

ФГБУ «НМИЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова» Минздрава России

«Практические аспекты digital pathology в диагностике опухолей женской репродуктивной системы»

Д.м.н. Асатурова А.В.

2

Как появилось название «Digital pathology»

«Digital pathology was the correct future term
because digital pathology encompassed so much
more than a virtual slide»



**Virtual
microscopy**



**Digital
pathology**

Dirk Soenkson, Aperio CEO



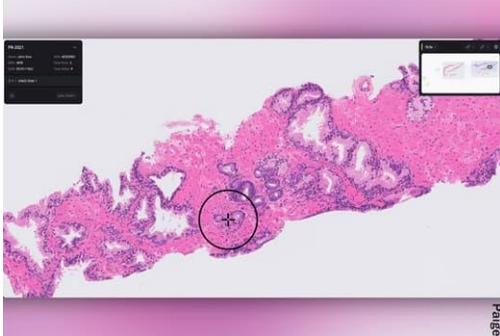
	FDA approved	(1988) Convolutional neural network invented by Yann LeCun	(2016) MUSE microscopy technique invented to enable high resolution imaging without tissue consumption
(1956) intelli term c John M			receives digital le-slide on
1950			
Период			
1968	The U.S. Food and Drug Administration today permitted marketing of the Philips IntelliSite Pathology Solution (PIPS), the first whole slide imaging (WSI) system that allows for review and interpretation of digital surgical pathology slides prepared from biopsied tissue. This is the first time the FDA has permitted the marketing of a WSI system		
1986			
1989	Первая общенациональная телепатологическая программа для замороженных срезов (Норвегия)		
2000	Появилась технология создания изображения всего гистологического препарата (whole slide imaging (WSI))		
2017	Одобрение FDA использования изображения всего гистологического препарата для постановки		

Первый AI-аугментированный продукт в области digital pathology, одобренный FDA

FDA NEWS RELEASE

FDA Authorizes Software that Can Help Identify Prostate Cancer

21 сент. 2021 г.



- Увеличение выявляемости злокачественных поражений на **7.3%** по сравнению с мануальным методом
- Увеличение точности диагностики с **89.5%** до **96.8%**.
- Снижение ложнонегативных случаев на **70%** и ложнопозитивных на **24%**.

News release, FDA, September 21, 2021



Paige

Общества digital pathology



 <p>DPA ASSOCIATION Membership 0-100 \$</p>	 <p>2021 PATHOLOGY VISIONS DIGITAL PATHOLOGY: THE FUTURE IS HERE OCTOBER 17 - 19 MGM GRAND LAS VEGAS, NV #PathVisions21</p>	
 <p>ESDIP EUROPEAN SOCIETY OF DIGITAL AND INTEGRATIVE PATHOLOGY Membership 40-60 €</p>	 <p>17TH EUROPEAN CONGRESS ON DIGITAL PATHOLOGY ESDIP MEETS THE WORLD June 15-18, 2021</p>	 <p>CDpath ICCV 2021 WORKSHOP ON COMPUTATIONAL CHALLENGES IN DIGITAL PATHOLOGY October 11, 2021 Online event</p>
 <p>api PATHOLOGY INFORMATICS Membership 115 \$</p>	 <p>SAVE THE DATE PATHOLOGY INFORMATICS SUMMIT 2022 MAY 9-12 · PITTSBURGH, PA</p>	 <p>API's exclusive workplace-applicable training program for Pathologists, Researchers, and Laboratory Technical Staff Virtual Classroom Series Pathologyinformatics.org/main_vcs.php PRESENTED BY api</p>



СТАНДАРТ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Digital Pathology Training Center Санкт-Петербург

DIGITAL PATHOLOGY TRAINING CENTER



 **Через 30 дней**
25 ноября 10:00 — 27 ноября 18:00
[Добавить в календарь](#)

 **Санкт-Петербург**
Лермонтовский пр-т, 43/1
[Показать на карте](#)

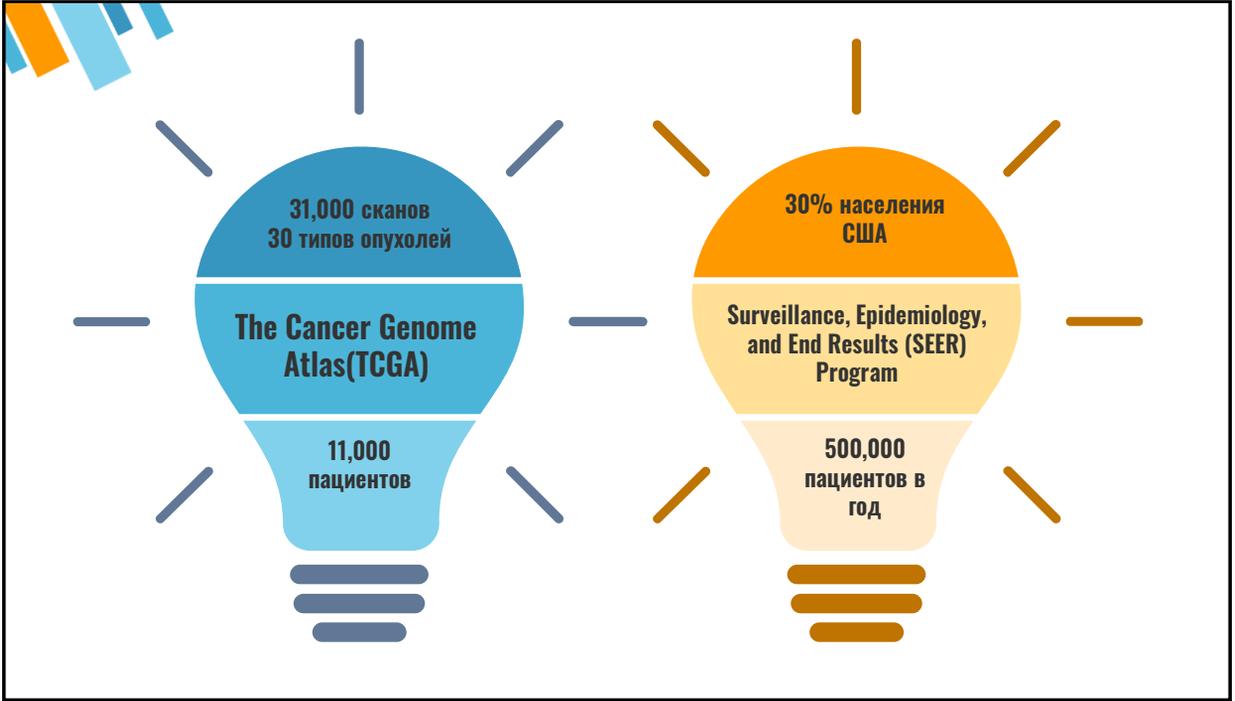
 **Уже есть билет**
[Восстановить](#)

УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНО!

