

УДК 616.441-053.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD627477>

Тиреоидный парадокс в пожилом и старческом возрастах

А.В. Турушева, К.С. Попова, Д.С. Киндер

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Щитовидная железа играет важную роль в организме человека, влияя практически на все обменные процессы на протяжении жизни. Однако данные литературы о воздействии ее сниженной функции на смертность в пожилом и старческом возрастах противоречивы.

Цель исследования — оценить влияние уровня тиреотропного гормона на 5-летнюю выживаемость людей пожилого и старческого возрастов.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе второго скрининга проспективного когортного исследования «Хрусталь» случайной выборки лиц в возрасте от 65 лет и старше ($n = 383$). Основные изучаемые параметры: уровень тиреотропного гормона, клинический анализ крови, липидограмма, альбумин, общий белок, комплексная гериатрическая оценка.

Результаты. Уровень тиреотропного гормона 3,3–10,0 мМЕ/л ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин в течение 5 лет наблюдения на 44,6 % (отношение рисков 0,554; 95 % доверительный интервал 0,307–0,999) вне зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и гериатрического статуса. Уровень данного гормона более 10,0 мМЕ/л не ассоциирован с увеличением риска смерти. Снижение риска смерти у лиц с высоким уровнем тиреотропного гормона может быть связано с более высокими показателями объема мышц бедра. После поправки на все используемые выше коварианты и уровень тиреотропного гормона увеличение объема мышц бедра на 1 см было ассоциировано со снижением риска смерти на 4,5 % (отношение рисков 0,955; 95 % доверительный интервал 0,932–0,979).

Заключение. Наименьший риск смерти у лиц в возрасте 65 лет и старше отмечен при уровне тиреотропного гормона 3,3–10,0 мМЕ/л. Его уровень более 10,0 мМЕ/л не ассоциирован с повышением риска смерти.

Ключевые слова: тиреотропный гормон; смертность; пожилые; саркопения; объем мышц бедра.

Как цитировать

Турушева А.В., Попова К.С., Киндер Д.С. Тиреоидный парадокс в пожилом и старческом возрастах // Российский семейный врач. 2024. Т. 28. № 1. С. 53–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD627477>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD627477>

Thyroid paradox in older age

Anna V. Turusheva, Ksenia S. Popova, Daria S. Kinder

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The thyroid gland plays an important role in our body, influencing almost all metabolic processes in the body throughout life. However, literature data on the effect of decreased thyroid function on mortality in older people is contradictory.

AIM: To evaluate the impact of thyroid-stimulating hormone levels on 5-year survival in older adults.

MATERIALS AND METHODS: This work was carried out on the basis of the second screening of the Crystal study of community-dwelling individuals 65+ (n = 383). Main study parameters: thyroid-stimulating hormone level, blood test, lipid profile, albumin, total protein, comprehensive geriatric assessment, 5 years of follow-up.

RESULTS: A thyroid-stimulating hormone level of 3.3–10.0 mIU/L was associated with a 44.6% reduced risk of all-cause mortality (hazard ratio 0.554; 95% confidence interval 0.307–0.999) at 5 years of follow-up, regardless of the presence of non-communicable diseases and geriatric status. A thyroid-stimulating hormone level more 10.0 mIU/L is not associated with an increased risk of mortality. The lower risk of mortality in patients with high thyroid-stimulating hormone levels may be due to a larger thigh muscle circumference. After adjustment for all covariates used and thyroid-stimulating hormone level, a 1 cm increase in thigh muscle circumference was associated with a 4.5% reduction in the risk of all-cause mortality (hazard ratio 0.955; 95% confidence interval 0.932–0.979).

CONCLUSIONS: The lowest risk of all cause-mortality mortality in persons aged 65 years and older is observed with a thyroid-stimulating hormone level of 3.3–10.0 mIU/L. Thyroid-stimulating hormone level more 10.0 mIU/L is not associated with an increased risk of all cause-mortality.

Keywords: thyroid stimulating hormone; mortality; older adults; larger thigh muscle circumference; thigh muscle circumference.

To cite this article

Turusheva AV, Popova KS, Kinder DS. Thyroid paradox in older age. *Russian Family Doctor*. 2024;28(1):53–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD627477>

Received: 05.02.2024

Accepted: 26.02.2024

Published: 28.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

По данным исследований, распространенность гипотиреоза увеличивается с возрастом и (в зависимости от этнической принадлежности, содержания йода в диете, пола и используемых критериев диагностики) может достигать 17,5 % [1]. Более 95 % случаев этого заболевания приходится на его первичную форму. Факторами риска развития гипотиреоза также являются женский пол и генетическая предрасположенность [1]. В зависимости от уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина выделяют субклинический (с повышенным уровнем ТТГ и нормальным уровнем свободного тироксина) и клинический (с повышением уровня ТТГ и снижением уровня свободного тироксина) гипотиреоз.

Щитовидная железа играет важную роль в организме человека, влияя практически на все обменные процессы на протяжении жизни. В связи с этим снижение функции щитовидной железы сопровождается изменением работы многих органов и систем. Наиболее частыми симптомами этого снижения являются выраженная утомляемость, сонливость, сухость кожных покровов, выпадение волос, замедленная речь, отечность лица, пальцев рук и ног, запоры, снижение памяти, зябкость, охриплость голоса, подавленное настроение, диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард, полиартрит, полисиндром, прогрессирующий остеоартроз и др. [2]. Снижение функции щитовидной железы также коррелирует с более высоким риском развития синдрома старческой астении, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин [3–6]. Однако влияние снижения функции щитовидной железы на смертность и в пожилом, и старческом возрасте не так однозначно, и ряд авторов, наоборот, демонстрируют снижение смертности в этих возрастных группах по мере увеличения уровня ТТГ [7, 8]. Кроме того, в нескольких работах выявлена корреляция между высокими уровнями ТТГ в сочетании с нормальными уровнями свободного тироксина и наследуемым долгожительством [9, 10].

