

УДК 616.155.1-007.1

DOI 10.24412/2312-2935-2022-3-76-86

## ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ КРАСНОЙ КРОВИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ОСТЕОАРТИТОМ

*М.А. Базарова, Н.И. Жернакова*

*ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород*

**Введение.** Множество исследований показывает убедительную связь метаболического синдрома (МС) и остеоартрита (ОА). МС усугубляет и подкрепляет системное воспаление, приводящее в свою очередь к прогрессированию ОА. Это снижает физическую активность и ухудшает качество жизни пожилых пациентов. Системе красной крови принадлежит важная роль при оценке патологических сдвигов в организме. Изменения при МС носят системный характер, поэтому возможно исследовать красную кровь как объект, выражающий нарушения обмена веществ во всех органах и тканях. Пока изменения системы красной крови в составе метаболических расстройств изучены недостаточно, мы можем говорить о неполной и не всегда адекватной коррекции сдвигов метаболизма. Необходимы новые подходы и инновационные программы в диагностике и профилактике МС и ОА.

**Целью нашего исследования** было изучить функциональную активность и механизмы регенерации красной крови, для получения новых данных, характеризующих когорту лиц пожилого возраста с МС и ОА.

**Методы.** В эксперименте использовалась оценка гематологических показателей и параметров эритроцитарного баланса. В исследовании приняли участие 80 человек. 40 пожилых пациентов с МС и ОА: 22 мужчины (62,5±4,44 лет) и 18 женщин (66,33±8,07 лет). Контрольную группу составили 40 пожилых людей: 23 мужчины (60,96±1,74 года) и 17 женщин (60,53±2,0 года).

**Результаты.** Суточная продукция эритроцитов в группе женщин с МС и ОА была достоверно снижена на 30% по сравнению с контрольной группой. У пожилых пациентов с МС и ОА, как у мужчин, так и женщин, появляются незрелые ретикулоциты, что свидетельствует об усиленной регенерации системы красной крови в условиях тканевой гипоксии на фоне гипергликемии. У женщин с МС и ОА средний объем эритроцитов (МСV) достоверно увеличен по сравнению с контрольной группой как компенсаторно-адаптационный ответ на повышенную потребность в гемоглобине.

**Заключение.** МС важен как с медицинской, так и социальной точки зрения, и в сочетании с ОА неминуемо способствует снижению качества и продолжительности жизни пожилых пациентов. Выявленные в ходе исследования закономерности изменения красной крови у пожилых пациентов с полиморбидностью, обусловленной наличием МС и ОА, дают предпосылки к последующим исследованиям в данном вопросе и могут привести к совершенно новым возможностям для терапевтического вмешательства.

**Ключевые слова:** пожилой пациент, метаболический синдром, остеоартрит, полиморбидность, система красной крови, эритроциты.

## ALTERATIONS OF THE RED BLOOD SYSTEM IN ELDERLY PEOPLE WITH METABOLIC SYNDROME AND OSTEOARTHRITIS

*M.A. Bazarova, N.I. Zhernakova*

*Belgorod State National Research University, Belgorod*

**Introduction.** Numerous studies show a strong link between metabolic syndrome (MetS) and osteoarthritis (OA). MetS aggravates and reinforces systemic inflammation, which in turn leads to the progression of OA. This reduces physical activity and worsens the quality of life of elderly patients. The red blood system plays an important role in assessing pathological changes in the body. MetS is a systemic disorder. For this reason, it is possible to study red blood as an object expressing metabolic disorders in all organs and tissues. While these alterations of the red blood system as part of metabolic disorders have not been studied enough, we can talk about incomplete and not always adequate correction of metabolic shifts. New approaches and innovative programs in diagnostics and prevention are needed.

**Objective.** The aim of our research was to study the functional activity and mechanisms of red blood regeneration in elderly to obtain new data characterizing the cohort of elderly patients with MetS and OA.

**Methods.** The assessment of hematological parameters and parameters of erythrocyte balance was used. 80 people participated in the study. 40 elderly patients with MetS OA: 22 men (62,5±4,44 age) and 18 women (66,33±8,07 age). The control group consisted of 40 elderly people: 23 men (60,96±1,74 age) and 17 women (60,53±2,0 age).