8

Хранилища сканов препаратов





The screenshot displays a digital pathology interface with several key components:

- DPA (Digital Pathology Archive):** A top navigation bar with the "DPA" logo and a search bar. Below it are five main menu items: "My Slides" (Manage your digital slides and folders), "Slide Library" (Search, view, or share from thousands of cases), "My Presentations" (Create and manage your presentations), "High Yield Cases" (Learn and study from high-yield cases), and "High Yield Cases" (Learn and study from high-yield cases to prepare for board examinations, or to teach).
- Pathpresenter:** A section below DPA showing a grid of slide thumbnails for various conditions: "Choriangioma", "Leiomyoma", "Leiomyosarcoma", and "Extramammary Paget's Disease".
- Logos and Partners:** Logos for "e-IPH Institute of Pathology Heidelberg", "CANCER Digital Slide Archive", "University of Michigan Virtual Slide Box" (Developers: Josh Jacques, Digital Archivists: Peter Ouillette and Linda Cialo, Project Manager: Dave McClintock, M.D.), "Iowa Virtual Slidebox" (University of Iowa Health Care, Hospital Saint-Louis), and "Pathology Resident Wiki" (FANDOM).
- Navigation and Search:** A search bar at the top right with the number "10" next to it. A navigation bar at the bottom includes "EXPLORE", "MED STUDENTS", "TRAINEES", and "GET INVOLVED".

Total Number of Slides on Server 451,073	Total Storage Space Used by Slides 167.5TB
--	---

Virtual Pathology Slide Library

---> advanced search
---> search

Search for [ovarian] produced 89 cases

Output has been limited to 50 cases. Please refine your search.

Search result 1

Female 67 years
Left ovarian cyst.

View full details



H&E 33627
Open Slide with WebScope | ImageScope

Search result 2

Female 82 years
Right ovarian mass and omentum. Macro - normal.

View full details



H&E 33626
Open Slide with WebScope | ImageScope



H&E 33625
Open Slide with WebScope | ImageScope

Search result 3

Female 59 years
Bilateral ovarian masses.

View full details



H&E 33614
Open Slide with WebScope | ImageScope



H&E 33613
Open Slide with WebScope | ImageScope

Virtual Pathology at the University of Leeds



Home



Public



Teaching



Research



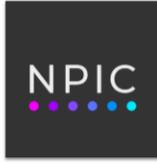
Slides



EQA



Clinical Trials



NPIC

Системы для получения цифровых копий микропрепаратов: внешние сканеры

12



Sakura Vision Tek M6



Leica Aperio



Mikrosan SL5



PreciPoint M8



Objective imaging Glissando

Aperio:

- SVS

Hamamatsu:

- VMS
- VMU

Leica

- SCN
- ***3DHISTECH***
- MRXS

Системы для получения цифровых копий микропрепаратов: встроенные сканеры



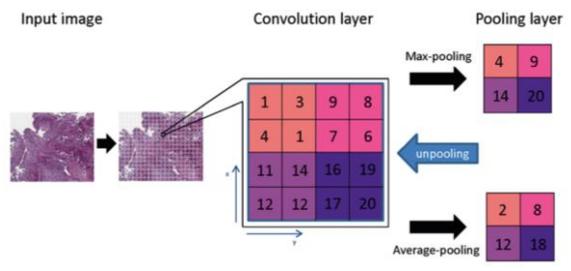
Обработка и анализ изображений с помощью машинного обучения



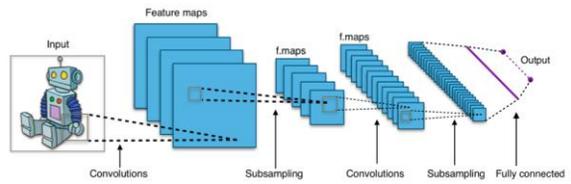
Общие подходы к автоматическому анализу изображений

Свёрточная нейронная сеть (англ. convolutional neural network, CNN) — архитектура искусственных нейронных сетей, нацеленная на эффективное распознавание образов, входит в состав технологий глубокого обучения.

- CNN подразумевает чередование свёрточных слоёв (англ. *convolution layers*) и субдискретизирующих слоёв (англ. *subsampling layers*).
- Структура сети — однонаправленная (без обратных связей), принципиально многослойная.



- Работа CNN – это переход от конкретных особенностей изображения к более абстрактным деталям, и далее к ещё более абстрактным деталям вплоть до выделения понятий высокого уровня.
- CNN самонастраивается и сама вырабатывает необходимую иерархию абстрактных признаков, фильтруя маловажные детали и выделяя важные.
- Признаки, вырабатываемые CNN обычно малопонятны и трудны для интерпретации настолько, что на для улучшения результатов распознавания меняют структуру и архитектуру сети, не пытаясь менять сами признаки.



