

УДК 618.1:616.1-084

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63562>

УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННАЯ МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ С ДИДРОГЕСТЕРОНОМ: РОЛЬ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

© Е.В. Крюков^{1, 4}, Л.В. Попова^{2, 3}, С.В. Васильев², Т.С. Паневин¹, А.С. Паневина²,
У.А. Стромская², Н.В. Самойлова², О.Е. Макаров²

¹ Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

² Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Активное развитие «антивозрастной медицины», попытка замедлить биологическое старение, в том числе и сосудистое, привело к созданию новых фармпрепаратов, в частности препаратов менопаузальной гормональной терапии. Механизм протективного воздействия гормонов на сосудистую стенку до конца не изучен, но показано, что натуральные эстрогены способны контролировать состояние стенки сосудов, препятствовать адгезии тромбоцитов, контролировать целый ряд обменно-трофических и энергетических процессов в эндотелии сосудистой стенки, вырабатывающей факторы антитромбогенной активности, а их угнетение приводит к развитию атеросклероза. Известно, что стандартная и низкодозированная менопаузальная гормональная терапия может корригировать нарушенный антитромбогенный потенциал стенки сосудов при условии его изначального снижения не более 20%. Нерешенным оставался вопрос о роли и возможностях коррекции антитромбогенной активности стенки сосудов с помощью ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии. В качестве «клинической модели» для изучения данной проблемы нами были сформированы 2 группы больных: в основной группе применялась ультранизкодозированная гормональная терапия с дидрогестероном, в контрольной — бета-аланин. Наблюдение в течение 3 лет показало снижение показателей антитромбогенной активности стенки сосудов у пациенток контрольной группы, через 2 и 3 года наблюдения, по данным теста М.В. Балуды, в сравнении с группой, получавшей ультранизкодозированную менопаузальную гормональную терапию с дидрогестероном. Уменьшение относительного риска снижения антитромбогенной активности стенки сосудов при применении ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии с дидрогестероном в течение первых 2 лет составило 2,3 раза, в течение 3 лет наблюдения — в 3,8 раза. Таким образом, назначение только ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии с дидрогестероном у больных с исходно нормальной антитромбогенной активностью стенки сосудов достоверно снижает риск снижения антитромбогенного потенциала сосудистой стенки в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: сосудистое старение; менопаузальная гормональная терапия; антитромбогенная активность стенки сосудов; дидрогестерон; бета-аланин; атеросклероз; антивозрастная терапия; ультранизкодозированная.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Попова Л.В., Васильев С.В., Паневин Т.С., Паневина А.С., Стромская У.А., Самойлова Н.В., Макаров О.Е. Ультранизкодозированная менопаузальная гормональная терапия с дидрогестероном: роль в профилактике развития и прогрессирования атеросклероза // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. С. 9–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63562>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63562>

ULTRA-LOW DOSE ESTRADIOL PLUS DYDROGESTERONE: A ROLE IN PREVENTION OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS

© E.V. Kryukov¹, L.V. Popova^{2,3}, S.V. Vasiliev², T.S. Panevin¹, A.S. Panevina², U.A. Stromskaya², N.V. Samoilo², O.E. Makarov²

¹ Chief Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

² All-Russian Association for the Study of Thrombosis, Hemorrhagia and Vascular Pathology named after A.A. Schmidt and B.A. Kudryashov, Moscow, Russia

³ The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Active development of the "anti-aging medicine", attempts to slow down biological (including vascular) aging led to the creation of new pharmaceuticals including menopausal hormone therapy. The vascular wall protective mechanism of the hormones is not completely clear, but it was shown that natural estrogens are able to control the condition of the vascular wall, prevent platelet adhesion, control a range of metabolic and trophic and energy processes in the endothelium of the vascular wall, producing antithrombogenic factors, namely their inhibition contributes to the development of atherosclerosis. It is known that standard and low-dose estrogen may restore the impaired antithrombogenic potential of the vascular wall, provided its initial reduction does not exceed 20%. The issue of the role and possibilities of correction of the antithrombogenic activity of the vascular wall with ultra-low dose estradiol remained unresolved. As a "clinical model" for the study of this issue, we formed 2 groups of patients: in the study group patients received ultra-low dose estradiol plus dydrogesterone, subjects from the control group received beta-alanine. Three-year follow-up showed a decrease in antithrombogenic activity of the vascular wall in control subjects after 2 and 3 years of follow-up according to the M.V. Baluda's test versus subjects treated with ultra-low dose estrogen plus dydrogesterone. The decrease of the relative risk of reduction of the antithrombogenic activity of the vascular wall with the use of ultra-low dose estrogen plus dydrogesterone during the first two years was 2.3 times, and during the 3 years of follow-up — 3.8 times versus control. Thus, prescribing only ultra-low dose estradiol plus dydrogesterone for patients with normal antithrombogenic activity of the vessel wall at baseline reliably lowers the risk of long-term reduction of antithrombogenic potential of the vascular wall.