**Results.** The daily production of red blood cells in the group of women with MetS and OA was significantly reduced by 30% compared to the control group. In elderly patients with MetS and OA (both men and women), immature reticulocytes appear, which indicates increased regeneration of the red blood system in conditions of tissue hypoxia against the background of hyperglycemia. In women with MetS and OA, mean corpuscular volume (MCV) was significantly increased compared to the control group as a compensatory and adaptive response to an increased need for hemoglobin.

**Conclusion.** MetS is important both from a medical and social point of view. MetS in combination with OA inevitably contributes to a decrease in the quality and life expectancy of elderly patients. In the course of the study, the peculiarities alterations of the red blood system in elderly patients with MetS and OA were revealed. This data provides the basis for further research in this matter and may lead to new opportunities for therapeutic intervention.

**Keywords:** elderly patient, metabolic syndrome, osteoarthritis, polymorbidity, red blood system, red blood cells

**Введение.** Инсулинорезистентность по современным представлениям, рассматривается предиктором полиморбидности [1]. Таким образом, инсулинорезистентность в составе метаболического синдрома (МС), лежит в основе повышенного риска развития различных заболеваний, в том числе наиболее распространённых и социально значимых среди лиц пожилого возраста: сердечно-сосудистых-заболеваний и СД 2 типа. Кроме того, МС при коморбидной патологии в

отсутствии адекватных мер способствует присоединению и остеоартрита (ОА) [2]. Имеются множественные данные о связи ОА и МС. Избыточная жировая ткань у пациентов с МС усугубляет и подкрепляет системное воспаление, приводящее в свою очередь к прогрессированию ОА [3-5]. Десятилетнее австралийское исследование Pan F. с соавт (2020), среди почти тысячи пациентов с ОА коленных суставов, средний возраст которых составил 63 года, доказал, что МС выступает в качестве предсказателя траектории боли [6]. Все это снижает физическую активность и ухудшает качество жизни пожилых пациентов. В настоящее время, СД является одной из основных проблем старших возрастных групп, а по прогнозам к 2045 году, ожидается около 250 млн больных человек старше 65 лет [7]. Проблема начинает набирать масштабы пандемии, и в связи с этим отмечается необходимость новых подходов и инновационных программ в диагностике, лечении и профилактике [8]. Системе красной крови принадлежит важная роль при оценке патологических сдвигов в организме [9]. Поскольку изменения при МС носят системный характер, возможно исследовать красную кровь как объект, выражающий нарушения обмена веществ во всех органах и тканях. И пока изменения системы красной крови в составе метаболических расстройств изучены недостаточно, мы можем говорить о неполной и не всегда адекватной коррекции сдвигов метаболизма.

**Целью** нашего исследования было изучить функциональную активность и механизмы регенерации красной крови, для получения новых данных, характеризующих когорту лиц пожилого возраста с МС и ОА.

**Материалы и методы исследования.** Дизайн исследования включал в себя 2 части: клиническую и экспериментальную, которые проводились на базе ОГБУЗ «Губкинская ЦРБ». В исследовании приняли участие 80 человек. Исследования были выполнены с соблюдением Хельсинкской декларации, с получением информированного согласия всех 80 человек в соответствии с рекомендациями Декларации по этическим принципам медицинских исследований. Забор крови из вены проводился специализированным персоналом в вакуумные пробирки UNIVAC: Univac-K2ЭДТА 4 мл.

Клиническая часть исследования включала в себя 2 группы пациентов: основную и контрольную. 40 человек составивших контрольную группу, были отобраны в ходе прохождения ежегодных периодических медицинских осмотров и были отнесены ко II группе здоровья: не имели установленные хронические неинфекционные заболевания, но имели факторы риска развития таких заболеваний. Из них 23 мужчины со средним возрастом

60,96±1,74 лет и 17 женщин – 60,53±2,0 лет. В основную группу вошли 40 человек, у которых в ходе обследования были обнаружены МС и ОА. Из них 22 мужчины, средний возраст которых составил 62,5±4,44 лет и 18 женщин – 66,33±8,07 лет.