Laboratory Investigation (2021) 101:412–42
Cancer Management and Research 2020;12:12823–12840

Принципы анализа изображений в digital pathology

1. Анализ срезов, окрашенных гистологическими/цитологическим и красителями

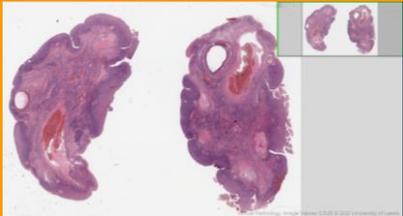
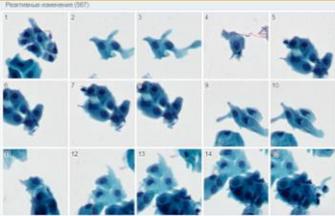
- Выявление ткани опухоли
- Подсчет митозов
- Оценка тканевых и клеточных элементов

2. Цифровая иммуногистохимия

- Анализ срезов, окрашенных гематоксилином и эозином для определения предполагаемого статуса ткани в отношении экспрессии иммуногистохимических маркеров

3. Предикция биологических характеристик ткани/опухоли

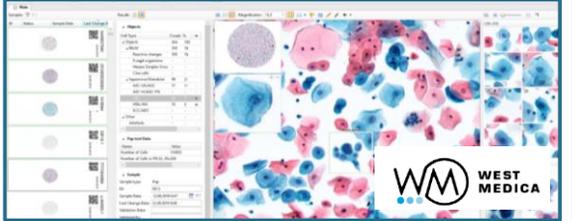
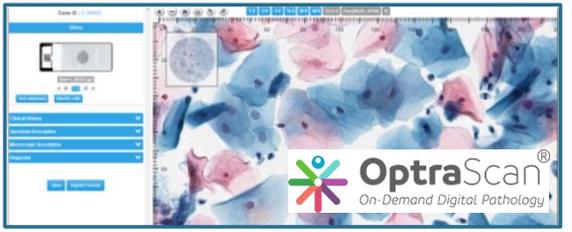
- Анализ срезов, окрашенных гематоксилином и эозином для определения предполагаемого статуса ткани в отношении молекулярно-биологических характеристик



1.

Анализ срезов, окрашенных гистологическими/цитологическими красителями

Цифровая цитопатология



OptraScan[®]
On-Demand Digital Pathology

HOLOGIC[®]

WM WEST MEDICAL

Коммерчески успешные системы анализа цитологических изображений

Airborne Instruments Laboratory, Inc., N. Y., 1950	Cytoanalyzer
Watanabe and Toshiba, 1972	CYBEST
DJ Zahniser, 1979	BioPEPR system
BD Diagnostics (Sparks, MD)	Focal Point Slide Profiler (FDA approval in 2006)
Tripath (1998) formed with three companies Neopath, Neuromedical and Autocyte	Autoprep 300 (FDA approved in 1998)
Hologic, Inc., taken over from Cytoc Corp, Marlborough, MA	ThinPrep— Integrated Imager (T-3000) FDA approval in 2018
Neuromedical Sciences Inc (NSI) Late 1990s	PAPNET Systems
C-DAC along with the RCC, Trivandrum	CerviSCAN
W.N Street, 1990, University of Wisconsin Madison	“Xcyt project”
Roger A. Kemp 2007	LungSign test

ACM Computing Surveys, 2021, Vol. 54, No. 3, Article 52

Цифровая цитопатология 20

B Annotation process

Training sample

Validation sample

Analyzed area:
101.120 × 44.288 pixels (44.5 × 19.5 mm)
Area HSIL, 0.21 mm²
Area LSIL, 0.42 mm²

High grade
Low grade
Normal

Training of DLS using training regions to detect cervical cellular atypia

C Validation analysis

Validation sample

Analysis of samples and visualization of results using color overlays

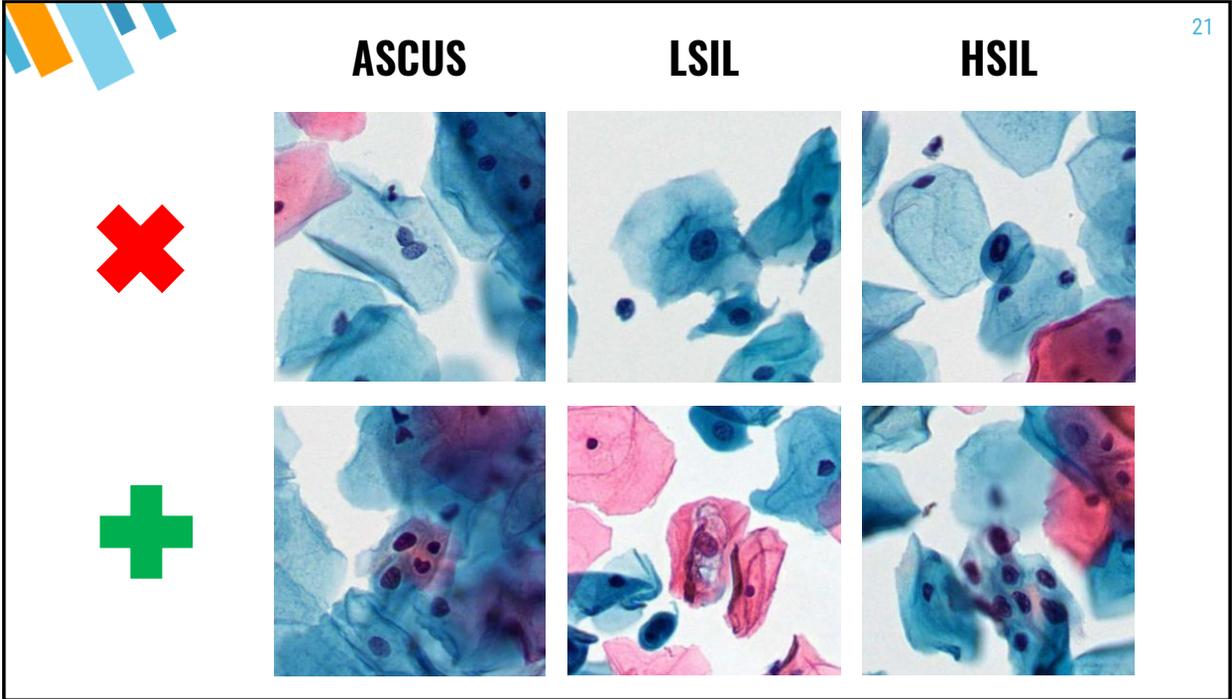
GRUNDIUM OCUS@20 NEW

A Study site location

Study site

B Slide processing

JAMA Network Open. 2021; 4(3):e211740.



Иммуногистохимические маркеры в диагностике опухолей женской репродуктивной системы

23

Suggested immunohistochemical panel for endometrioid and serous uterine tumors.

