

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-43-47

Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с GCK-MODY и HNF1A-MODY

А.К. Овсянникова¹, И.А. Беляева², Р.Б. Галенок³, О.Д. Рымар¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ГБУЗ НО «Новосибирская клиническая районная больница № 1»

630559, Россия, г. Новосибирская область, пос. Кольцово, 21

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Несмотря на то что у большинства пациентов молодого возраста с гипергликемией диагностируется диабет 1 (СД1) и 2 (СД2) типа, до 10 % всех случаев заболевания приходится на MODY-диабет. Самые распространенные типы MODY – GCK-MODY и HNF1A-MODY, поэтому изучение их клинических и лабораторных характеристик, в том числе показателей липидного спектра, имеет большую клиническую значимость. Цель исследовательской работы – изучить значения показателей липидного спектра у пациентов с диагностированным GCK-MODY и HNF1A-MODY в возрасте от 18 до 45 лет. У 56 человек в возрасте от 18 до 45 лет с диагностированным молекулярно-генетическим исследованием GCK-MODY и HNF1A-MODY, сопоставимых по полу, возрасту и индексу массы тела, изучались показатели липидного профиля. Статистически значимые различия не выявлены ни по одному показателю, однако у лиц с HNF1A-MODY снижение содержания ХС ЛПВП определяется достоверно чаще, чем при GCK-MODY. Таким образом, группа лиц с MODY различается по уровню показателей липидного профиля в зависимости от типа MODY. **Финансирование.** Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № 121090800101-7.

Ключевые слова: MODY, сахарный диабет, пациенты молодого возраста, показатели липидного профиля, дислипидемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ovsyannikova A.K., e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Для цитирования: Овсянникова А.К., Беляева И.А., Галенок Р.Б., Рымар О.Д. Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с GCK-MODY и HNF1A-MODY. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 43–47. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-43-47

Lipid profile indices in young people with GCK-MODY and HNF1A-MODY

A.K. Ovsyannikova¹, I.A. Belyaeva², R.B. Galenok³, O.D. Ryamar¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Novosibirsk Clinical District Hospital N 1
630559, Russia, Novosibirsk Region, Koltsovo village, 21

³ Novosibirsk State Medical University
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52

Despite the fact that most young patients with hyperglycemia are diagnosed with type 1 (T1DM) and type 2 (T2DM) diabetes, up to 10 % of all cases of the disease are MODY diabetes. The most common types of MODY are GCK-MODY and HNF1A-MODY, therefore the investigation of

their clinical and laboratory characteristics, including lipid spectrum indicators is of high clinical significance. The aim of this research work was to study the values of lipid spectrum indicators in patients diagnosed with GCK-MODY and HNF1A-MODY at the age from 18 to 45 years. Lipid profile parameters were investigated in 56 patients aged 18 to 45 years with diagnosed GCK-MODY and HNF1A-MODY by molecular genetic tests, matched by sex, age and body mass index (BMI). No statistically significant differences were found for any of the indicators, however, in patients with HNF1A-MODY, the decrease in HDL-C is determined significantly more often than in GCK-MODY. Thus, the group of persons with MODY differs in the level of lipid profile indices depending on the type of MODY. **Financing.** The work was done in the State Assignment of the budget theme № 121090800101-7.

Keywords: MODY, diabetes mellitus, young patients, lipid profile indices, dyslipidemia.

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

Correspondence: Ovsyannikova A.K., e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Citation: Ovsyannikova A.K., Belyaeva I.A., Galenok R.B., Rymar O.D. Lipid profile indices in young people with GCK-MODY and HNF1A-MODY. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 43–47. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-43-47

Несмотря на то, что у большинства пациентов с сахарным диабетом (СД) диагностируется диабет 1 (СД1) и 2 (СД2) типа, до 10 % всех случаев заболевания имеют моногенную природу [1]. Сахарный диабет типа MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young, «диабет взрослого типа у молодых») – гетерогенная аутосомно-доминантно наследуемая группа заболеваний, обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции β -клеток поджелудочной железы [2]. К настоящему времени известно 14 форм MODY, самыми частыми подтипами являются MODY-2 (GCK-MODY) и MODY-3 (HNF1A-MODY), на которые приходится 90% выявленных случаев [3]. Описаны особенности дебюта, лабораторные и генетические характеристики MODY-диабета в российской популяции [4]. Однако данных о наличии липидных нарушений у лиц с данной нозологией в Российской Федерации недостаточно [5].

