3):145-52.
14. Orsini G, Laricchia L, Fanelli M. Low-dose combination oral contraceptives use in women with uterine leiomyomas. *Minerva Gynecol.* 2002;54(3):253-61.
15. Burkman RT. Oral Contraceptives: Current Status. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(1):62-72.
16. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception.* 2011;84:465-77.
17. Barnhart K, Mirkin S, Grubb G, Constantine G. Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1654-6.
18. Cronin M, Schell Schmidt I, Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):616-22.
19. Harlap et al. Family planning from Encyclopedia of Sociology, 1991.
20. Mikkelsen EM, Riis AH, Wise LA, et al. Pre-gravid oral contraceptive use and time to pregnancy: a Danish prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1398-405.
21. Wiegatz I, Mittmann K, Dietrich H, et al. Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest. *Fertil Steril.* 2006;85(6):1812-9.
22. Шмидт Ф.Т. Практический опыт тридцатилетнего применения гормональной контрацепции. *Планирование семьи.* 1993;2:1-3 [Shmidt FT. Prakticheskii opyt tridsatiletnego primeneniia gormonal'noi kontratsepsii. *Planirovanie semi.* 1993;2:1-3 (in Russian)].
23. Shulman LP, Westhoff CL. Return to fertility after use of reversible contraception. *Dialogues in Contraception.* 2006;10:1-3.
24. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2008; с. 252-84 [Serov VN, Prilepskaia VN, Ovsiannikova TV. Gynecological endocrinology. Moscow: MEDpress-inform, 2008; p. 252-84 (in Russian)].
25. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners oral contraception study. *BMJ.* 2007;335(7621):651.
26. Vogt C, Schaefer M. Disparities in knowledge and interest about benefits and risks of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16(3):183-93.
27. Ford JH, MacCormac L. Pregnancy and lifestyle study: the long-term use of the contraceptive pill and the risk of age-related miscarriage. *Hum Reprod.* 1995;10(6):1397-402.
28. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(Suppl. 4):S5-22.
29. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003987.
30. Farrow A, Hull MG, Northstone K, et al. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2754-61.
31. Бриггс П, Ковач Г, Гиллбод Дж. Контрацепция от менархе до менопаузы. Под общей редакцией проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2015 [Briggs P, Kovach G, Gillbod Dzh. Contraception from menarche to menopause. Pod obshchei redaktsiei prof. VN Prilepskoii. Moscow: MEDpress-inform, 2015 (in Russian)].
32. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., и др. Контрацепция у женщин репродуктивного возраста. М.: Бином, 2019 [Sukhikh GT, Prilepskaia VN, Mezhevitinova EA, et al. Contraception in women of reproductive age. Moscow: Binom, 2019 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU