

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ТРИГЛИЦЕРИД-ГЛЮКОЗНОГО ИНДЕКСА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Аннотация. Цель исследования: диагностическая оценка триглицерид-глюкозного индекса (ТГИ) в качестве сурrogатного маркера инсулинорезистентности (ИР) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и нормальной массой тела (НМТ). **Материалы и методы.** В исследование вошли 203 пациента с подтвержденной НАЖБП, которые по индексу массы тела (ИМТ) распределялись на 3 группы. Исследовали показатели липидного обмена, выраженность фиброза печени, показатель ТГИ. **Результаты исследования.** У пациентов с НАЖБП и НМТ выявлено значимое повышение отношения шансов и относительных рисков развития сахарного диабета, ишемической болезни сердца и прогрессирование фиброзных изменений печени при нарастании показателя ТГИ. Уровень триглицеридов у пациентов с НАЖБП и НМТ был статистически значимо ниже (0,69 [0,65; 0,77] ммоль/л) по сравнению с пациентами с НАЖБП и избыточной массой тела и ожирением. Выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости сахарного диабета 2-го типа в группе пациентов с НАЖБП и НМТ при нарастании ТГИ. **Заключение.** Определение ТГИ у пациентов с НАЖБП и НМТ может способствовать выявлению групп пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и их неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, нормальная масса тела, триглицерид-глюкозный индекс, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EVALUATION OF TRIGLYCERIDE-GLUCOSE INDEX IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND NORMAL BODY WEIGHT

Abstract. The research aim: evaluation of triglyceride-glucose index (TGI) as a surrogate marker of insulin resistance (IR) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and normal body weight (NBW). **Materials and Methods.** Assessment of risk of cardiovascular events in patients with NAFLD and NBW in Volgograd Region". Study included 203 patients with NAFLD, who were divided into 3 groups according to body mass index (BMI). The parameters of lipid metabolism, severity of liver fibrosis, and TGI were studied. **Results.** In patients with NAFLD and NBW, a significant increase in odds ratio and relative risks of developing diabetes mellitus (DM), progression of liver fibrosis with an increase TGI was found. The level of triglycerides in patients with NAFLD and NBW was statistically significantly lower (0.69 [0.65; 0.77] mmol/l), compared with patients with NAFLD and overweight and obesity. A statistically significant increase in incidence of DM was found in group with NAFLD and NBW with increasing TGI. **Conclusion.** The determination of TGI in patients with NAFLD and NBW can help identify patients with increased risk of cardiovascular diseases, DM and poor prognosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, normal body weight, triglyceride-glucose index, insulin resistance, diabetes mellitus type 2, cardiovascular diseases

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится все более серьезной проблемой для общественного здравоохранения и является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени во всем мире. Глобальная распространенность НАЖБП составляет 30 % и продолжает расти, что требует срочных и комплексных стратегий для повышения осведомленности и решения всех аспектов этого заболевания [1]. Патогенетические пути развития НАЖБП тесно связаны с избыточным весом/ожирением, резистентностью к инсулину (ИР), метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа [2]. Однако 10–20 % людей с НАЖБП имеют нормальную массу тела (НМТ) (ИМТ < 25 кг/м² или ИМТ < 23 кг/м² у азиатов), сопровождаемая при этом неблагоприятным печеночным прогнозом и риском развития внепеченочных осложнений.

Отмечено, что НАЖБП у лиц с НМТ является основной причиной криптогенного заболевания печени [3], а худощавые люди с НАЖБП имеют более высокий риск развития нарушений толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии, МС и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с лицами с НМТ без НАЖБП [4]. Пациенты с НМТ и НАЖБП демонстрируют более высокие сывороточные маркеры повреждения печени и уровни С-реактивного белка, а также более выраженную резистентность к инсулину по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы, а повышенный уровень С-реактивного белка и резистентность к инсулину значимо коррелируют с риском прогрессирования НАЖБП / неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [5].