Критерии диагностики МС. Мы использовали унифицированные критерии диагностики MetC: IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS и IASO от 2009 года. Выбор связан с отсутствием убедительных данных о преимуществах тех или иных критериев, а также доказательств, что определение окружности талии, как показателя висцерального ожирения, предоставляет дополнительную клинически значимую информацию при диагностике МС. Окружность талии часто не коррелирует с уровнями глюкозы крови натощак, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), артериальной гипертензией [10]. Используемые нами критерии, в большей степени, опираются на лабораторные показатели, а висцеральное ожирение, не выступает ведущим критерием в постановке диагноза.

Критерии диагностики ОА. В соответствии с клиническими рекомендациями, при сборе анамнеза обращали внимание на время возникновения боли (преимущественно конец дня и/или первая половина ночи), характерное усиление боли после нагрузки, при осмотре явления крепитации при движении в суставе, деформации из-за костных разрастаний, узелки Бушара и Гебердена. Наличие рентгенологически подтвержденного ОА. Проводилась дифференциальная диагностика ОА с реактивным и ревматоидным артритом.

Критерии исключения: онкологические и инфекционные заболевания, анемии любого генеза.

В экспериментальной части нами использовались оценка гематологических и эритрокинетических параметров. Гематологические параметры определялись на автоматическом анализаторе Sysmex XN1000. Методика определения эритрокинетических параметров, на основании уравнения эритроцитарного баланса, была разработана Е.Н. Мосягиной (1962) и усовершенствована А.В. Илюхиным (1982). Использовалась технология окраски мазков, с последующим подсчетом ретикулоцитов и делением их на стадии созревания. Подсчёт проводился с использованием светового микроскопа в поле зрения иммерсионного объектива (ув. х 100) на 1000 эритроцитов в свежих пробах крови и инкубированных в течении 4 ч. На основе данных подсчета была составлена формула Гельмейера, согласно которой молодые формы системы эритрона классифицировались на IV стадии по степени их зрелости. Используя полученные данные, был проведен расчет параметров эритроцитарного баланса: суточная продукция эритроцитов, период

полувыведения ретикулоцитов из костного мозга, обусловленный их созреванием, период полувыведения эритроцитов из кровотока, обусловленные их разрушением.

Статистическая обработка экспериментальных данных была выполнена с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2016 и программы обработки статистических данных PSPP. Все полученные параметры подчинялись нормальному закону распределения при проверке по модифицированному критерию Шапиро-Уилка. Результаты были представлены в виде средних с со стандартным отклонением и сравнением средних значений в двух исследуемых группах по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Данные гериатрического гематологического профиля представлены в таблице 1. Анализ данных установил статистически достоверное увеличение среднего объема эритроцитов (MCV) в группе женщин с МС и ОА по сравнению с женщинами контрольной группы ( $t=0,42$ ;  $p=0,029$ ). Для всех остальных параметров по группам сравнения  $p>0,05$ .

**Таблица 1**

Сравнение гематологических параметров в контрольной группе и группе с МС и ОА

Пол	Группа	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	MCV, фл (средний объем эритроцита)	MCH, пг (среднее содержание гемоглобина в эритроците)	MCHC, г/л (средняя концентрация гемоглобина в эритроците)
Муж.	Контроль	5,05±0,50	150,22±11,86	90,99±5,07	29,73±1,96	327,00±14,87
	МС и ОА	4,85±0,64	144,36±14,98	91,01±4,49	29,91±1,63	328,05±9,70
Жен.	Контроль	4,83±0,54	134,59±11,69	88,69±6,22	28,59±1,62	320,29±15,67
	МС и ОА	4,63±0,42	136,17±2,18	89,38±3,16*	29,41±1,12	329,28±12,40

\* достоверные различия между значениями при  $p<0,05$  по t-критерию Стьюдента.

Полученные в результате расчета параметры эритроцитарного баланса у лиц пожилого возраста представлены в таблице 2. Установлено статистически значимое снижение величины суточной продукции эритроцитов у женщин с МС и ОА на 30% в сравнении с женщинами из группы контроля ( $t=-2,61$ ;  $p=0,044$ ). Для всех остальных параметров по группам сравнения  $p>0,05$ .

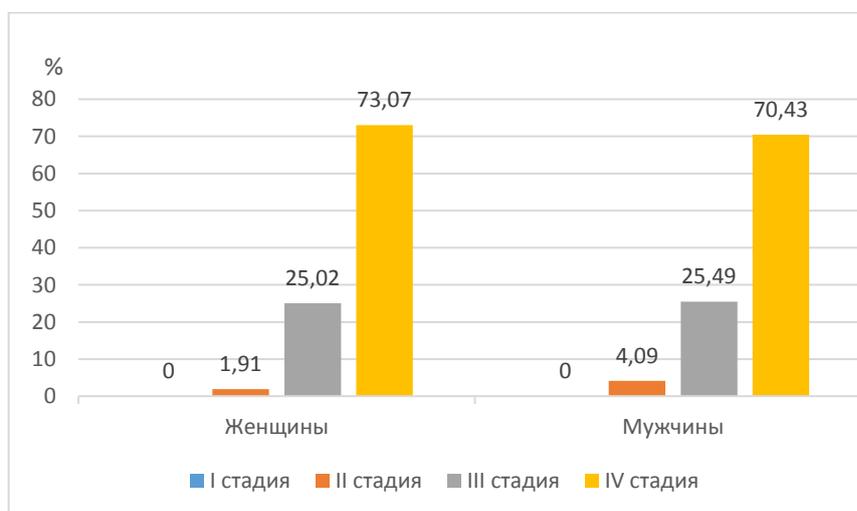
**Таблица 2**

Сравнение эритрокинетических параметров в контрольной группе и группе с МС и ОА

Пол	Группа	Ret, ‰ (количество ретикулоцитов на 1000 эритроцитов)	$T_{1/2p}$ , ч. (период полувыведения ретикулоцитов)	$T_{1/2эр}$ , сут. (период полувыведения эритроцитов)	$R_{эр/сут}$ , тыс./мкл•сут (величина суточной продукции эритроцитов)
Муж.	Контроль	7,93±2,45	5,62±1,67	31,57±10,57	125,59±51,39
	МС и ОА	7,65±2,76	5,99±1,50	36,40±15,56	109,19±48,05
Жен.	Контроль	6,73±2,17	5,05±1,72	33,59±12,58	114,38±48,76
	МС и ОА	7,07±2,31	7,04±2,52	44,76±18,53	80,33±23,44*

\* достоверные различия между значениями при  $p < 0,05$  по  $t$ -критерию Стьюдента.

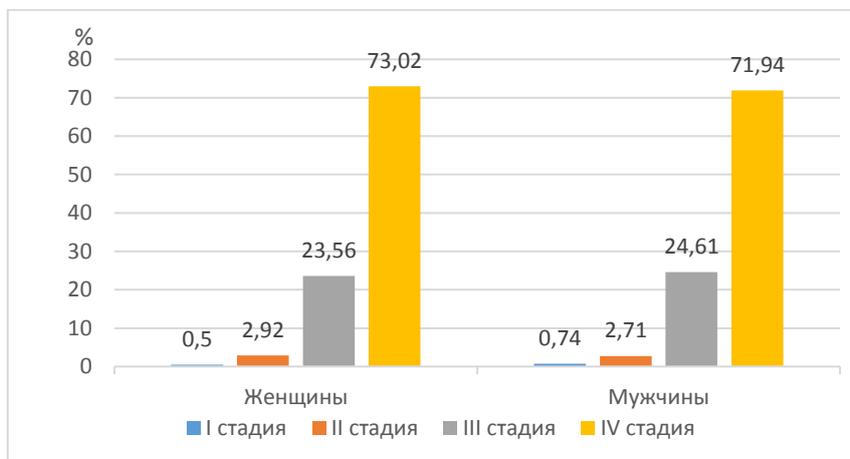
Общее количество ретикулоцитов в обеих группах соответствует нормальным значениям 2-12 ‰. Распределение ретикулоцитов по стадиям зрелости у лиц пожилого возраста при физиологическом старении представлено на рис. 1 (в % от общего количества ретикулоцитов).



**Рисунок 1.** Распределение ретикулоцитов по стадиям зрелости у лиц пожилого возраста при физиологическом старении (в % от общего количества ретикулоцитов)

Мы наблюдаем отсутствие ретикулоцитов I стадии с максимальным числом ретикулоцитов IV стадии. Это говорит об эффективном эритропоэзе в условиях физиологической регенерации, когда молодые эритроидные предшественники локализуются в красном костном мозге [11].