Эндометрий
 Endometrioid endometrial carcinoma: p53 (wild-type), ER/PR (+), p16 (– or mosaic), PTEN (– in 50%), ARID1A (– in 50%), loss of ER/PR, great Serous endometrial carcinoma: p16 (diffuse +), HMGA2 (diffuse +), β-catenin (–), PTEN (+), ARID1A (–)

Suggested immunohistochemical panel for leiomyomas and leiomyosarcomas.

Миометрий
 Leiomyosarcoma: Ki-67 (higher), p16 (+), p53 (+), ER (+/–), PR (+/–) Leiomyoma: p16 (–), h-caldesmon (+)

Endometrial stromal sarcoma: p16 (+), h-caldesmon (–), CD10 (– or focally +)
 Smooth muscle tumors: SMA (+), desmin (+), h-caldesmon (+), CD10 (– or focally +)

Suggested immunohistochemical panel for metastatic ovarian tumor:

Неэпителиальные опухоли яичника
 1) breast cancer: GCDFP-15(+), vimentin (–), 2) gastric cancer: ER(–), CK7(+), CK20 (+/–), 3) colorectal cancer: strong CK 20(+), CK7 (–), CDX2 (+), β-catenin (+), MUC5AC (–), 4) renal cancer: CD10 (+), CDX2 (+/–), 5) cervical adenocarcinoma: p16 (+), 6) mesothelioma: p16 (+) and 7) pancreatic carcinoma: p16 (+)

Suggested immunohistochemical panel for germ cell, sex cord and stromal tumors:

CD117, D240, SALL4, OCT4, vimentin, CD30, SOX2, glypican-3, AFP.

Suggested immunohistochemical panel for borderline and ovarian tumors.

LGSOC/Borderline serous: CK7 (+), WT1 (+), CA125 (+), p53 (wild type), Ki67 (low proliferation index), p16 (–), ER/PR (+)
 HGSOC: CK7 (+), WT1 (+ 80% cases), CA125 (+), p53 (mutant), Ki67 (high proliferation index), p16 (diffuse +), ER/PR (+), HNF1-β (–), ARID1A (+)
 CCC: CK7 (+), WT1 (+), CA125 (+), p53 (mutant), Ki67 (high proliferation index), p16 (diffuse +), ER/PR (+), HNF1-β (–), ARID1A (+)

Immunohistochemical

Stain	Borderline	Low grade	High grade	CCC
CK7	+	+	+	+
CK20	–	–	–	–
CK17	–	–	–	–
PR	+	+	+	+
CA125	+	+	+	+
CEA	–	–	–	–
HNF-1β	–	–	–	–
β-Catenin	–	–	–	–
MUC2	–	–	–	–
MUC5AC	–	–	–	–
MUC6	–	–	–	–

Эпителиальные опухоли яичника

~ 40 маркеров

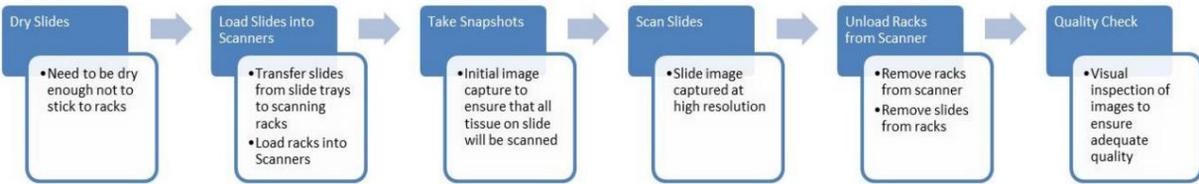
Suggested immunohistochemical panel for CIN and cervical tumors.

Опухоли шейки матки
 HGSIL: Ki-67 (high proliferation index), p16 (+)
 Benign squamous mimics: Ki67 (tends to be confined to basal cell layer), p16 (–)
 CGIN: Ki-67 (high proliferation index), p16 (+), CEA +, Bcl-2 (–)
 Benign glandular mimics: CK7 (+), CK20 (+/–), CDX2 (+/–), p16 (–)
 Endocervical adenocarcinoma: p16 (+), CK7 (+), CK20 (+/–), p16 (+), ER (–/+)
 Endometrial adenocarcinoma (эндометриоз): p16 (– or weak), CK7 (–), p53 (wild type but HG tumors can show mutant staining), vimentin (+), ER (+)
 Endometrial adenocarcinoma (high grade serous): p16 (+), CEA (–), p53 (mutant), vimentin (–), ER (+/–)

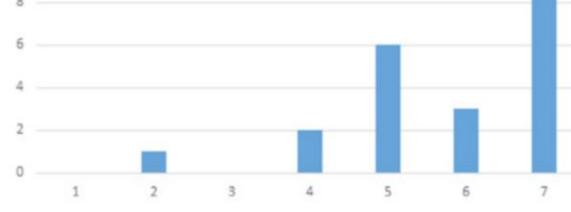
Stain	Pancreatic	Lung
CK7	+	+
CK20	+/-	+
CK17	+	–
PR	+	–
CA125	+/-	–
CEA	+	+
HNF-1β	+	+
β-Catenin	–	–
MUC2	+/-	+/-
MUC5AC	–	–
MUC6	+/-	+

Digital immunohistochemistry в рутинной практике отделения

24



Рекомендуется сканировать на увеличении объектива ×40 препараты, окрашенные Her2, ER, PR, Helicobacter pylori, Ki67, Sv40 Cytomegalovirus (CMV)



24 патолога
 11 областей патоморфологии
 1-15 ИГХ-окрасок
 1480 препаратов
 7-и бальная шкала Ликерта (1 – совершенно не удовлетворен, 7 – полностью удовлетворен)
 Средний балл 6.1 для сканов vs. 6.9 для стеклопрепаратов



Сравнение ручного и автоматического метода оценки коэкспрессии p16/Ki-67 (CINtec)

26

Оценка	Позитивная окраска на двойную метку		AUC	Чувствительность		Специфичность	
	%	p		%(95%ДИ)	p	%(95%ДИ)	p
Biopsy study (популяционное исследование Университета Оклахомы)							
Ручной метод	63,1	Ref.		87,0 (75,6-93,6)	Ref.	40,5 (35,6-45,7)	Ref.
Нейросеть CNN4	57,9	0,06	0,74	87,0 (75,6-93,6)	1,0	45,6 (40,5-50,8)	0,07
Anal screening study (скрининговое исследование Сан-Франциско)							
Ручной метод	71,0	Ref.		92,8 (82,2-96,5)	Ref.	36,1 (30,3-42,4)	Ref.
Нейросеть CNN4	62,9	0,06	0,77	91,3 (80,2-95,4)	1,0	46,1 (40,0-52,6)	<0,01