Патофизиологические пути развития НАЖБП у худощавых пациентов продолжают обсуждаться. Показано, что НАЖБП связана с ИР и гиперинсулинемией даже у худощавых людей с нормальной толерантностью к глюкозе [6]. Поэтому раннее выявление ИР у пациентов с НМТ и НАЖБП играет важное клиническое значение. Для оценки чувствительности к инсулину применяются различные методы, валидность, воспроизводимость, простота выполнения, стоимость – эти факторы клиницисты и исследователи должны учитывать при оценке достоинств того или иного метода. В настоящее время широко используется определение надежного и простого в исполнении триглицерид-глюкозного индекса (ТГИ), суррогатного индекса резистентности к инсулину.

При сравнении этого индекса с методом определения ИР в условиях клэмп-теста показано, что он обладает хорошей чувствительностью и специфичностью для обнаружения ИР [7], отмечена прямая корреляция ТГИ с НОМА-ИР при стеатозе печени [8]. Кроме того, повышение ТГИ является независимым фактором риска ССЗ и их прогноза [9, 10], а также может выявлять лиц с риском развития НАЖБП [11]. Определение ТГИ в рутинной клинической практике не представляет сложности, требует минимальных затрат. Результаты мета-анализа 8 когортных исследований с участием 5,7 миллионов добровольцев ≥ 46 лет без ССЗ показали, что возраст, пол и наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа не оказывали существенного влияния на показатель этого индекса [12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Диагностическая оценка ТГИ в качестве суррогатного маркера ИР у пациентов с НАЖБП и НМТ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в рамках выполнения гранта Администрации Волгоградской области «Оценка риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела в Волгоградской области» [13]. В исследование было включено 203 пациента обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с подтвержденной НАЖБП (диагноз был установлен согласно Клиническим рекомендациям «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых», НОГР и РНМОТ, 2022 г). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от значения ИМТ. В первую группу вошло 42 пациента с ИМТ до 25 кг/м² (м/ж = 17/25, средний возраст 56 [46; 64]), во вторую группу было включено 44 пациента с ИМТ от 25,1 до 29,9 кг/м² (м/ж = 23/21, средний возраст 58,5 [42; 63]), третья группа была представлена 117 пациентами, имеющими ожирение I–II ст. (ИМТ от 30 кг/м², м/ж = 40/78, средний возраст 58 [51; 65]). При проведении исследования руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008). Показатели липидного обмена исследовали по показателям уровня общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ).

Степень выраженности фиброза печени оценивали с помощью расчета индекса FIB-4 (Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis) с использованием онлайн-калькулятора.

Показатель ТГИ рассчитывали по формуле $\ln [\text{TГ} \times \text{Гл}] / 2$ с использованием калькулятора (<https://www.mdapp.co/tyg-index-calculator-359/>).

Значимым показателем наличия ИР считали уровень ТГИ $\geq 4,49$ у. е. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).

Все группы переменных проверялись на соответствие закону нормального распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка. При определении у переменных соответствия нормальности распределения данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; при отклонении от нормальности – $Me [IQR]$, где Me – медиана, IQR – интерквартильный размах: 25 перцентиль; 75 перцентиль. При сравнении количественных данных использовался U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) (при распределении, отличном от нормального) и критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis one-way analysis of variance). Для оценки частоты встречаемости признаков применяли критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точный критерий Фишера. Статистически значимым считали различие в показателях групп более 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных с НАЖБП и НМТ уровень ТГИ составил 4,68 [4,43;4,96] у. е., во второй группе – 4,83 [4,68;5,09] у. е. ($p_{1,2} < 0,05$); в группе больных с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ – 4,97 [4,75;5,24] у. е. ($p_{1,3} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$). Частота встречаемости ТГИ $> 4,49$ у. е. в группе пациентов с НМТ составила 62,8 % vs 90,9 %; 94,8 % во 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{1,2} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$).

В нашем исследовании мы оценили отношение шансов и относительные риски развития СД, артериальной гипертензии (АГ), ИБС и прогрессирования фиброза печени в зависимости от возрастания ТГИ (точка отсечения – 4,49 у. е.) в каждой из обследуемых групп.

Установлено, что как в группе пациентов с НАЖБП и НМТ, так и НАЖБП и избыточной массой тела или ожирением не выявлено изменений отношения шансов (OR) и относительного

риска (RR) при нарастании ТГИ в отношении развития АГ, в группе пациентов с НАЖБП и избыточной массой тела – в отношении ИБС. Обращает на себя внимание, что у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела выявлено значимое повышение отношения шансов и относительных рисков развития СД, ИБС и прогрессирование фиброзных изменений в печени по мере нарастания показателя ТГИ.

В группе пациентов с НАЖБП и НМТ отношение шансов OR для СД 2-го типа составил 3,84 ДИ [0,712; 20,54], относительный риск RR – 2,778 ДИ [0,689; 11,05]; OR – 1,105 ДИ [0,144; 8,636], RR-1,05 ДИ [0,377; 2,922] и OR – 1,308 ДИ [0,239; 7,142], RR – 1,072 ДИ [0,664; 1,732] во 2-й и 3-й группах соответственно. Для ИБС эти показатели составили в 1-й группе OR – 1,75 ДИ [0,166; 18,483], относительный риск RR – 1,667 ДИ [0,19; 14,647]; в третьей – OR 2,69 ДИ [0,308; 23,486], RR – 1,64 ДИ [0,259; 10,381].

Индекс фиброза печени FIB-4 в оцениваемых группах статистически значимо не различался, однако частота встречаемости продвинутой стадии фиброза (FIB-4 $> 2,67$) была достоверно выше среди пациентов с НМТ (14,3 % vs 4,5 % vs 5,08 % в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно). Увеличение шансов и относительного риска прогрессирования фиброза печени с увеличением значения ТГИ выявлено только в группе пациентов с НМТ (OR – 2,45 ДИ [0,247; 24,04], RR – 2,22 ДИ [0,273; 18,115]).

Для оценки взаимосвязи ТГИ с оцениваемыми клинико-лабораторными показателями пациенты с НАЖБП и НМТ были разделены на 3 группы по уровню ТГИ по тертилям (Т). Тертиль 1 ($n = 14$), ТГИ – 3,46–4,47 у. е., тертиль 2 ($n = 14$) – 4,47–4,86 у. е., тертиль 3 ($n = 14$) – 4,86–5,3 у. е. Несмотря на то, что уровень ТГ сыворотки крови у пациентов с НАЖБП и НМТ был статистически значимо ниже (0,69 [0,65; 0,77] ммоль/л) по сравнению с пациентами с НАЖБП и избыточной массой тела и ожирением (1,6 [1,23; 2,6] ммоль/л и 2,09 [1,44; 2,96] ммоль/л соответственно), частота встречаемости уровня ТГ выше оптимального ($> 1,7$ ммоль/л) и повышенного ($> 2,25$ ммоль/л) был достаточно высок – 33,3 и 23,8 % соответственно. Отмечено, что при нарастании уровня ТГИ в группе больных с НАЖБП и НМТ увеличивался уровень ТГ (0,69 [0,65; 0,77] в Т1 vs 1,163 [1,05;1,42] ммоль/л в Т2 и 2,59 [2,2; 3,19] ммоль/л в Т3 ($p_{1,2} = 0,007$; $p_{2,3} = 0,018$)). Кроме того, при нарастании ТГИ в этой группе увеличивался уро-

вень общего холестерина 4,25 [3,44; 5,52]; 5,2 [4,5; 6,1] и 6,43 [5,8; 7,0] в Т1, Т2 и Т3 соответственно ($p_{1,3} = 0,0008$). Обращает на себя внимание статистически значимое увеличение частоты встречаемости СД 2-го типа в группе пациентов с НАЖБП и НМТ по мере нарастания ТГИ (14,28; 42,8; 28,57 % в Т1, Т2 и Т3 соответственно ($p_{1,2}$ и $p_{1,3} < 0,05$)).