Цель исследования – изучить значения показателей липидного спектра у пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с диагностированным GCK-MODY и HNF1A-MODY.

Материал и методы

Дизайн и методы исследования, а также образец информированного согласия на участие в нем были рассмотрены и одобрены этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (протокол № 2 от 11.02.2014). Группе пробандов (122 человека), у которых возраст дебюта СД был от 18 до 45 лет, отсутствовали антитела к β -клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, определялся нормальный или незначительно сниженный уровень С-пептида,

отсутствовали кетоацидоз и абсолютная потребность в экзогенном инсулине, проведено высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с развитием MODY1-14. MODY-GCK подтвержден у 13 пробандов, HNF1A-MODY – у 9. После верификации патогенных мутаций, ассоциированных с GCK-MODY и HNF1A-MODY, у пробандов, у родственников первой и второй степени родства, доступных для исследования, были выполнены диагностический поиск гипергликемии и исследование генов MODY, в которых обнаружены мутации. Также молекулярно-генетическое исследование сделано другим родственникам при наличии СД в анамнезе. Всего обследовано 72 родственника пробандов с MODY, у 34 верифицированы идентичные мутации. Таким образом, GCK-MODY и HNF1A-MODY выявлены у 56 человек: у 22 пробандов и 34 их родственников.

Всем пациентам с GCK-MODY и HNF1A-MODY выполнены клинический осмотр (сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование (измерение индекса массы тела (ИМТ), артериального давления)) и лабораторные исследования, для которых кровь забирали из локтевой вены вакутейнером в положении сидя после 12-часового голодания. Содержание гликозилированного гемоглобина измеряли на приборе NycocardREADERII методом боратного аффинного анализа, концентрацию С-пептида – методом иммуноферментного анализа тест-набором Monobind Inc. (США).

Оценивали липидный профиль: измеряли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов (Bioscon, ФРГ). Уровень холестерина липо-

протеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + (\text{ТГ}/5))$ мг/дл. Целевые значения: ОХС < 4,5 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л для лиц мужского пола, > 1,3 ммоль/л для женщин [6, 7]. В российских алгоритмах специализированной помощи пациентам с сахарным диабетом [7] целевые значения концентрации липидов представлены только для ХС ЛПНП, нами выбраны показатели, характерные для среднего риска, так как продолжительность заболевания была менее 10 лет у лиц молодого возраста без других факторов риска.

При проведении статистической обработки результатов исследования характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова – Смирнова. Поскольку нормальное распределение данных отсутствовало, вычислялись медианы (Me) с указанием межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), независимые выборки сравнивались с использованием теста Манна – Уитни. Для определения сопряженности дихотомических переменных использовался χ^2 по критериям Пирсона или Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равный 0,05.

Результаты

В группу лиц с дебютом GCK-MODY от 18 до 45 лет вошли 36 человек (24 женщины (66,7 %) и 12 мужчин (33,3 %), $p = 0,08$), в группу лиц с дебютом HNF1A-MODY – 20 человек (16 женщин (80,0 %) и 4 мужчины (20,0 %), $p = 0,002$). Возраст пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY при выявлении гипергликемии составил 32,0 [24,2; 38,8] и 32,0 [23,5; 41,8] года ($p = 0,81$), на момент осмотра – 36,0 [30,0; 45,7] и 39,5 [36,2; 45,7] года ($p = 0,39$) соответственно; продолжительность СД равнялась 1,0 [0,0; 8,0] и 4,0 [1,2; 14,2] года ($p = 0,08$) соответственно. Группы больных GCK-MODY и HNF1A-MODY сопоставимы по полу, возрасту и продолжительности СД.

У лиц с GCK-MODY ИМТ составлял 23,4 [21,6; 24,5] кг/м², у пациентов с HNF1A-MODY – 23,5 [22,0; 24,4] кг/м² ($p = 0,85$). У 80,6 % обследованных с GCK-MODY определялся ИМТ менее 25,0 кг/м², у 13,8 % – от 25,0 до 29,9 кг/м² и у 5,6 % – более 30,0 кг/м². При HNF1A-MODY таких больных было соответственно 90,0, 5,0 и 5,0 % ($p = 0,73$). Таким

Показатели липидного спектра у пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY

Lipid spectrum values in patients with GCK-MODY and HNF1A-MODY

Содержание липида, ммоль/л	GCK-MODY, $n = 36$	HNF1A-MODY, $n = 20$	p
ОХС	4,5 [4,3; 5,1]	4,3 [4,0; 5,7]	0,49
ТГ	1,0 [1,2; 1,5]	1,4 [1,2; 1,6]	0,06
ХС ЛПНП	2,0 [1,7; 2,9]	2,6 [1,9; 3,0]	0,29
ХС ЛПВП	1,3 [1,0; 1,4]	1,3 [1,0; 1,3]	0,65

образом, у большинства лиц молодого возраста с MODY определялся нормальный ИМТ. Статистически значимые различия по уровню липидов между пациентами с GCK-MODY и HNF1A-MODY не выявлены (таблица). Гендерных различий также не получено. На момент обследования ни один из пациентов не получал липид-снижающую терапию.

Гиперхолестеринемия выявлена у 9 (25,0 %) пациентов старше 18 лет с GCK-MODY и у 9 (45,0 %) – с HNF1A-MODY ($p = 0,10$); повышение содержания ХС ЛПНП отмечалось у 7 (19,4 %) и 3 (15,0 %) человек ($p = 0,49$); гипертриглицеридемия – у 2 (5,6 %) и 1 (5,0 %) ($p = 0,71$) соответственно. Снижение концентрации ХС ЛПВП у лиц с GCK-MODY не обнаружено, верифицировано у 5 (25,0 %) пациентов с HNF1A-MODY ($p < 0,05$).

При определении показателей углеводного обмена установлено, что у больных HNF1A-MODY содержание глюкозы плазмы натощак было больше, чем при GCK-MODY (7,0 [6,9; 8,3] и 6,1 [5,8; 7,0] соответственно, $p = 0,04$), также как гликированного гемоглобина (7,0 [6,6; 7,6] и 6,1 [6,0; 6,7] % ($p = 0,01$) соответственно). У 4 (11,1 %) обследованных с GCK-MODY и у 5 (25,0 %) с HNF1A-MODY ($p = 0,16$) выявлена артериальная гипертензия 1–2-й степени. Среди микрососудистых осложнений у 2 (5,6 %) пациентов с GCK-MODY и у 2 (10,0 %) с HNF1A-MODY ($p = 0,16$) диагностирована диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия; диабетическая нефропатия стадия С2, категория А1, выявлена у 2 человек (5,6 %) с GCK-MODY и у 2 (10,0 %) ($p = 0,16$) с HNF1A-MODY. Макрососудистых осложнений не обнаружено. У 3 пациентов (8,3 %) с GCK-MODY и у 2 (10,0 %) с HNF1A-MODY ($p = 0,65$) были в анамнезе заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит), на момент осмотра у всех больных достигнут эутиреоз.

Большинство лиц с GCK-MODY для достижения нормогликемии использовали рациональ-

ное питание (20 человек, 55,5 %), при HNF1A-MODY таких людей было меньше (5 (25,0 %), $p = 0,04$), пероральные сахароснижающие препараты получали соответственно 11 (30,6 %) и 10 (50,0 %) пациентов ($p = 0,22$), инсулинотерапию – 5 (13,9 %) и 5 (25,0 %) ($p = 0,46$).