Keywords: vascular aging; menopausal hormone therapy; antithrombogenic activity of the vascular wall; dydrogesterone; beta-alanine; atherosclerosis; anti-aging medicine; ultra-low dose.

To cite this article:

Kryukov EV, Popova LV, Vasiliev SV, Panevin TS, Panevina AS, Stromskaya UA, Samoilo², Makarov OE. Ultra-Low Dose Estradiol Plus Dydrogesterone: a Role in Prevention of the Development and Progression of Atherosclerosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):9–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63562>

Received: 11.01.2020

Accepted: 16.02.2020

Published: 15.03.2020

ВВЕДЕНИЕ

Климактерий — один из критических периодов в жизни женщины [1]. Жалобы женщин на «приливы» (неизбежный спутник патологического климактерия) — это предиктор жалоб на сердечно-сосудистые проблемы в ближайшем будущем, жалоб на проблемы, связанные со старением мозга, и многие другие [2–4]. Активное развитие антивозрастной медицины, попытка замедлить биологическое старение, в том числе и сосудистое, привело к созданию новых фармпрепаратов, в частности препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [4, 5]. Менопаузальная гормональная терапия — признанный метод коррекции многих нарушений у женщин, страдающих климактерическим синдромом [3, 4, 6]. Однако механизм протективного воздействия МГТ на сосудистую стенку до конца не изучен [7]. Современная концепция развития атеросклероза ассоциирована с нарушением функции эндотелия стенки сосудов [8, 9]. Функциональное повреждение сосудистой стенки (определенный спектр нарушений антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности), манифестирующее у женщин в период патологического климактерия, — звено в патогенезе атеросклероза [2, 8, 10]. Эндотелий стенки сосудов имеет рецепторы к эстрадиолу, благодаря чему натуральные эстрогены способны запускать и активизировать в нем синтез ряда факторов на клеточном уровне, способны контролировать состояние стенки сосудов, препятствовать адгезии тромбоцитов, контролировать ряд обменно-трофических и энергетических процессов в эндотелии сосудистой стенки, вырабатывающей факторы антитромбогенной активности, а их угнетение способствует развитию атеросклероза [2, 7, 9]. Ранее нами [11] было показано, что стандартная и низкодозированная МГТ способна восстановить нарушенную антитромбогенную активность стенки сосудов (АТАСС) при ее изначальном умеренном снижении не более 20%, что, безусловно, говорит о возможности данных препаратов препятствовать формированию атеросклеротической бляшки и прогрессированию атеросклероза на ранних стадиях. Исследование European Active Surveillance study of women taking (EURAS-HRT) также показало, что МГТ с дроспиреноном ассоциировано со снижением риска артериальных тромбозов [12]. В рамках проводимых исследований по данному направлению вопрос о роли и возможности коррекции АТАСС с помощью ультранизкодозированной МГТ долгое время оставался нерешенным. Также остается неизученной возможность и роль ультранизкодозированной МГТ в профилактике развития и прогрессирования атеросклероза.

Цель исследования — изучить возможность ультранизкодозированной МГТ с дидрогестероном по поддержанию исходно нормальных показателей АТАСС