В нашем исследовании показано, что частота встречаемости ИР, по данным показателя ТГИ, у пациентов с НАЖБП и НМТ была достаточно высока и составляла 62,8 %. Полученные данные имеют важное клиническое значение. ТГИ как суррогатный маркер ИР считается ключевым фактором прогнозирования различных метаболических, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [14].

В нашем исследовании отмечено, что у пациентов с НАЖБП и НМТ выявлено значимое повышение отношения шансов и относительных рисков развития СД 2-го типа, ИБС по мере нарастания показателя ТГИ. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, которые продемонстрировали положительную корреляцию между риском развития ССЗ и ТГИ [15]. Корейское когортное исследование с 12-летним наблюдением показало, что ТГИ считается надежным предиктором развития СД 2-го типа среди населения среднего и пожилого возраста [16]. ТГИ позволяет прогнозировать внутрибольничную летальность у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших первичную ангиографию [17].

В исследовании, включающем 2 190 пациентов общенационального многоцентрового регистра САМІ, отмечено, что ТГИ положительно коррелирует с госпитальной смертностью у этой категории больных, особенно у пациентов с недостаточным весом.

В нашем исследовании показано, что, несмотря на то, что уровень общего ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, индекса атерогенности, ТГ в группе больных НАЖБП и НМТ не выходили за рамки референсных нормальных показателей, при оценке их в зависимости от tertии ТГИ отмечено, что при нарастании его в этой группе уровень общего ХС и ТГ статистически значимо нарастали, что также можно рассматривать как факторы неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у этой категории пациентов.

В исследовании Kwon D. et al. (2019) [18] повышение общего ХС на каждый 1 ммоль/л

от верхнего диапазона ассоциировалось с повышением смертности от ССЗ на 11 % (95 % ДИ, 4–18 %), на 16 % от ИБС (4–31 %) и 19 % для ОИМ (5–36 %).

Крупные популяционные исследования и исследования по вторичной профилактике у пациентов, получавших статины, определяли ТГ (натошак или не натошак) как маркер риска атеросклеротических ССЗ и, несмотря на снижение случаев ССЗ, наблюдаемое при приеме статинов и дополнительной терапии, снижающей уровень ЛПНП, существует значительный остаточный риск повторных событий [19]. Поэтому обращает на себя внимание, во-первых, высокая частота встречаемости гипертриглицеридемии (47,1 %, пациентов с НАЖБП и НМТ имели повышенный уровень ТГ, или выше оптимального). Во-вторых, отмечено, что при нарастании уровня ТГИ в группе больных с НАЖБП и НМТ уровень ТГ статистически значимо нарастал.

В проведенном нами исследовании у пациентов с НАЖБП и НМТ выявлено значимое повышение отношения шансов (OR) и относительных рисков (RR) развития и прогрессирование фиброзных изменений в печени по мере нарастания показателя ТГИ, что может быть связано с тем, что ИР является одним из факторов, определяющих прогрессирование воспалительных и фиброзных изменений в печени [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение в рутинной клинической практике триглицерид-глюкозного индекса инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела имеет важное диагностическое значение. Определение ТГИ у пациентов с НАЖБП и НМТ может способствовать выявлению групп пациентов с повышенным риском развития ССЗ, СД 2-го типа и их неблагоприятного прогноза, определить группу пациентов с прогрессирующими воспалительными и фиброзными изменениями в печени, нуждающихся в инициации лекарственной терапии на фоне модификации образа жизни, с последующей профилактикой и коррекцией ИР среди пациентов с НАЖБП и НМТ молодых и средних возрастных групп.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Евстифеева С. Е. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциа

- ции с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356.
- Caturano A., Acierno C., Nevola R. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Pathogenesis to Clinical Impact. *Processes*. 2021;9(1):135. doi: org/10.3390/pr9010135.
 - Vos B., Moreno C., Nagy N. et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastro enterol Belgica*. 2011;74(3):389–394.
 - Golabi P., Paik J., Fukui N. et al. Patients with lean nonalcoholic fatty liver disease are metabolically abnormal and have a higher risk for mortality. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):65–72. doi: 10.2337/cd18-0026.
 - Muriel P., Cardoso-Lezama I., Vargas-Pozada E. E. et al. Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development in normal-weight individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023;35(5):521–529. doi: 10.1097/MEG.0000000000002530.
 - Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A. M. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107(5):450–455. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00271-5.
 - Unger G., Benozzi S. F., Perruzza F. et al. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(10):533–540. doi: 10.1016/j.endonu.2014.06.009.
 - Vasques A. C., Novaes F. S., de Oliveira M. S. et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(3):e98–e100. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.030.
 - Park K., Ahn C. W., Lee S. B. et al. Elevated TyG index predicts progression of coronary artery calcification. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1569–1573. doi: 10.2337/dc18-1920.
 - Wang J., Huang X., Fu C. et al. Association between triglyceride glucose index, coronary artery calcification and multi vessel coronary disease in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):187. doi: 10.1186/s12933-022-01615-4.
 - Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R. et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1209–1222. doi: 10.1111/apt.12963
 - Ding X., Wang X., Wu J. et al. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:76. doi: org/10.1186/s12933-021-01268-9
 - Туркина С. В. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных. № 2023 621531, 17.05.2023 г.
 - Xu W., Zhao H., Gao L. et al. Association of long-term triglyceride-glucose index level and change with the risk of cardiometabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1148203. doi: 10.3389/fendo.2023.1148203.
 - Sánchez-Íñigo L., Navarro-González D., Fernández-Montero A. et al. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(2):189–197. doi: 10.1111/eci.12583.
 - Park B., Lee H. S., Lee Y. J. Triglyceride glucose (TyG) index as a predictor of incident type 2 diabetes among nonobese adults: a 12-year longitudinal study of the Korean Genome and Epidemiology Study cohort. *Transl Res*. 2021;228: 42–51. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.003.
 - Fu R., Zhao Y. Y., Cui K. Y. et al. Triglyceride glucose index predicts in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary angiography. *J Geriatr Cardiol*. 2023;20(3):185–194. doi: 10.26599/1671-5411.2023.03.001.
 - Kwon D., Yi J. J., Ohrr H. et al. Total cholesterol and mortality from ischemic heart disease and overall cardiovascular disease in Korean adults. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(36):e17013. doi: 10.1097/MD.00000000000017013.
 - Farnier M., Zeller M., Masson D. et al. Triglyceride sandrisko fathero sclerotic cardio vascular disease: An update. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114 (2):132–139. doi: 10.1016/j.acvd.2020.11.006
 - Armandi A., Rosso C., G. Caviglia P. et al. Insulin resistance across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolites*. 2021;11(3):155. doi: 10.3390/metabo11030155.

Информация об авторах

Светлана Владимировна Туркина – доктор медицинских наук, профессор, turkina.vlg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Михаил Евгеньевич Стаценко – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой, mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Ирина Андреевна Тыщенко – кандидат медицинских наук, доцент, tishenco-card@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3046-7264>

Марина Николаевна Титаренко – кандидат медицинских наук, доцент, manina26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3749-6076>

Марина Александровна Косивцова – кандидат медицинских наук, доцент, marinalekandrovna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4718-5028>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 10.04.2024; одобрена после рецензирования 14.06.2024; принята к публикации 20.06.2024.

Information about the authors

Svetlana V. Turkina – Doctor of Medical Sciences, Professor, *turkina.vlg@gmail.com*,
<https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Mikhail E. Statsenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head the Department,
mestatsenko@rambler.ru, ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Irina A. Tyshchenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, *tishenco-card@rambler.ru*,
<https://orcid.org/0000-0002-3046-7264>

Marina N. Titarenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, *marina26@mail.ru*,
<https://orcid.org/0000-0002-3749-6076>

Marina A. Kosivtsova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, *marinalekandrovna@yandex.ru*,
<https://orcid.org/0000-0002-4718-5028>

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted 10.04.2024; approved after reviewing 14.06.2024; accepted for publication 20.06.2024.