Biopsy study

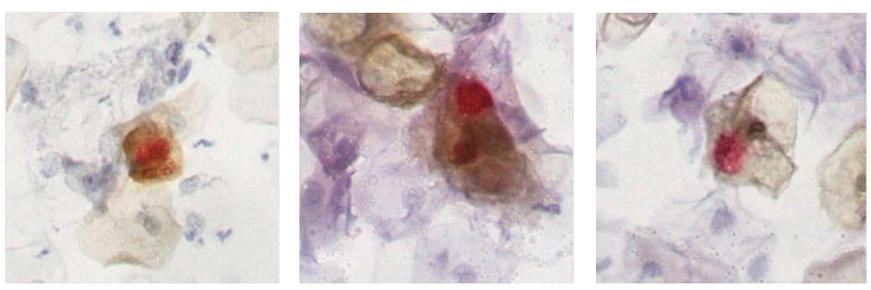
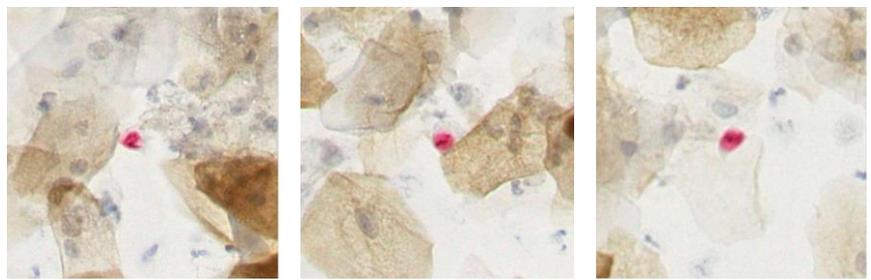
AUC 0,74

Anal screening study

AUC 0,77

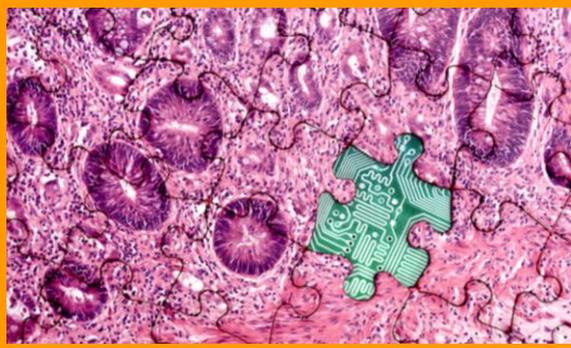
JNCI J Natl Cancer Inst (2021) 113(1)

Коэкспрессия p16/Ki-67 (CINtec)



3.

Предикция биологических характеристик ткани/опухоли



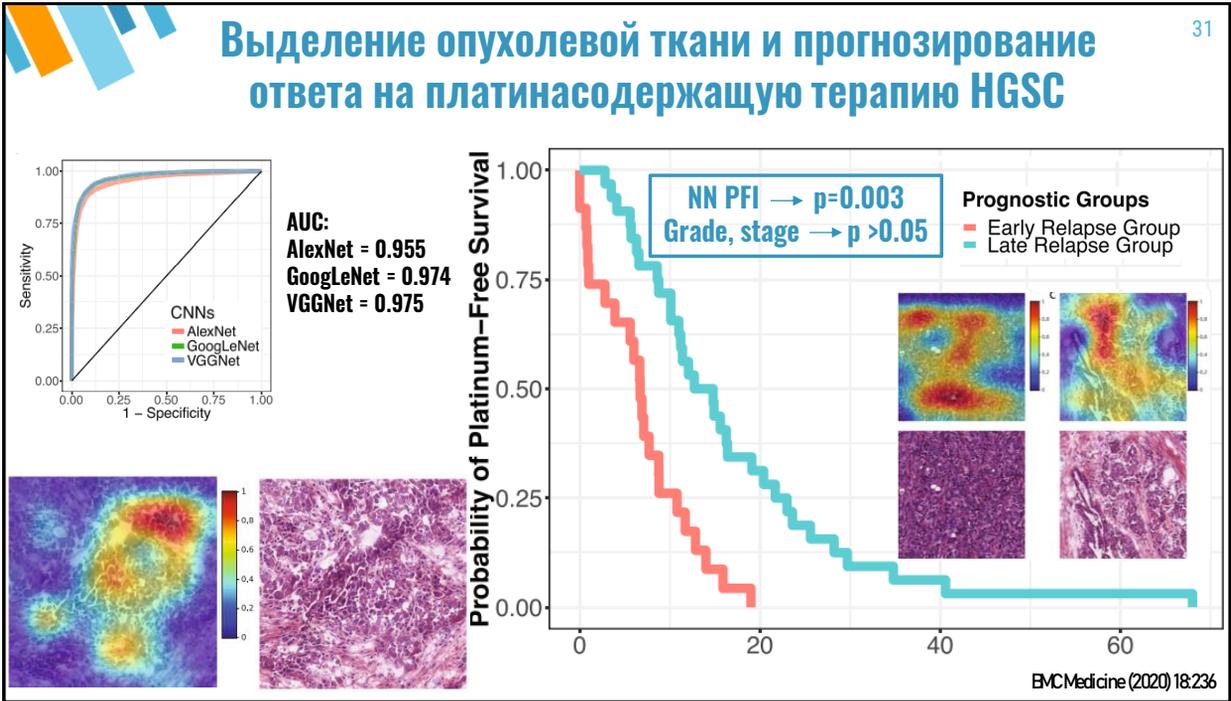
Какие параметры пытается предсказать искусственный интеллект?