у больных вторичной кардиомиопатией (ВК) в период перименопаузы в течение 3-летнего периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методология исследования — проспективное многоцентровое рандомизированное, с активным контролем, исследование сравнительной эффективности в двух группах. В исследовании приняли участие 60 женщин, страдающих ВК, в период перименопаузы после пангистерэктомии. Диагноз ВК устанавливался и верифицировался в соответствии с общепринятым (как у нас в стране, так и за рубежом) протоколом обследования пациентов, страдающих кардиомиопатиями; критерии STRAW+10 использовались для уточнения периода климактерия у обследуемых пациенток; оценку степени тяжести климактерического синдрома осуществляли по шкале Green [1, 6, 13, 14]. Пациентки в соотношении 1:1 были рандомизированы в две группы — основную и контрольную. В основной группе ($n = 30$) пациентки получали ультранизкодозированную МГТ с дидрогестероном (назначение гестагенного компонента обусловлено тем, что в анамнезе у женщин был эндометриоз). Безопасность таких метаболически нейтральных прогестагенов, как дидрогестерон и дроспиренон, доказана многими авторами [5, 15]. Группа контроля ($n = 30$) получала бета-аланин. По возрасту и анамнезу группы были сопоставимы. Для оценки показателей АТАСС через 1, 2 и 3 года наблюдения применялся тест М.В. Балуды [10].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного продукта Statistica 12.5 (StatSoft, США) и статистического пакета AtteStat.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что применение ультранизкодозированной МГТ с дидрогестероном (основная группа) и бета-аланином (контрольная группа) нивелирует патологическую симптоматику климактерического синдрома, улучшает качество жизни пациенток, что подтверждено объективной оценкой состояния женщин по шкале Green.

Оценка состояния антитромбогенного потенциала у пациенток контрольной группы в динамике показала: по большинству показателей отмечалась тенденция снижения АТАСС и бóльшая, по сравнению с основной группой, их вариабельность (рис. 1–3). Статистически значимая динамика значений показателей АТАСС в контрольной группе была подтверждена при помощи дисперсионного анализа Фридмана при $p < 0,01$.

Если изначально, по всем показателям АТАСС, сравниваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$ согласно U -критерию Манна – Уитни), то через 1, 2 и 3 года наблюдения, по большинству показателей АТАСС, различия между основной и контрольной группами оказались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Так, через 1 год у трети пациенток контрольной группы было отмечено снижение АТАСС. Таким образом, очевидно, что гипоэстрогения (как результат пангистерэктомии) приводит не только к дистрофическому процессу в миокарде, но и к нарушению клеточного метаболизма, истощению энергетического запаса эндотелия сосудов, снижению функционально активных эндотелиальных клеток и, как следствие, к статистически значимому снижению трех компонентов АТАСС. Данное

нарушение тромборезистентности сосудистой стенки является не только фактором риска возникновения тромбоза, но и звеном патогенеза развития атеросклероза.

И, хотя в основной группе, применявшей ультра-низкодозированную МГТ с дидрогестероном, депрессия АТАСС через 1 год имела место у меньшей части пациенток (23%), различие между группами оказалось статистически незначимым при $p = 0,567$, согласно критерию Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (табл.).

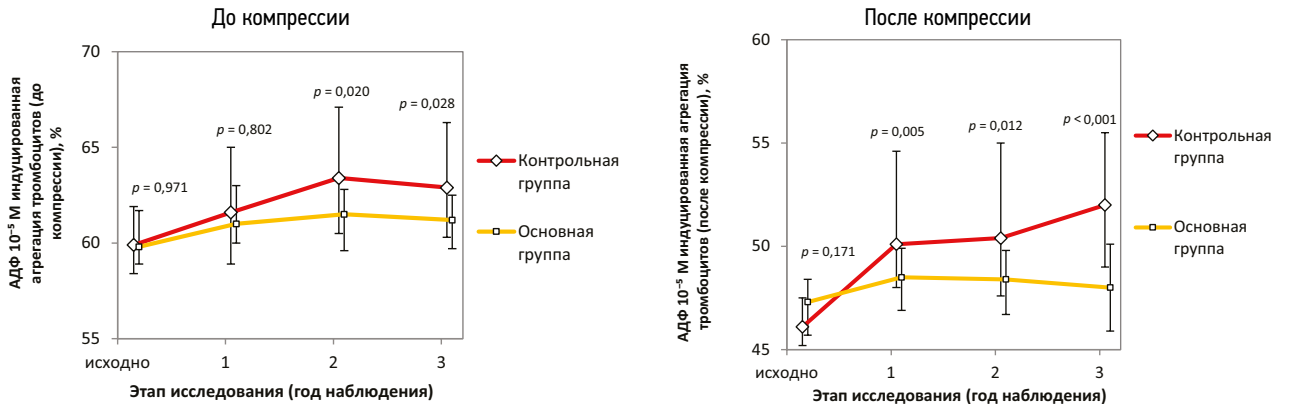


Рис. 1. Динамика антиагрегационной активности сосудистой стенки
Fig. 1. Dynamics of vascular wall anti-aggregation activity