Анализ данных в группе с МС и ОА показывает появление ретикулоцитов I стадии созревания как в группе у мужчин, так и женщин (рис. 2).



**Рисунок 2.** Распределение ретикулоцитов по стадиям зрелости у пожилых пациентов с МС и ОА (в % от общего количества ретикулоцитов)

Таким образом, в условиях физиологического старения наблюдается эффективный эритропоэз. В группе с МС и ОА у женщин пожилого возраста наблюдается выраженное уменьшение суточной костномозговой продукции эритроцитов. Это может быть проявлением адаптационного процесса, направленного на устранение тканевой гипоксии из-за гипергликемии или следствием медикаментозной терапии. В ответ на это организм отвечает компенсаторно-приспособительными реакциями, направленными на поддержание кислородного гомеостаза в виде увеличения среднего объема эритроцитов и появлением в кровотоке незрелых форм эритроидных предшественников. При отсутствии статистической значимости в группе мужчин, тем не менее, отмечается общая тенденция в сравнении с женщинами.

#### **Выводы:**

1. В контрольной группе лиц пожилого возраста, в условиях физиологического старения красной крови, параметры эритроцитарного баланса по половому признаку не имеют существенных отличий. Продукция эритроцитов в сутки у женщин составляет  $114,38 \pm 48,76$  тыс./мкл•сут, у мужчин –  $125,59 \pm 51,39$  тыс./мкл•сут.

2. Суточная продукция эритроцитов у женщин в группе с МС и ОА достоверно снижена на 30% и составляет  $80,33 \pm 23,44$  тыс./мкл•сут против  $114,38 \pm 48,76$  тыс./мкл•сут контрольной группы.

3. Количество ретикулоцитов соответствует нормальным значениям и не имеет отличий по полу в обеих группах сравнения. Однако, у пожилых пациентов с МС и ОА появляются незрелые ретикулоциты.

4. В группе женщин с МС и ОА достоверно увеличен средний объем эритроцитов (MCV) по сравнению с контрольной группой.

**Заключение.** МС важен как с медицинской, так и социальной точки зрения, и в сочетании с ОА неминуемо способствует снижению качества и продолжительности жизни пожилых пациентов. Выявленные в ходе исследования закономерности изменения красной крови у пожилых пациентов с полиморбидностью, обусловленной наличием МС и ОА, дают предпосылки к последующим исследованиям в данном вопросе и могут привести к совершенно новым возможностям для терапевтического вмешательства.

### Список литературы

1. Голивец Т. П., Ликризон С. В., Дубоносова Д. Г. Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 2022;45(1) 5-19 doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19

2. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66 doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66

3. Васильева Л.В., Лахин Д.И. Влияние метаболического синдрома на клиническую картину остеоартроза. Медицинские новости Северного Кавказа. 2017;12(1):8-10 doi: 10.14300/mnnc.2017.12002

4. Васильева Л.В., Лахин Д.И. Особенности клинической картины остеоартроза у пациентов с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2017;89(5):65-68 doi: 10.17116/terarkh201789565-68

5. Финагеев С.А., Королик О.Д., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В. Уровни циркулирующего висфатина/Nampt у пациентов с остеоартрозом и коморбидными заболеваниями. Профилактическая медицина. 2021;24(8):44-48 doi: 10.17116/profmed20212408144

6. Pan F, Tian J, Cicuttini F, Jones G. Metabolic syndrome and trajectory of knee pain in older adults. Osteoarthritis Cartilage. 2020;28(1):45-52 doi: 10.1016/j.joca.2019.05.030

7. Эль Зейн В.А., Мохорт Т.В. Особенности лечения сахарного диабета 2-го типа у пожилых. Международный эндокринологический журнал. 2019;15(6):488-500 doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185412

8. Haddad D, Madhoun AA, Nizam R, Al-Mulla F. Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020, 9761539 doi: 10.1155/2020/9761539
9. Dygai AM, Zhdanov VV. *Theory of Hematopoiesis Control*. Switzerland: Springer International Publishing, 2014:95.
10. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1647-1652 doi: 10.2337/dc07-9921
11. Banfi G, Fabbro MD. Behaviour of reticulocyte counts and immature reticulocyte fraction during a competitive season in elite athletes of four different sports. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2017;29(2):127-131 doi: 10.1111/j.1751-553X.2006.00847.x