Молекулярный
подтип
опухоли

Прогноз
заболевания

Ответ на
лечение

**Серозная карцинома
высокой степени
злокачественности
(HGSC)**



Прогнозирование ответа на платиносодержащую терапию HGSC

Replicate 1						Replicate 2					
Test set slide	Long- DBM area %	Short- DBM area %	Short/Long ratio	Outcome	AI prediction	Test set slide	Long-DBM area %	Short-DBM area %	Short/Long ratio	Outcome	AI prediction
T13	9.4	4.2	0.4	Long	Long	T07	11.2	4.1	0.4	Short	Long
T15	7.0	3.4	0.5	Long	Long	T15	15.8	7.4	0.5	Long	Long
T17	2.3	1.8	0.8	Long	Long	T16	16.2	9.7	0.6	Long	Long
T16	9.3	9.5	1.0	Long	Long	T13	8.1	7.9	1.0	Long	Long
T07	5.4	7.0	1.3	Short	Long	T17	6.5	8.6	1.3	Long	Long
T12	4.1	11.4	2.7	Long	Long	T14	6.2	17.0	2.8	Long	Long
T08	3.6	16.0	4.4	Short	Long	T12	8.0	28.8	3.6	Long	Long
T14	4.2	28.7	6.8	Long	Long	T20	4.5	18.5	4.1	Long	Long
T02	1.1	12.6	11.4	Short	Long	T08	5.6	24.4	4.4	Short	Long
T20	1.2	19.6	16.5	Long	Long	T02	2.4	16.3	6.9	Short	Long
T18	0.9	16.9	18.0	Long	Long	T19	1.2	22.0	18.7	Long	Long
T04	0.6	23.0	35.9	Short	Short	T18	1.5	38.2	25.1	Long	Long
T19	0.3	11.4	36.4	Long	Short	T21	1.9	49.6	25.7	Long	Long
T22	0.3	10.4	37.4	Long	Short	T03	2.2	66.5	30.2	Short	Short
T03	1.2	57.5	49.6	Short	Short	T09	0.2	30.2	124.7	Short	Short
T21	0.2	25.9	104.6	Long	Short	T11	0.5	78.2	146.5	Short	Short
T01	0.4	72.9	166.6	Short	Short	T06	0.4	63.8	181.0	Short	Short
T09	0.1	18.3	198.3	Short	Short	T04	0.3	48.9	186.3	Short	Short
T06	0.1	36.4	347.1	Short	Short	T22	0.2	56.5	278.8	Long	Short
T11	0.1	63.4	537.6	Short	Short	T01	0.2	87.4	374.5	Short	Short
T05	0.0*	56.6	1446.4	Short	Short	T05	0.1	68.8	523.1	Short	Short
T10	0.0*	56.5	8506.6	Short	Short	T10	0.0*	70.0	8150.6	Short	Short

NN PFI → 77%

«Цифровые биомаркеры»

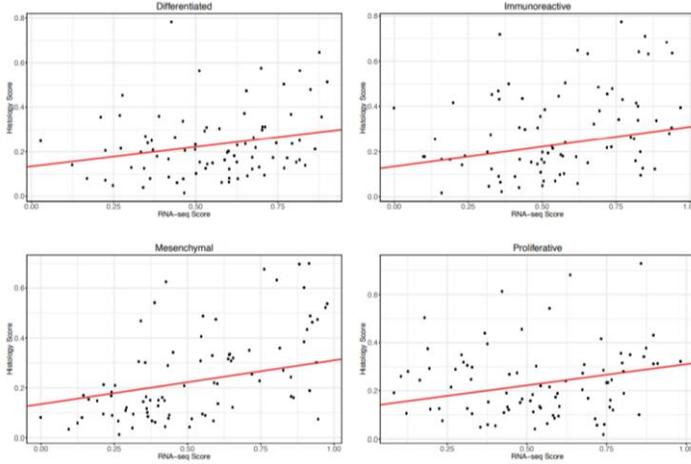
Scientificrep. (2021) 11:19165

Определение молекулярного подтипа HGSC

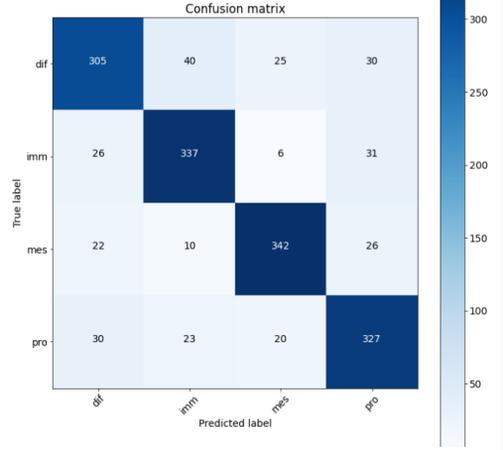
33

Harvard Medical School

Центр Кулакова



Spearman's correlation:
 differentiated = 0.235; immunoreactive = 0.328
 mesenchymal = 0.576; proliferative = 0.111

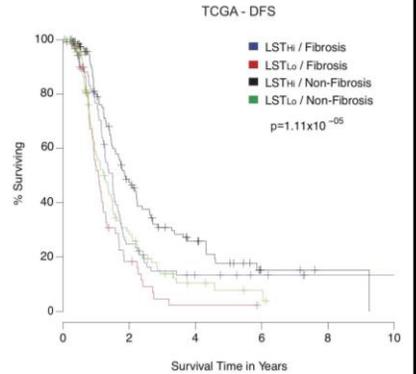
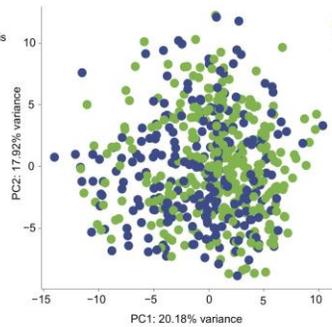
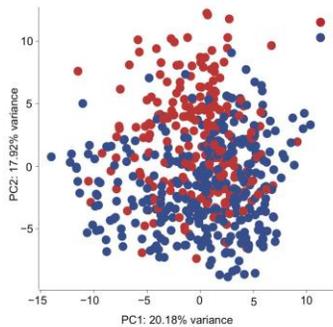


Accuracy:
 differentiated = 76%; immunoreactive = 84%
 mesenchymal = 85%; proliferative = 81%

BMC Medicine (2020) 18:236

Два молекулярных подтипа?