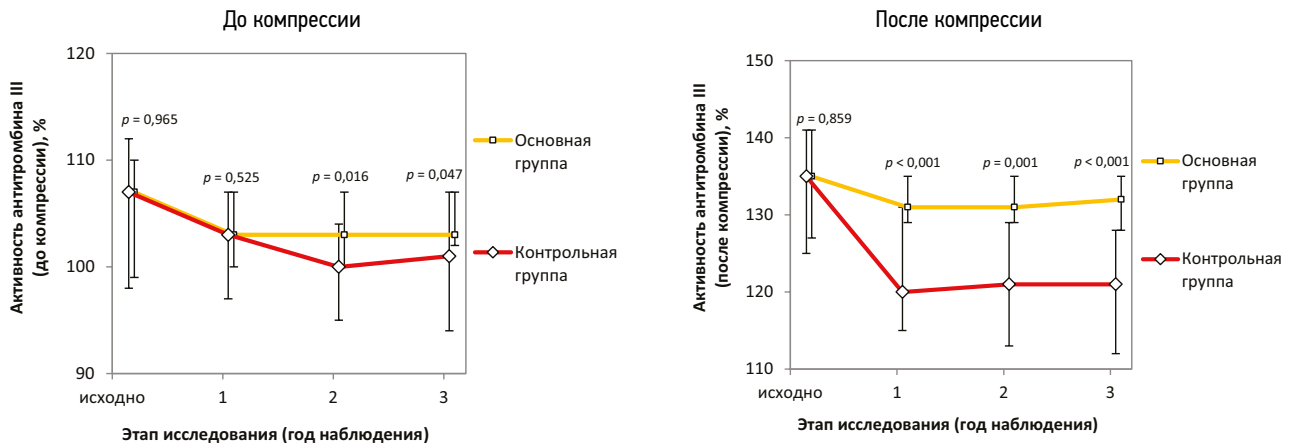


Рис. 2. Динамика антикоагулянтной активности сосудистой стенки
Fig. 2. Dynamics of anticoagulant activity of the vascular wall

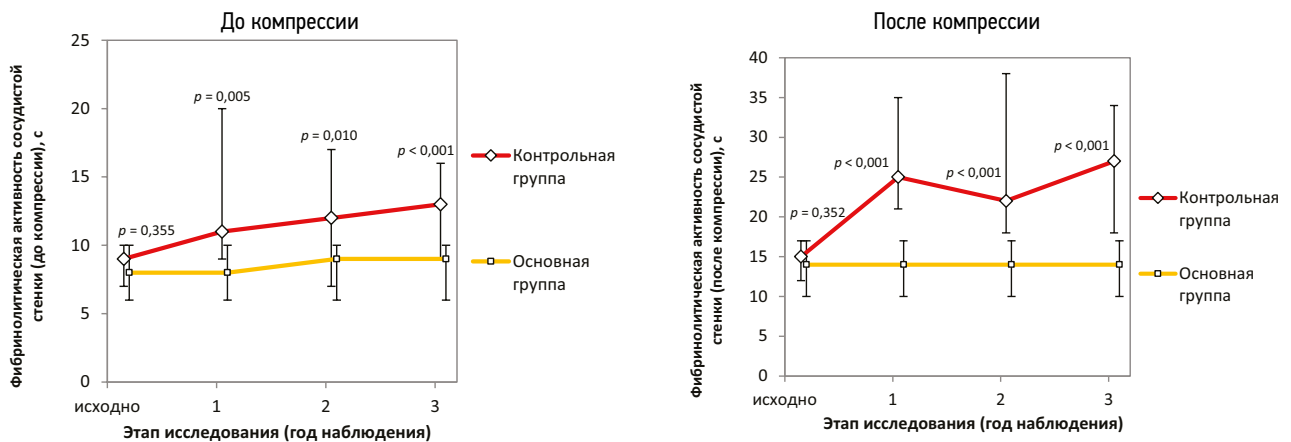


Рис. 3. Динамика фибринолитической активности сосудистой стенки
Fig. 3. Dynamics of fibrinolytic activity of the vascular wall

Таблица. Сравнительная оценка результатов клинической оценки АТАСС в контрольной и основной группах пациенток с исходно нормальной АТАСС в 3-летней перспективе

Table. Comparative evaluation of ATASS clinical patients with initially normal ATASS in the 3-year perspective evaluation results in control and main groups of