#### References

1. Golivets T.P., Likrizon S.V., Dubonosova D.G. Insulinorezistentnost' kak prediktor polimorbidnosti. *Patogeneticheskaya terapiya (obzor literatury) [Insulin resistance as a predictor of polymorbidity. Pathogenetic therapy (review)]*. Aktual'nye problemy mediciny [Challenges in Modern Medicine]. 2022;45(1):5-19 (In Russian) doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19
2. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. *Algoritmy diagnostiki i lecheniya [Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment]*. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2019;18(1):5-66 (In Russian) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
3. Vasilyeva L.V., Lakhin D.I. Vliyanie metabolicheskogo sindroma na klinicheskuyu kartinu osteoartroza [Influence of metabic syndrome on the clinical picture of ostarthritis]. *Medicinskie novosti Severnogo Kavkaza [Medical news of the North Caucasus]*. 2017;12(1):8-10 (In Russian) doi: 10.14300/mnnc.2017.12002
4. Vasilyeva L.V., Lakhin D.I. Osobennosti klinicheskoy kartiny osteoartroza u pacientov s metabolicheskim sindromom [Clinical features of osteoarthritis in patients with metabolic syndrome]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]*. 2017;89(5):65-68 (In Russian) doi: 10.17116/terarkh201789565-68

5. Finageev S.A., Korolik O.D., Polyakova YU.V., Zavodovskij B.V. Urovni cirkuliruyushchego visfatina/Nampt u pacientov s osteoartrozom i komorbidnymi zabolevaniyami [Circulating visfatin/Nampt levels in patients with osteoarthritis and comorbid diseases]. Profilakticheskaya medicina [Preventive medicine]. 2021;24(8):44-48 (In Russian) doi: 10.17116/profmed20212408144
6. Pan F, Tian J, Cicuttini F, Jones G. Metabolic syndrome and trajectory of knee pain in older adults. Osteoarthritis Cartilage. 2020;28(1):45-52 doi: 10.1016/j.joca.2019.05.030
7. El Zein W.A. Mohort T.V. Osobennosti lecheniya saharnogo diabeta 2-go tipa u pozhiyh [Features of the treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly]. Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal [International Journal of Endocrinology]. 2019;15(6):488-500 (In Russian) doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185412
8. Haddad D, Madhoun AA, Nizam R,1 and Al-Mulla F. Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2020, 9761539 doi: 10.1155/2020/9761539
9. Dygai A.M. Zhdanov V.V. Theory of Hematopoiesis Control. Switzerland: Springer International Publishing, 2014:95.
10. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2007;30(6):1647-1652 doi: 10.2337/dc07-9921
11. Banfi G, Fabbro MD. Behaviour of reticulocyte counts and immature reticulocyte fraction during a competitive season in elite athletes of four different sports. International Journal of Laboratory Hematology. 2017;29(2):127-131 doi: 10.1111/j.1751-553X.2006.00847.x

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

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

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах

**Базарова Марина Александровна** – аспирант по научной специальности 14.01.30 – Геронтология и гериатрия ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: [marbazarova@mail.ru](mailto:marbazarova@mail.ru), ORCID: 0000-0003-0561-3781; SPIN: 3238-6879;

**Жернакова Нина Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: [zhernakova@bsu.eu.ru](mailto:zhernakova@bsu.eu.ru), ORCID 0000-0001-7648-0774; SPIN: 6858-8259

#### **About the authors**

**Bazarova Marina Aleksandrovna** – Post-graduate Student in Scientific Specialty 14.01.30 – Gerontology and Geriatrics, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, e-mail: [marbazarova@mail.ru](mailto:marbazarova@mail.ru), ORCID 0000-0003-0561-3781; SPIN: 3238-6879;

**Zhernakova Nina Ivanovna** – Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Family Medicine, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, e-mail: [zhernakova@bsu.eu.ru](mailto:zhernakova@bsu.eu.ru), ORCID: 0000-0001-7648-0774; SPIN: 6858-8259;

Статья получена: 01.05.2022 г.  
Принята к публикации: 29.06.2022 г.