Таким образом, у лиц молодого возраста с GCK-MODY и HNF1A-MODY показатели липидного спектра были сопоставимы по медианам и по частоте гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и повышения содержания ХС ЛПНП. Однако частота снижения уровня ХС ЛПВП была больше у лиц с HNF1A-MODY. Нужно обратить внимание, что представленные данные получены в сопоставимых по ИМТ группах, в которых более чем в 80 % случаев определялся нормальный ИМТ.

Обсуждение

Согласно полученным нами результатам, по содержанию липидов пациенты с MODY-GCK и HNF1A-MODY не различались. Однако частота снижения концентрации ХС ЛПВП была статистически значимо выше у лиц с HNF1A-MODY. В исследованиях показано, что средний уровень ОХС при GCK-MODY составляет $4,58 \pm 1,02$ ммоль/л; ХС ЛПНП – $2,52 \pm 1,02$ ммоль/л; ХС ЛПВП – $1,4 \pm 0,23$ ммоль/л; ТГ – $0,99 \pm 0,35$ ммоль/л [8]. По данным A. Wędrychowicz et al., у лиц с GCK-MODY повышение содержания ОХС выявлено в 13,5 % случаев, ХС ЛПНП – в 16,2 % [8]. У пациентов с GCK-MODY может определяться дислипидемия, но реже, чем при СД2 [9]. Мутации в гене GCK приводят к подавлению гликолиза и снижению продукции гликогена и малонил-КоА [10] – регулятора липидного метаболизма. Эти изменения сопровождаются уменьшением уровня ТГ и повышением концентрации ХС ЛПВП [11]. У лиц с GCK-MODY также определяется более низкий, чем у больных СД1, уровень ОХС и ХС ЛПНП [12]. При проведении настоящего исследования также выявлено только повышение содержания ОХС и ХС ЛПНП (в 25 и 19 % случаев соответственно), не определено уменьшение уровня ХС ЛПВП, а гипертриглицеридемия была у 6 % обследованных, что сопоставимо с данными других ученых.

У лиц с HNF1A-MODY в 45 % случаев выявлено возрастание концентрации ОХС и в 25 % – снижение уровня ХС ЛПВП, повышение содержания ТГ и ХС ЛПНП определено у 5 и 15 % соответственно. При дефекте в гене HNF1A наблюдается увеличение синтеза желчных кислот, что влияет на уровень ОХС,

ХС ЛПВП и ХС ЛПНП [13]. Недавние исследования показали, что ген HNF1A регулирует функцию PCSK9 через miR-122, что также приводит к снижению концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [14]. По сравнению с СД2 при HNF1A-MODY уровень ХС ЛПНП и ТГ меньше [15, 16]. Таким образом, при дислипидемии у лиц с HNF1A-MODY наблюдается снижение содержания ХС ЛПВП, что также показано и в нашем исследовании.

Выводы

1. Среди нарушений липидного профиля у лиц молодого возраста с GCK-MODY и HNF1A-MODY превалирует гиперхолестеринемия.
2. У лиц с HNF1A-MODY снижение содержания ХС ЛПВП определяется достоверно чаще, чем при GCK-MODY.

Литература

1. Rymar O.D., Ovsjannikova A.K., Mustafina S.V., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Voevoda M.I. The role of MODY-diabetes in the structure of the incidence of diabetes mellitus among young patients. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2011; 26 (4-2): 45–49. (In Russ.) Рymar O.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Воевода М.И. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. *Сиб. мед. журн. (Томск)*, 2011; 26 (4-2): 45–49. doi: 10.14341/DM12319
2. Zubkova N.A., Gioeva O.A., Tikhonovich Yu.V. et al. Genotype-based personalized correction of glycemic control in patients with MODY due to mutations in GCK, HNF1A and HNF4A genes. *World J. Personalized Medicine*, 2017; 1 (1): 40–48. (In Russ.) Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В. и др. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах GCK, HNF1A, HNF4A. *World J. Personalized Medicine*, 2017; 1 (1): 40–48. doi: 10.14341/WJPM9298
3. Hattersley A., Bruining J., Shield J., Njolstad P., Donaghue K.C. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*, 2009; 10: 33–42. doi: 10.1111/J.1399-5448.2009.00571
4. Zubkova N.A., Arbatskaya N.Yu., Petryaikina E.E. et al. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problemy Endocrinologii*, 2014; 60 (1): 51–56. (In Russ.) Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е. и др. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. *Пробл. эндокринологии*, 2014; 60 (1): 51–56. doi: 10.14341/PROBL201460151-56
5. Ovsyannikova A.K., Shakhshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda M.I., Rymar O.D. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: pro-