Группа	n (%)	АТАСС		Количество пациентов (частота случаев, %) [95% доверительный интервал частоты]		
		исходно	в процессе исследования	через		
				1 год	2 года	3 года
Контрольная	30 (100)	в норме	осталась в норме	20 (67%) [48,8; 80,8]	7 (23%) [11,8; 40,9]	5 (17%) [7,3; 33,6]
			снизилась	10 (33) [19,2; 51,2]	16 (53) [36,1; 69,8]	15 (50) [33,2; 66,8]
			восстановилась после снижения	—	7 (23) [11,8; 40,9]	10 (33) [19,2; 51,2]
Основная	30 (100)	в норме	осталась в норме	23 (77) [59,1; 88,2]	17 (57) [39,2; 72,6]	14 (47) [30,2; 63,9]
			снизилась	7 (23) [11,8; 40,9]	7 (23) [11,8; 40,9]	4 (13) [5,3; 29,7]
			восстановилась после снижения	—	6 (20) [9,5; 37,3]	12 (40) [24,6; 57,7]
Относительный риск (RR) снижения АТАСС [95% доверительный интервал RR]				1,4 [1,0; 2,0]	2,3 [1,5; 3,5]	3,8 [2,6; 5,5]
<i>p</i> (согласно критерию Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса)				0,567	0,034	0,006

Через 2 и 3 года наблюдения уже более половины пациенток контрольной группы имели пониженную АТАСС. В основной группе таких пациенток было 23% через 2 года и 13% — через 3 года. Различия между группами были статистически значимы ($p = 0,034$ через 2 года, $p = 0,006$ через 3 года). На фоне симптоматической терапии у пациенток с исходно нормальной АТАСС риск ее снижения через 2–3 года составил 53–50%, в то время как при использовании ультранизкодозированной МГТ с дидрогестероном такой риск был меньше — 23–13%.

Таким образом, ультранизкодозированная МГТ с дидрогестероном способна предотвратить снижение исходно нормальной АТАСС у больных данной категории в долгосрочной перспективе. Применение ультранизкодозированной МГТ с дидрогестероном следует рассматривать как способ поддержания функционального состояния АТАСС в норме и предотвращения ухудшения

функции эндотелия у женщин с исходно нормальной антиромбогенной активностью в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение ультранизкодозированной МГТ с дидрогестероном у больных ВК в период перименопаузы с исходно нормальной АТАСС снижает риск ее ухудшения: в течение первых 2-х лет с начала лечения — в среднем в 2,3 раза (95% доверительный интервал [1,5; 3,5]), в 3-летней перспективе — в среднем в 3,8 раза (95% доверительный интервал [2,6; 5,5]).

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Данное исследование одобрено и поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Potter V. Menopause // P. Care. 2018, No. 4. P. 625–641.
- Крюков Е.В., Паневин Т.С. Антитромбогенная активность сосудистой стенки в период пери- и постменопаузы у женщин с климактерической миокардиодистрофией // Вестник национального медико-хирургического центра им Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15, № 2. С. 67–70.
- Тапильская Н.И., Глушаков Р.И. Главное, ребята, мозгом не стареть. Возможности менопаузальной гормональной терапии в профилактике старения головного мозга // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2019. № 4. С. 74–78.
- Chester R.C., Kling D.M., Manson D.I. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy // Clin Cardiol. 2018. Vol. 41, No. 2. P. 247–252. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22891>
- Piróg M. Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women // Acta Obstet Gynecol Scand. 2017. Vol. 96, No. 12. P. 1438–1445.
- Pinkerton J.V., James A.H. Management of Menopausal Symptoms for Women Who Are at High Risk of Thrombosis //

Clin Obstet Gynecol. 2018. Vol. 61, No. 2. P. 260–268. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000358>

7. Godo S., Shimokawa H. Endothelial functions Arterioscler Thromb // Vasc Biol. 2017, No. 37. P. 108–114.

8. Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. Возрастные изменения системы гемостаза // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 1. С. 9–12.

9. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension // Adv Exp Med Biol. 2017, No. 956. P. 511–540.

10. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., и др. Физиология системы гемостаза: учеб. пособие. М., 1995. 245 с.

11. Паневина А.С., и др. Изменение профиля провоспалительных цитокинов и антитромбогенной активности стенки сосудов под влиянием менопаузальной гормональной терапии // Клиническая медицина. 2018. Т. 96, № 11. С. 1029–1033.

REFERENCES

1. Potter B. Menopause. *P. Care*. 2018;4:625–641.

2. Kryukov EV, Panevin TS. Antitrombogenic vascular wall activity in women with climacteric myocardiodystrophy while menopause. *Bulletin of Piragov National Medical and Surgical Center*. 2020;15(2):67–70. (In Russ.)