A



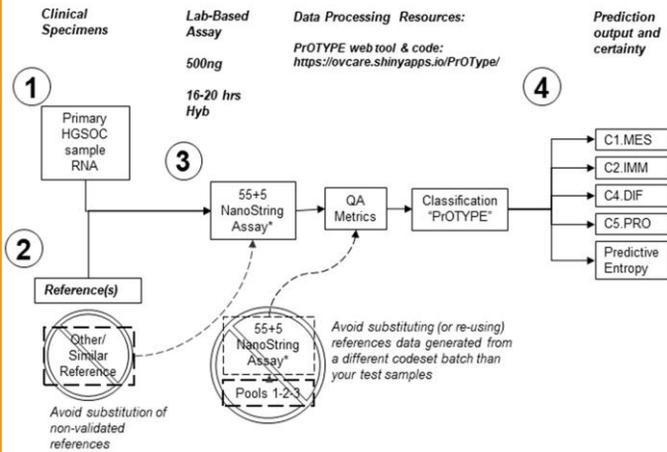
Cancer. Front. Genet. 11:219.

PrOTYPE: внедрение определения молекулярного подтипа HGSC в практику: группа исследователей под руководством Aline Talhouk



35

Implementation:



Clin Cancer Res. 2020 October 15; 26(20): 5411–5423. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0103.

Development and validation of the gene-expression Predictor of high-grade-serous Ovarian carcinoma molecular subTYPE (PrOTYPE)

A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.

Abstract

Purpose: Gene-expression-based molecular subtypes of high-grade serous tubo-ovarian cancer (HGSC), demonstrated across multiple studies, may provide improved stratification for molecularly targeted trials. However, evaluation of clinical utility has been hindered by non-standardized methods which are not applicable in a clinical setting. We sought to generate a clinical-grade minimal gene-set assay for classification of individual tumor specimens into HGSC subtypes and confirm previously reported subtype-associated features.

Experimental Design: Adopting two independent approaches, we derived and internally validated algorithms for subtype prediction using published gene-expression data from 1650 tumors. We applied resulting models to NanoString data on 3829 HGSCs from the Ovarian Tumor Tissue Analysis Consortium. We further developed, confirmed, and validated a reduced, minimal gene-set predictor, with methods suitable for a single patient setting.

Results: Gene-expression data was used to derive the Predictor of high-grade-serous Ovarian carcinoma molecular subTYPE (PrOTYPE) assay. We established a de facto standard as a consensus of two parallel approaches. PrOTYPE subtypes are significantly associated with age, stage, residual disease, tumor infiltrating lymphocytes, and outcome. The locked-down clinical-grade PrOTYPE test includes a model with 55 genes that predicted gene-expression subtype with >95% accuracy that was maintained in all analytical and biological validations.

Conclusions: We validated the PrOTYPE assay following the Institute of Medicine guidelines for the development of omics-based tests. This fully defined and locked-down clinical-grade assay will enable trial design with molecular subtype stratification and allow for objective assessment of the predictive value of HGSC molecular subtypes in precision medicine applications.

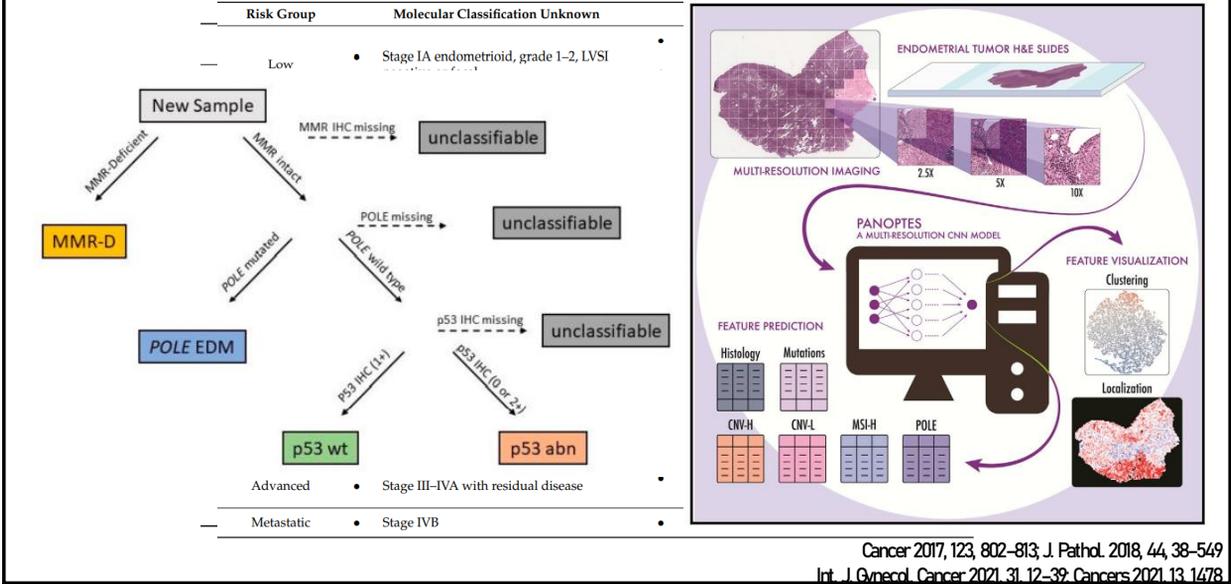
Clin Cancer Res. 2020 October 15; 26(20): 5411–5423

Карциномы эндометрия

36

Определение молекулярных подтипов карцином эндометрия на основании гистологических препаратов

37



R. Hong и соавт. Cell Reports Medicine

	Per-patient AUROC	Per-tile AUROC
Histology	0.969 (0.905-1)	0.870 (0.866-0.874)
CNV-H from endometrioid	0.958 (0.886-1)	0.864 (0.859-0.870)
CNV-H	0.934 (0.851-1)	0.731 (0.728-0.734)
POLE	0.890 (0.821-0.960)	0.691 (0.683-0.700)
CNV-L	0.889 (0.755-1)	0.710 (0.705-0.716)
TP53	0.873 (0.768-0.977)	0.713 (0.709-0.717)
FAT1	0.835 (0.666-1)	0.639 (0.635-0.642)
MSI-high	0.827 (0.705-0.948)	0.638 (0.635-0.641)
ZFH3	0.824 (0.689-0.959)	0.637 (0.634-0.640)
PTEN	0.781 (0.579-0.984)	0.623 (0.620-0.627)
FGFR2	0.755 (0.540-0.970)	0.550 (0.545-0.554)