Целью исследования — оценить влияние уровня ТТГ на 5-летнюю выживаемость людей пожилого и старческого возрастов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа выполнена на базе второго скрининга исследования «Хрусталь», так как при первом обследовании уровень ТТГ не определяли.

«Хрусталь» — это проспективное когортное исследование случайной выборки лиц в возрасте от 65 лет и старше. Первое обследование выполнено в 2009 г. с включением 611 человек. Второе обследование проведено в 2011–2012 гг. 130 человек отказались от участия во втором скрининге, 98 человек умерли до его начала, 4 человека умерли после взятия анализов во втором обследовании

и не успели пройти весь спектр диагностического тестирования, но были включены в текущий анализ при оценке влияния уровня ТТГ на смертность. Таким образом, в исследование включены 383 человека. Для исключения ошибок, связанных с отказом от участия во втором скрининге 130 человек из первого скрининга, сравнены основные клиничко-демографические характеристики, полученные при первом обследовании лиц, отказавшихся от участия во втором скрининге и согласившихся на него, статистически значимые различия не найдены [11]. Общий срок наблюдения составил 71,9 (58,0 ± 20,4) мес. [11].

Основные параметры обследования перечислены ниже.

1. Уровни ТТГ и витамина D определяли иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на иммунологическом анализаторе Elecsys 2010 (Architect i1000, Япония).
2. Сопутствующие заболевания и лекарственную терапию анализировали по данным опроса и медицинской документации.
3. Артериальное давление измеряли автоматическим тонометром в положении сидя после 5-минутного отдыха.
4. Антропометрическое исследование включало измерение массы тела, роста, окружностей плеча, голени и бедра, толщины кожных складок над трицепсом и над бедром с помощью калипера, индекса массы тела, объема мышц плеча (ОМП) и объема мышц бедра (ОМБ) [11].

ОМП и ОМБ рассчитывали по формулам: $O_{МП} = O_n - 0,314T_T$ и $O_{МБ} = O_б - 0,314T_б$, где $O_{МП}$ — ОМП; O_n — объем плеча (см); T_T — толщина кожной складки трицепса (см); $O_{МБ}$ — ОМБ; $O_б$ — объем бедра (см); $T_б$ — толщина кожной складки бедра (см). Снижение показателя ОМП регистрировали при показателях менее 21 см у женщин и менее 23 см у мужчин [11].

Всем участникам выполнены обследования, описанные далее.

1. Проведена комплексная гериатрическая оценка с определением когнитивных функций (по краткой шкале оценки психического статуса), эмоционального статуса (по гериатрической шкале депрессии), уровня физического функционирования [по краткой батарее тестов физического функционирования (КБТФФ)], нутритивного статуса питания (по краткой шкале оценки статуса питания), частоты падений и переломов в течение последнего года, наличия синдрома старческой астении (по шкале «Возраст не помеха» в сочетании с КБТФФ) [11, 12].
2. Динамометрию проводили с использованием механического кистевого динамометра ДК-50 (ЗАО «Нижнетагильский медико-инструментальный завод», Россия). Снижение силы кистевой динамометрии регистрировали при показателях ниже 90-го центиля, рассчитанного для мужчин и женщин по отдельности в зависимости от их возраста [13].

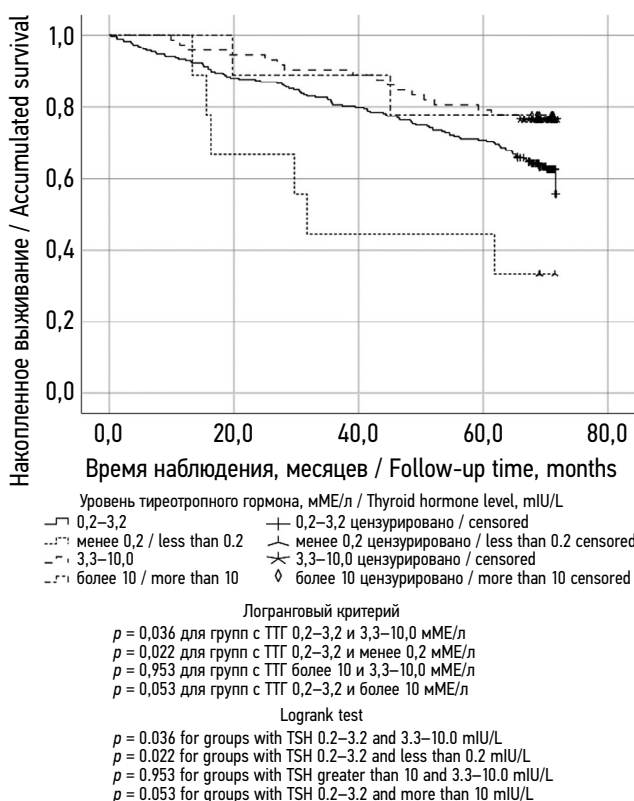


Рисунок. Кривые Каплана – Мейера для определения 5-летней выживаемости у обследованных с разными уровнями тиреотропного гормона (ТТГ)

Figure. Kaplan–Meier curves for 5-year survival of participants with different thyroid-stimulating hormone levels (TSH)

3. Саркопению диагностировали при наличии двух критериев, предложенных Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (European working group on sarcopenia in older people 2): силы сжатия до 10-го центиля и/или длительности выполнения теста 5-кратного подъема со стула без помощи рук дольше 15 с и окружности голени менее 31 см [14].
4. Дополнительно выполняли клинический анализ крови, определяли уровни общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка, альбумина, общего белка и креатинина. Скорость клубочковой фильтрации оценивали по формуле СКД-EPI.