3. Tapilskaya NI, Glushakov RI. Principally, my friends, may brains not to get old. Potential of menopausal hormone therapy in brain aging prevention. *StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, infertility*. 2019;(4):74–78. (In Russ.)

4. Chester RC, Kling DM, Manson DI. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):247–252. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22891>

5. Piróg M Jach R, Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(12):1438–1445.

6. Pinkerton JV, James AH. Management of Menopausal Symptoms for Women Who Are at High Risk of Thrombosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(2):260–268. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000358>

7. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions Arterioscler Thromb. *Vasc Biol*. 2017;(37):108–114.

ОБ АВТОРАХ

***Паневин Тарас Сергеевич**, врач-эндокринолог; e-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X; SPIN-код: 7839-3145

Крюков Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Попова Людмила Викторовна, кандидат медицинских наук. e-mail: mila_foka@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3496-6466

Васильев Сергей Васильевич, доктор математических наук, профессор; e-mail: vasilivsenator@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3485-4050; SPIN-код: 4831-6263

Паневина Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук; e-mail: annapv3010@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2744-7550

Стромская Ульяна Андреевна, e-mail: yavisya@list.ru; ORCID: 0000-0002-4040-9658; SPIN-код: 1329-4060

Самойлова Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук; e-mail: nsamoylova2@yandex.ru

Макаров Олег Евгеньевич, соискатель ученой степени; e-mail: Lioton@yandex.ru

12. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women // *Climacteric*. 2016. Vol. 19, No. 4. P. 349–356.

13. Иванова О.Ю., Тугаринова М.С., Мальцева Н.В., Тимофеевко А.И. Клинический случай беременности, осложненной кардиомиопатией // *Status Praesens*. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2020. № 2/3 [65/67]. С. 143–145.

14. Maisch B., Volker R. Cardiomyopathies: classification, diagnosis, and treatment // *Heart Fail Clin*. 2012. Vol. 8, No. 1. P. 53–78.

15. Ярмолинская М.И., Маклецова С.А., Ипастова И.Д. Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы и тромбозы: взгляд реалиста // *StatusPraesens*. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017. Т. 38, № 2. С. 69–78.

8. Kryukov EV, Panevin TS, Popova LV. Aging of hemostasis. *Clinical Medicine*. 2020;98(1):9–12. (In Russ.)

9. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension *Adv Exp Med Biol*. 2017;(956):511–540.

10. Baluda VP, Baluda MV, Deyanov II, et al. *Physiology of hemostasis: study guide*. Moscow, 1995. (In Russ.)

11. Panevina AS, et al. Alterations of proinflammatory cytokines and antitrombogenic vascular wall activity in case of menopausal hormone therapy use. *Clinical medicine*. 2018;96(11):1029–1033. (In Russ.)

12. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349–356.

13. Ivanova OY, Tugarinova MS, Maltseva NV, Timofeenko AI. Clinical case of pregnancy complicated by cardiomyopathy. *StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, infertility*. 2020;(2/3)[65/67]:143–145. (In Russ.)

14. Maisch B, Volker R. Cardiomyopathies: classification, diagnosis, and treatment. *Heart Fail Clin*. 2012;8(1):53–78.

15. Yarmolinskaya MI, Makletsova SA, Ipastova ID. Combined estrogen and gestogen contraceptives and thrombosis: view of actualist. *StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, infertility*. 2017;38(2):69–78. (In Russ.)

AUTHORS INFO

***Panevin Taras S.**, endocrinologist; e-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X; SPIN-code: 7839-3145

Kryukov Evgeniy V., doctor of medical sciences, professor. e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Popova Lyudmila V., candidate of medical sciences, e-mail: mila_foka@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3496-6466;

Vasiliev Sergey V., doctor of mathematical sciences, professor; e-mail: vasilivsenator@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3485-4050; SPIN-code: 4831-6263

Panevina Anna S., candidate of medical sciences; e-mail: annapv3010@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2744-7550

Stromskaya Ulyana Andreevna, e-mail: yavisya@list.ru; ORCID: 0000-0002-4040-9658; SPIN-code: 1329-4060

Samoilova Natalia V., candidate of medical sciences; e-mail: nsamoylova2@yandex.ru

Makarov Oleg E., candidate candidate for a degree; e-mail: Lioton@yandex.ru