- spective observation. *Diabetes Mellitus*, 2021; 24 (2): 133–140. (In Russ.) Овсянникова А.К., Шахтштейнер Е.В., Иванюшук Д.Е., Воевода М.И., Рымар О.Д. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения. *Сахарный диабет*, 2021; 24 (2): 133–140. doi: 10.14341/DM12319
6. Macha F., Baigent C., Catapano A.L. et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2019; 290: 140–205.
 7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*, 2021; 24 (S1): 1–222. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2021; 24 (S1): 1–222. doi: 10.14341/DM12802
 8. Wędrychowicz A., Tobyr E., Wilk M. et al. Phenotype heterogeneity in glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) patients. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2017; 9 (3): 246–252. doi: 10.4274/jcrpe.4461
 9. Schober E., Rami B., Grabert M. et al. DPV-Wiss Initiative of the German Working Group for Paediatric Diabetology and phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet. Med.*, 2009; 26: 466–473. doi: 10.1210/jc.2018-01696
 10. Spégel P., Ekholm E., Tuomi T. et al. Metabolite profiling reveals normal metabolic control in carriers of mutations in the glucokinase gene (MODY2). *Diabetes*, 2013; 62 (2): 653–661. doi: 10.2337/db12-0827
 11. Fendler W., Rizzo M., Borowiec M., et al. HDL cholesterol as a diagnostic tool for clinical differentiation of GCK-MODY from HNF1A-MODY and type 1 diabetes in children and young adults. *Clin. Endocrinol.*, 2011; 75 (3): 403–404. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04052.x
 12. Fu J., Wang T., Liu J. et al. Using clinical indices to distinguish MODY2 (GCK mutation) and MODY3 (HNF1A mutation) from type 1 diabetes in a young Chinese population. *Diabetes Ther.*, 2019; 10: 1381–1390. doi: 10.1007/s13300-019-0647-x
 13. Ekholm E., Nilsson R., Groop L. et al. Alterations in bile acid synthesis in carriers of hepatocyte nuclear factor 1alpha mutations. *J. Int. Med.*, 2013; 274 (3): 263–272. doi: 10.1111/joim.12082
 14. Silverman M.G., Ference B.A., Im K. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016; 316 (12): 1289–1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985
 15. St-Jean M., Boudreau F., Carpentier A.C. et al. *HNF1a* defect influences post-prandial lipid regulation. *PLoS ONE*, 2017; 12 (5): e0177110. doi: 10.1371/journal.pone.0177110
 16. Huang X., Gong S., Ma Y. et al. Lower circulating miR-122 level in patients with HNF1A variant-induced diabetes compared with type 2 diabetes. *J. Diabetes Res.*, 2018; 2018: 7842064. doi: 10.1155/2018/7842064

Сведения об авторах:

Алла Константиновна Овсянникова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Ирина Александровна Беляева, врач-эндокринолог, e-mail: irina_b95@mail.ru

Регина Борисовна Галенок, студентка 5-го курса, e-mail: rgalenok@gmail.com

Оксана Дмитриевна Рымар, д-р мед. наук, главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующей лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: orymar23@gmail.com

Information about the authors:

Alla K. Ovsyannikova, PhD, MD, senior researcher, laboratory of clinical-population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Irina A. Belyaeva, endocrinologist, e-mail: irina_b95@mail.ru

Regina B. Galenok, student of 5 course, e-mail: rgalenok@gmail.com

Oksana D. Ryamar, PhD, MD, senior researcher, director of laboratory of clinical-population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: orymar23@gmail.com

Статья поступила 09.11.2021
Принята к печати 23.11.2021

Received 09.11.2021
Accepted 23.11.2021