Статистический анализ данных проводили при помощи программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США) и MedCalc 11.5.00 (Medcalc Software, Бельгия). Критической границей достоверности считали величину $p < 0,05$. Для анализа непрерывных данных с нормальным распределением определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки межгрупповых различий применяли тест Манна – Уитни, критерий χ^2 , тест сравнения пропорций, критерий Краскела – Уоллиса. Прогностические модели строили с помощью методов мультиномиальной бинарной логистической и линейной регрессии. Для визуализации анализа выживаемости использованы кривые Каплана – Мейера, достоверность

различий оценивали с помощью Логрангового критерия. Регрессионная модель Кокса с поправкой на пол, возраст и другие коварианты использована для расчета риска смертности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 383 человека в возрасте от 68 до 94 лет. Средний возраст обследованных составил $77,0 \pm 5,7$ лет, доля мужчин — 24,5 % ($n = 94$).

На первом этапе все участники исследования были разделены на 4 группы по уровню ТТГ в соответствии с референтными значениями лаборатории. В первую группу определены 2,4 % ($n = 9$) обследованных с низким уровнем ТТГ (менее 0,2 мМЕ/л), во вторую — 75,5 % ($n = 289$) с нормальным уровнем ТТГ (0,2–3,2 мМЕ/л), в третью — 19,3 % ($n = 74$) с субклиническим гипотиреозом (уровнем ТТГ 3,3–10,0 мМЕ/л), в четвертую группу — 2,9 % ($n = 11$) с ТТГ больше 10,0 мМЕ/л. При анализе влияния уровня ТТГ на смертность в течение 5 лет наблюдения наибольшая выживаемость зафиксирована в группах участников исследования с ТТГ 3,3–10,0 мМЕ/л и выше 10,0 мМЕ/л (рисунок). После поправки на пол и возраст выявленные ассоциации оставались статистически значимыми только при сравнении лиц с уровнями ТТГ 0,2–3,2 и 3,3–10,0 мМЕ/л, а риск смерти в течение 5 лет наблюдения в группе с уровнем ТТГ 3,3–10,0 мМЕ/л был на 43,9 % ниже (отношение рисков 0,561; 95 % ДИ 0,336–0,937), чем в группе с уровнем ТТГ 0,2–3,0 мМЕ/л.

При сравнении клинико-демографических показателей лиц с разными уровнями ТТГ выявлено, что высокие уровни ТТГ чаще встречались у женщин, чем у мужчин ($p < 0,05$) (табл. 1). В группе с низким уровнем ТТГ (менее 0,2 мМЕ/л) была выше частота падений и доля респондентов с индексом Бартел менее 95, чем у обследованных с нормальным и высоким уровнями ТТГ ($p < 0,05$). Другие статистически значимые различия по частоте выявления хронических неинфекционных заболеваний и основных гериатрических синдромов у лиц с низким и высоким уровнями ТТГ не найдены (табл. 1, 2). При оценке антропометрических данных в группе с ТТГ более 3,2 мМЕ/л была выше доля лиц с индексом массы тела более 25 кг/м² и выше показатели ОМБ ($p < 0,05$) (табл. 3). Кроме того, в группе лиц с более высокими показателями ТТГ отмечена тенденция к снижению частоты саркопении, синдрома старческой астении, низкого уровня физического функционирования, синдрома мальнутриции и анемии, хотя эти различия не были статистически достоверны ($p > 0,05$) (табл. 2).

Однако даже после поправки на пол и возраст респондентов, перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий или сахарный диабет, наличие деменции, снижение уровня физического функционирования, нутритивный статус и потерю автономности риск смерти у обследованных

Таблица 1. Клинико-демографические показатели у обследованных с разными уровнями тиреотропного гормона
Table 1. Clinical and demographic parameters of study participants with different thyroid-stimulating hormone levels

Параметр	Уровень тиреотропного гормона в группе				Статистическая значимость
	менее 0,2 мМЕ/л (n = 9)	0,2–3,2 мМЕ/л (n = 289)	3,3–10,0 мМЕ/л (n = 74)	более 10,0 мМЕ/л (n = 11)	
Демографические характеристики					
Мужской пол, n (%)	1 (11,1)	79 (27,3)	13 (17,6)	1(9,1)	p < 0,05
Возраст, М ± SD, лет	80,2 ± 7,1	77,0 ± 5,7	76,8 ± 5,7	76,4 ± 5,1	p > 0,05
Умерли, n (%)	6 (66,7)	108 (37,8)	17 (23,3)	2 (20,0)	p < 0,05
Курение					p < 0,05
• никогда не курили, n (%)	4 (100)	173 (77,6)	59 (92,2)	4 (66,7)	
• курят, n (%)	–	12 (5,4)	1 (1,6)	2 (33,3)	
• бросили курить, n (%)	–	38 (17,0)	4 (6,3)	–	
Частота выявления хронических неинфекционных заболеваний					
Заболевания щитовидной железы в анамнезе, n (%)	–	6(2,1)	1 (2,7)	–	p > 0,05
Фибрилляция предсердий, n (%)	2 (22,2)	122(42,7)	35 (47,9)	3 (30,0)	p > 0,05
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (11,1)	36 (12,5)	10 (13,7)	4 (40,0)	p > 0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	2(22,2)	61(21,3)	13 (17,8)	2 (20,0)	p > 0,05
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	9(100)	257 (88,9)	–	–	p > 0,05
Артериальное давление					p > 0,05
• оптимальное, n (%)	–	19 (6,6)	6 (8,1)	–	
• высокое или нормальное, n (%)	–	31 (10,8)	10 (13,5)	1(9,1)	
Артериальная гипертензия					p > 0,05
• I степени, n (%)	3(33,3)	107 (37,4)	30(40,5)	3 (27,3)	
• II степени, n (%)	4 (44,4)	84 (29,4)	17 (23,0)	4 (36,4)	
• III степени, n (%)	2 (22,2)	45 (15,7)	10 (13,5)	2 (18,2)	
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, n (%)	2 (22,2)	118 (41,1)	27 (37,0)	5 (50,0)	p > 0,05
Сахарный диабет, n (%)	2 (22,2)	61 (21,1)	17 (23,3)	2 (20,0)	p > 0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3(33,3)	71 (24,6)	12 (16,4)	–	p > 0,05
Бронхиальная астма, n (%)	1(11,1)	19(6,6)	2(2,7)	–	p > 0,05
Онкологические заболевания, n (%)	1(11,1)	15 (5,2)	3 (4,1)	–	p > 0,05
Лабораторные показатели					
Анемия, n (%)	4 (44,4)	79 (27,4)	14 (19,2)	2(18,2)	p > 0,05
С-реактивный белок более 5 г/л, n (%)	3 (33,3)	63 (21,8)	15 (20,5)	2(18,2)	p > 0,05
Альбумин менее 35 г/л, n (%)	1 (11,1)	12(4,2)	2 (2,7)	–	p > 0,05
Общий белок менее 60 г/л, n (%)	8(2,8)	–	2 (2,7)	–	p > 0,05
Общий холестерин, М ± SD, ммоль/л	5,9 ± 1,5	5,6 ± 1,2	5,8 ± 1,0	6,1 ± 1,4	p > 0,05
Холестерин липопротеинов низкой плотности, М ± SD, ммоль/л	3,8 ± 1,2	3,6 ± 1,0	3,8 ± 1,0	3,8 ± 1,0	p > 0,05
Холестерин липопротеинов высокой плотности, М ± SD, ммоль/л	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3	p > 0,05
Триглицериды, ммоль/л, М ± SD, ммоль/л	1,7 ± 0,9	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,9	2,1 ± 1,8	p > 0,05
Витамин D					p > 0,05
• 30 нг/дл и более, n (%)	–	10 (3,5)	1 (1,4)	–	
• 20–30 нг/дл, n (%)	3 (33,3)	96 (33,2)	25 (33,8)	6(54,5)	
• менее 20 нг/дл, n (%)	6 (66,7)	183 (63,3)	48(64,9)	5 (45,5)	
Тиреотропный гормон, М ± SD, мМЕ/л	0,06 ± 0,06	1,7 ± 0,7	4,8 ± 1,6	14,5 ± 4,8	p < 0,05
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	2 (22,2)	54(18,7)	16 (21,6)	2(18,2)	p > 0,05

Примечание. М ± SD — среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Таблица 2. Частота гериатрических синдромов у обследованных с разными уровнями тиреотропного гормона**Table 2.** Prevalence of geriatric syndromes in study participants with different thyroid-stimulating hormone levels

Параметр	Уровень тиреотропного гормона в группе				Статистическая значимость
	менее 0,2 мМЕ/л (n = 9)	0,2–3,2 мМЕ/л (n = 289)	3,3–10,0 мМЕ/л (n = 74)	более 10,0 мМЕ/л (n = 11)	
Частота выявления гериатрических синдромов					
Показатель по краткой шкале оценки психического статуса					$p > 0,05$
• 30–28 баллов, n (%)	131 (45,8)	118 (41,4)	30(41,7)	5 (45,5)	
• 27–24 баллов, n (%)	107 (37,4)	69 (24,2)	16 (22,2)	4 (36,4)	
• 23 балла и менее, n (%)	48 (16,8)	98(34,4)	26 (36,1)	2 (18,2)	
Депрессия, n (%)	6 (66,7)	117 (41,2)	22 (30,6)	5 (45,5)	$p > 0,05$
По краткой шкале оценки статуса питания менее 23,5 балла, n (%)	3 (33,3)	94 (32,5)	16 (21,6)	3 (27,3)	$p > 0,05$
Синдром старческой астении, n (%)					$p > 0,05$
• без синдрома, n (%)	2(22,2)	149 (51,6)	37 (50,7)	7 (70,0)	
• преастения, n (%)	1 (11,1)	35 (12,1)	5 (6,8)	1(10,0)	
• наличие синдрома, n (%)	6 (66,7)	99 (34,3)	31 (42,5)	2 (20,0)	
По краткой батарее тестов физического функционирования менее 8 баллов, n (%)	4 (66,7)	131 (52,4)	31 (49,2)	–	$p > 0,05$
Средние значения кистевой динамометрии до 90-го центиля, n (%)	4 (44,4)	77 (26,8)	21 (28,4)	4(36,4)	$p > 0,05$
Саркопения, n (%)	1(11,1)	28 (9,8)	6 (8,1)	–	$p > 0,05$
Недержание мочи, n (%)	6 (66,7)	120 (42,0)	35 (47,9)	3 (30,0)	$p > 0,05$
Индекс Бартел менее 95, n (%)	4 (44,4)	54 (18,9)	11 (15,3)	3(27,3)	$p < 0,05$
Падения, n (%)	7 (77,8)	71 (25,0)	19 (26,0)	–	$p < 0,05$
Переломы, n (%)	2 (22,2)	31 (10,9)	11(15,9)	–	$p > 0,05$