Молекулярный подтип MSI-high

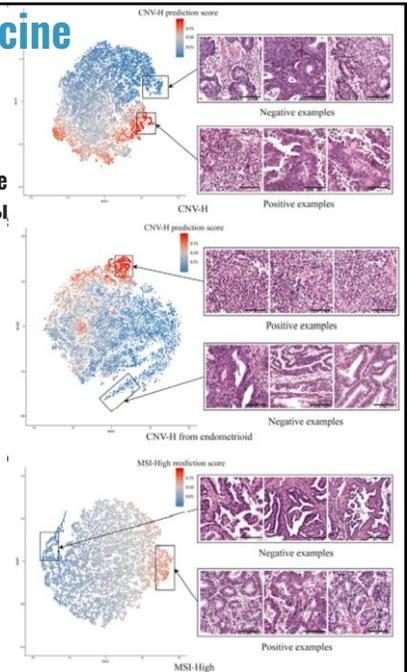
- Высокодифференцированные эндометриодные карциномы
- Формирование железистых структур
- Большое количество лимфоцитов

Молекулярный подтип CNV-H для фрагментов с серозными карциномами:

- Высокий уровень ядерного полиморфизма
- Формирование железистых структур
- Высокая митотическая активность

Молекулярный подтип CNV-H для фрагментов с эндометриодными карциномами:

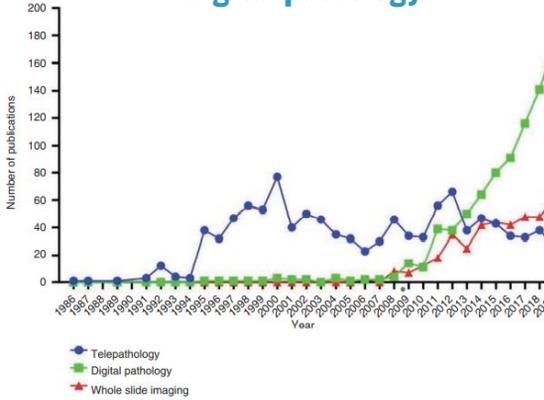
- Сolidный характер роста с формированием железистых структур на отдельных участках



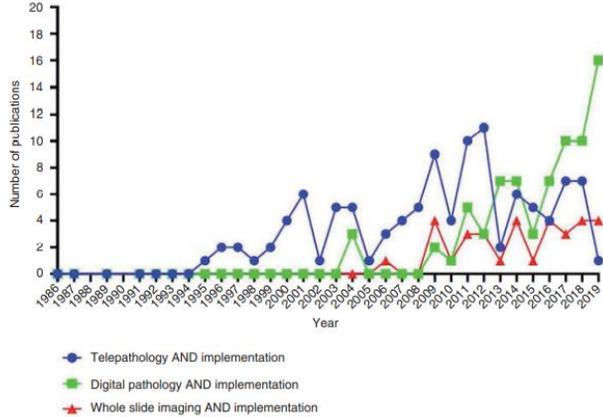
Cell Reports Medicine 2021, 2, 100400

Digital pathology: от теории к практике

Публикации, включающие термин «digital pathology»



Публикации, включающие термины «digital pathology» и «implementation»



Digit Health. 2021;18(7):20552076211020240

Современные вопросы digital pathology

Драйверы:

- Географический фактор
- Улучшение качества
- Эргономичность

Организация

- Размер медицинского учреждения/сети
- Нагрузка на патоморфологов
- Количество патоморфологов
- Количество препаратов

Добавленная стоимость

- Лечение
- Образование
- Научные исследования
- Экономия затрат
- Экономия времени
- Улучшение качества

Технологии

- Сканеры
- Системы обработки изображений
- ЛИСы

Процесс оцифровки

- Дизайн системы
- Интерпретация изображения препарата
- Процесс сканирования
- Требования к хранению/оцифровке
- Рабочие станции
- Удаленный доступ

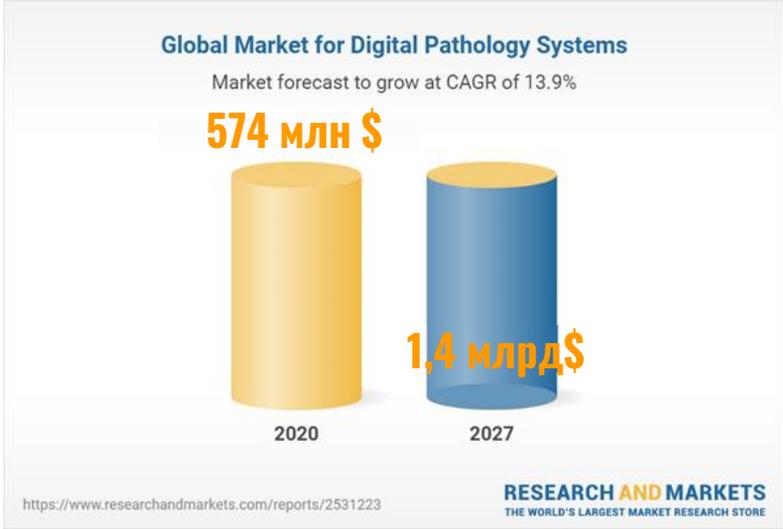
Диагностика с помощью digital pathology

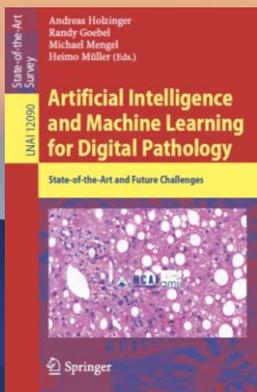
- Пилотные исследования
- Тренировка
- Валидация
- Надзор

Digit Health. 2021;18(7):20552076211020240



Рост рынка в области digital pathology





«Самой главной проблемой в области цифровой патологии является отсутствие эффективного взаимодействия между патологами и специалистами в области искусственного интеллекта, что зачастую приводит к тому, что последние будто создают машину с автопилотом, не умея водить»

R. Goebel в книге «Искусственный интеллект и машинное обучение в цифровой патологии (англ.), 2020

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !



8(926)994-43-14



a.asaturova@gmail.com



Doctor_asaturova