Таблица 3. Антропометрические показатели у обследованных с разными уровнями тиреотропного гормона**Table 3.** Anthropometric indicators of study participants with different thyroid-stimulating hormone levels

Параметр	Уровень тиреотропного гормона в группе				Статистическая значимость				
	менее 0,2 мМЕ/л (n = 9)	0,2–3,2 мМЕ/л (n = 289)	3,3–10,0 мМЕ/л (n = 74)	более 10,0 мМЕ/л (n = 11)					
Индекс массы тела					$p < 0,05$				
• менее 18,5 кг/м ² , n (%)	–	6 (2,1)	–	–					
• 18,5–24,9 кг/м ² , n (%)	2 (22,2)	51 (17,6)	13 (17,6)	–					
• 25–29,9 кг/м ² , n (%)	5 (55,6)	124 (42,9)	27 (36,5)	3 (27,3)					
• 30–34,9 кг/м ² , n (%)	2 (22,2)	78 (27,0)	20 (27,0)	5 (45,5)					
• 35–39,9 кг/м ² , n (%)	–	24 (8,3)	8 (10,8)	3(27,3)					
• 40 и более кг/м ² , n (%)	–	4 (1,4)	6 (8,1)	–					
Объем мышц плеча менее 21 см у женщин и менее 23 см у мужчин, n (%)	2 (25,0)	53 (18,5)	9 (12,2)	–	$p < 0,05$				
Объем мышц бедра, M ± SD, см	M	Ж*	M	Ж*	M	Ж*	M	Ж*	$p < 0,05$
	41,9 ± 5,7	39,8 ± 3,1	42,9 ± 6,8	43,1 ± 7,7	46,5 ± 4,2	45,4 ± 5,9	45,0 ± 5,3	47,5 ± 5,2	

Примечание. M ± SD — среднее арифметическое и стандартное отклонение; M — мужчины; Ж — женщины; * $p < 0,05$ только для женщин.

с уровнем ТТГ 3,3–10,0 мМЕ/л был на 44,6 % ниже (отношение рисков 0,554; 95 % доверительный интервал 0,307–0,999), чем в группе с уровнем ТТГ 0,2–3,2 мМЕ/л. После поправки на показатель ОМБ и падения в течение последнего года выявленные ассоциации между высоким уровнем ТТГ и риском смерти в течение 5 лет наблюдения были статистически не значимы. После поправки на все

используемые выше коварианты и уровень ТТГ увеличение ОМБ на 1 см было ассоциировано со снижением риска смерти на 4,5 % (отношение рисков 0,955; 95 % доверительный интервал 0,932–0,979).

Таким образом, снижение риска смерти у обследованных с высоким уровнем ТТГ может быть связано с более высокими показателями ОМБ. Для оценки влияния уровня

ТТГ на показатель ОМБ проведен дополнительный мультифакторный анализ. По данным анализа, даже после поправки на пол, возраст, нутритивный статус, индекс Бартел, сахарный диабет и острое нарушение мозгового кровообращения увеличение уровня ТТГ на каждые 0,1 мМЕ/л было ассоциировано с увеличением ОМБ на 0,4 см (коэффициент β 0,393; 95 % доверительный интервал 0,130–0,656).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования выявлено, что у лиц в возрасте 65 лет и старше уровень ТТГ 3,3–10,0 мМЕ/л ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин в течение 5 лет наблюдения на 44,6 % вне зависимости от наличие сопутствующих заболеваний и гериатрического статуса. Уровень ТТГ более 10,0 мМЕ/л не ассоциирован с увеличением риска смерти в исследуемой популяции.

Связь между высоким уровнем ТТГ и снижением смертности в пожилом и старческом возрастах продемонстрирована и в других исследованиях [7, 8, 15–17]. J. Riis и соавт. выявили, что у лиц в возрасте 80 лет и старше уровень ТТГ более 10 мМЕ/л ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин в течение 3,7 года наблюдения на 19 % [8]. Более высокие уровни ТТГ также были ассоциированы со снижением риска помещения пожилых людей в дома престарелых и потерей автономности с отношением шансов 0,85 (95 % ДИ 0,80–0,91) при ТТГ 5–10 мМЕ/л и отношением шансов 0,68 (95 % ДИ 0,54–0,85) при ТТГ более 10 мМЕ/л [8]. В исследовании G. Ogliari и соавт. повышение ТТГ на 1 мМЕ/л также было ассоциировано со снижением риска смерти на 17 % [7].

С другой стороны, в двух метаанализах (26 и 27 исследований), опубликованных в 2020 и 2023 гг., уровень ТТГ более 10 мМЕ/л у лиц старше 60 лет, напротив, был ассоциирован с увеличением риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Однако субклинический гипотиреоз в данных метаанализах не был связан с увеличением как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [4, 5]. Кроме того, в метаанализе T. Tsai и соавт. у лиц в возрасте 80 лет и старше также отмечали тенденцию к снижению риска смерти при ТТГ более 10,0 мМЕ/л, хотя эта разница и не была статистически достоверной [4].

Неоднозначные результаты исследований влияния уровня ТТГ на смертность в пожилом и старческом возрастах могут быть связаны с дизайном исследований и характеристиками выборки. Большинство исследований, показывающих снижение риска смерти от всех причин в пожилом и старческом возрастах при высоком уровне ТТГ, носят проспективный характер, а демонстрирующие увеличение риска смерти — ретроспективный [4, 5]. Кроме того, высокий риск смерти при субклиническом

гипотиреозе чаще фиксировали в исследованиях, проведенных в Азии, а снижение риска или его отсутствие — в США или Европе [4, 5]. Это может быть обусловлено региональными различиями в уровне потребления йода, так как его количество в рационе влияет не только на распространенность гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита, но и на смертность. Предыдущие данные National Health and Nutrition Examination Survey показали, что риск смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний в течение 19 лет наблюдения был значительно выше при высоком, чем при адекватном потреблении йода [18]. Следовательно, необходимы дополнительные исследования для изучения связи между региональными различиями в потреблении йода, уровнем ТТГ и смертностью среди лиц пожилого и старческого возрастов.

В настоящем исследовании повышение ТТГ не было ассоциировано с увеличением частоты снижения когнитивных функций, уровня физического функционирования и силы мышц, а также депрессии. Эти данные нашли подтверждение и в метаанализе 4 проспективных когортных исследований [19], где было выявлено, что назначение гормонозаместительной терапии при субклиническом гипотиреозе не влияет на течение указанных гериатрических синдромов у людей пожилого и старческого возрастов [19].

Данные о влиянии гормонозаместительной терапии у пациентов с высоким уровнем ТТГ на смертность также неоднозначны. Недавний метаанализ 5 проспективных и 2 рандомизированных контролируемых исследований не показал снижения смертности в возрасте 70 лет и старше при назначении L-тироксина пациентам с субклиническим гипотиреозом [20]. Ряд авторов показали даже увеличение риска смерти пациентов пожилого и старческого возрастов с субклиническим гипотиреозом при назначении им гормонозаместительной терапии [21]. Кроме того, в исследовании J. Riis и соавт. назначение L-тироксина пациентам с ТТГ более 10 мМЕ/л было ассоциировано с увеличением риска смерти в первые 6 мес. после начала лечения на 80 % [8]. Таким образом, несмотря на широкую распространенность назначения L-тироксина пациентам пожилого и старческого возрастов, на сегодняшний день нет однозначных доказательств необходимости его использования при повышенном уровне ТТГ, но без клинической картины гипотиреоза.

В текущей работе более высокие уровни ТТГ были ассоциированы с более высокими показателями ОМБ и со снижением риска падений в исследуемой популяции. Такие ассоциации могут быть одной из причин более низкой смертности у лиц со снижением функции щитовидной железы. Кроме того, по данным исследований, высокий уровень свободного тироксина является одним из факторов риска развития саркопении и снижения аппендикулярной мышечной массы даже у здоровых лиц пожилого и старческого возрастов [22–24]. Данные изменения могут быть связаны с несколькими факторами. Более высокие уровни

свободного тироксина ассоциированы с увеличением скорости метаболизма в состоянии покоя, потерей жировой массы, что повышает риск снижения метаболического резерва, потери автономности и развития синдрома старческой астении [25]. В настоящем исследовании более низкие уровни ТТГ не были ассоциированы с увеличением риска развития саркопении, тем не менее при сравнении частоты саркопении в группах с разными уровнями ТТГ отмечено ее снижение у лиц с более высокими показателями ТТГ, а у обследованных с ТТГ более 10 мМЕ/л не было зарегистрировано ни одного случая саркопении. Кроме того, как гипотиреоз, так и гипертиреоз могут влиять на объем мышц и их силу. По данным исследований, у людей с явным и субклиническим гипертиреозом сила мышц сгибателей и разгибателей колена, а также площадь поперечного сечения мышц середины бедра значительно ниже, чем у людей с эутиреоидным статусом [26]. На объем мышечной массы в пожилом и старческом возрасте также влияет питание и уровень физической активности. Хотя в настоящем исследовании не проанализировано влияние уровня физической активности на объем мышечной массы, тем не менее более высокие уровни ТТГ были ассоциированы с более высокими показателями ОМБ даже после поправки на пол, возраст, нутритивный статус, индекс Бартел, перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения и сахарный диабет.

К недостаткам исследования можно отнести то, что для оценки функции щитовидной железы определен только уровень ТТГ, но не уровни свободных трийодтиронина и тироксина. Преимуществами работы является анализ случайной выборки лиц в возрасте 65 лет и старше, а также проспективный характер исследования и широкий спектр обследований.

ВЫВОДЫ

1. Уровень ТТГ 3,3–10,0 мМЕ/л ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин в течение 5 лет наблюдения на 44,6 %.
2. Уровень ТТГ более 10,0 мМЕ/л не ассоциирован с увеличением риска смерти в исследуемой популяции.
3. Высокие уровни ТТГ ассоциированы с более высокими показателями объема мышц бедра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петунина Н.А. Особенности диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов // Проблемы Эндокринологии. 2008. Т. 54, № 3. С. 36–42. EDN: ZIMZGQ doi: 10.14341/probl200854336-42
2. Клинические рекомендации. Гипотиреоз. 2023 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/531_3. Дата обращения: 29.02.2024.
3. Ning Y., Cheng Y.J., Liu L.J., et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and

4. Высокие показатели объема мышц бедра ассоциированы со снижением риска смерти у людей пожилого и старческого возрастов вне зависимости от уровня ТТГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Первое обследование в исследовании «Хрусталь» было выполнено при поддержке Гранта Президента Российской Федерации № 192-RP, второе — без финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.В. Турушева* — разработка концепции, проведение исследования, анализ данных, написание и редактирование текста; *К.С. Попова, Д.С. Киндер* — обзор литературы, написание текста.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова (№ 1 от 22.01.2014).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The first examination in the Crystal study was carried out with the support of the Grant of the President of the Russian Federation No. 192-RP, the second — without funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *A.V. Turusheva* — concept and design of the study, survey, data analysis, text writing, final revision; *K.S. Popova, D.S. Kinder* — review of the literature, text writing.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (No. 1 of 22.01.2014).

mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants // BMC Med. 2017. Vol. 15, N. 1. P. 21. doi: 10.1186/s12916-017-0777-9

4. Tsai T.Y., Tu Y.K., Munir K.M., et al. Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population: a systematic review and meta-analysis // J Clin Endocrinol Metab. 2020. Vol. 105, N. 6. P. dgz186. doi: 10.1210/clinem/dgz186

5. Zhong J., Mu D., Zou Y., et al. High thyrotropin levels and risk of mortality in the elderly with subclinical hypothyroidism:

a systematic review and meta-analysis // *Endocr Pract.* 2023. Vol. 29, N. 3. P. 206–213. doi: 10.1016/j.eprac.2022.11.011

6. Guan B., Luo J., Huang X., et al. Association between thyroid hormone levels and frailty in the community-dwelling oldest-old: a cross-sectional study // *Chin Med J (Engl).* 2022. Vol. 135, N. 16. P. 1962–1968. doi: 10.1097/CM9.0000000000002208

7. Ogliari G., Smit R.A., van der Spoel E., et al. Thyroid status and mortality risk in older adults with normal thyrotropin: sex differences in the Milan geriatrics 75+ cohort study // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017. Vol. 72, N. 4. P. 554–559. doi: 10.1093/gerona/glw113

8. Riis J., Kragholm K., Torp-Pedersen C., Andersen S. Association between thyroid function, nursing home admission and mortality in community-dwelling adults over 80 years // *Arch Gerontol Geriatr.* 2023. Vol. 104. P. 104806. doi: 10.1016/j.archger.2022.104806

9. Jansen S.W., Akintola A.A., Roelfsema F., et al. Human longevity is characterised by high thyroid stimulating hormone secretion without altered energy metabolism // *Sci Rep.* 2015. Vol. 5. P. 11525. doi: 10.1038/srep11525

10. Atzmon G., Barzilai N., Surks M.I., Gabriely I. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94, N. 12. P. 4768–4775. doi: 10.1210/jc.2009-0808

11. Turusheva A., Frolova E., Hegendoerfer E., Degryse J.M. Predictors of short-term mortality, cognitive and physical decline in older adults in northwest Russia: a population-based prospective cohort study // *Aging Clin Exp Res.* 2017. Vol. 29, N. 4. P. 665–673. doi: 10.1007/s40520-016-0613-7

12. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020. № 1. С. 11–46. EDN: JCMOSK doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46

13. Турушева А.В., Фролова Е.В., Дегриз Я.М. Расчет возрастных норм результатов кистевой динамометрии для здоровых людей старше 65 лет в Северо-Западном регионе России: результаты проспективного когортного исследования «Хрусталь» // *Российский семейный врач.* 2017. Т. 21, № 4. С. 29–35. EDN: YMQLK doi: 10.17816/RFD2017429-35

14. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age Ageing.* 2019. Vol. 48, N. 4. P. 601. doi: 10.1093/ageing/afz046

15. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J., et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age // *JAMA.* 2004. Vol. 292, N. 21. P. 2591–2599. doi: 10.1001/jama.292.21.2591

16. Jansen S.W., Roelfsema F., van der Spoel E., et al. Familial longevity is associated with higher TSH secretion and strong TSH-FT3

relationship // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 100, N. 10. P. 3806–3813. doi: 10.1210/jc.2015-2624

17. Rozing M.P., Houwing-Duistermaat J.J., Slagboom P.E., et al. Familial longevity is associated with decreased thyroid function // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. Vol. 95, N. 11. P. 4979–4984. doi: 10.1210/jc.2010-0875

18. Inoue K., Leung A.M., Sugiyama T., et al. Urinary iodine concentration and mortality among U.S. adults // *Thyroid.* 2018. Vol. 28, N. 7. P. 913–920. doi: 10.1089/thy.2018.0034

19. Du Puy R.S., Poortvliet R.K.E., Mooijaart S.P., et al. Outcomes of thyroid dysfunction in people aged eighty years and older: an individual patient data meta-analysis of four prospective studies (towards understanding longitudinal international older people studies consortium) // *Thyroid.* 2021. Vol. 31, N. 4. P. 552–562. doi: 10.1089/thy.2020.0567

20. Peng C.C., Huang H.K., Wu B.B., et al. Association of thyroid hormone therapy with mortality in subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab.* 2021. Vol. 106, N. 1. P. 292–303. doi: 10.1210/clinem/dgaa777

21. Grossman A., Feldhamer I., Meyerovitch J. Treatment with levothyroxin in subclinical hypothyroidism is associated with increased mortality in the elderly // *Eur J Intern Med.* 2018. Vol. 50. P. 65–68. doi: 10.1016/j.ejim.2017.11.010

22. Ibad H.A., Mammen J.S., Simonsick E.M., et al. Higher thyroid hormone has a negative association with lower limb lean body mass in euthyroid older adults: Analysis from the Baltimore Longitudinal study of aging // *Front Aging.* 2023. Vol. 4. P. 1150645. doi: 10.3389/fragi.2023.1150645

23. Tosheva G., Siderova M. Thyrotoxicosis and its relation to sarcopenia, muscle strength, muscle mass and physical performance // *Acta Endocrinol (Buchar).* 2023. Vol. 19, N. 2. P. 269–273. doi: 10.4183/aeb.2023.269

24. Choi Y.J., Lee Y., Kim K.-M., et al. Higher free thyroxine levels are associated with sarcopenia in elderly Koreans // *Osteoporosis and Sarcopenia.* 2015. Vol. 1, N. 2. P. 127–133. doi: 10.1016/j.afos.2015.11.001

25. Kim S., Welsh D.A., Ravussin E., et al. An elevation of resting metabolic rate with declining health in nonagenarians may be associated with decreased muscle mass and function in women and men, respectively // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013. Vol. 69, N. 6. P. 650–656. doi: 10.1093/gerona/glt150

26. Brennan M.D., Powell C., Kaufman K.R., et al. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle // *Thyroid.* 2006. Vol. 16, N. 4. P. 375–380. doi: 10.1089/thy.2006.16.375

REFERENCES

1. Petunina NA. The diagnosis and treatment of thyroid diseases in the elderly. *Problems of Endocrinology.* 2008;54(3):36–42. EDN: ZIMZGQ doi: 10.14341/probl200854336-42

2. Clinical guidelines. Hypothyroidism. 2023 [Internet]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/531_3. Accessed: 29 Feb 2024. (In Russ.)

3. Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med.* 2017;15(1):21. doi: 10.1186/s12916-017-0777-9

4. Tsai TY, Tu YK, Munir KM, et al. Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):dgz186. doi: 10.1210/clinem/dgz186

5. Zhong J, Mu D, Zou Y, et al. High thyrotropin levels and risk of mortality in the elderly with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2023;29(3):206–213. doi: 10.1016/j.eprac.2022.11.011

6. Guan B, Luo J, Huang X, et al. Association between thyroid hormone levels and frailty in the community-dwelling oldest-old:

- a cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(16):1962–1968. doi: 10.1097/CM9.0000000000002208
7. Ogliari G, Smit RA, van der Spoel E, et al. Thyroid status and mortality risk in older adults with normal thyrotropin: sex differences in the Milan geriatrics 75+ cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(4):554–559. doi: 10.1093/gerona/glw113
8. Riis J, Kragholm K, Torp-Pedersen C, Andersen S. Association between thyroid function, nursing home admission and mortality in community-dwelling adults over 80 years. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;104:104806. doi: 10.1016/j.archger.2022.104806
9. Jansen SW, Akintola AA, Roelfsema F, et al. Human longevity is characterised by high thyroid stimulating hormone secretion without altered energy metabolism. *Sci Rep*. 2015;5:11525. doi: 10.1038/srep11525
10. Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, Gabriely I. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4768–4775. doi: 10.1210/jc.2009-0808
11. Turusheva A, Frolova E, Hegendoerfer E, Degryse JM. Predictors of short-term mortality, cognitive and physical decline in older adults in northwest Russia: a population-based prospective cohort study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(4):665–673. doi: 10.1007/s40520-016-0613-7
12. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11–46. EDN: JCMOSK doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
13. Turusheva AV, Frolova EV, Degryse JM. Development of reference ranges of handgrip strength among healthy adults 65+ in Northwest Russia: a prospective population-based cohort Crystal study. *Russian Family Doctor*. 2017;21(4):29–35. EDN: YMQKLLK doi: 10.17816/RFD2017429-35
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046
15. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004;292(21):2591–2599. doi: 10.1001/jama.292.21.2591
16. Jansen SW, Roelfsema F, van der Spoel E, et al. Familial longevity is associated with higher tsh secretion and strong TSH-fT3 relationship. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3806–3813. doi: 10.1210/jc.2015-2624
17. Razing MP, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, et al. Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4979–4984. doi: 10.1210/jc.2010-0875
18. Inoue K, Leung AM, Sugiyama T, et al. Urinary iodine concentration and mortality among U.S. adults. *Thyroid*. 2018;28(7):913–920. doi: 10.1089/thy.2018.0034
19. Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, et al. Outcomes of thyroid dysfunction in people aged eighty years and older: an individual patient data meta-analysis of four prospective studies (towards understanding longitudinal international older people studies consortium). *Thyroid*. 2021;31(4):552–562. doi: 10.1089/thy.2020.0567
20. Peng CC, Huang HK, Wu BB, et al. Association of thyroid hormone therapy with mortality in subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):292–303. doi: 10.1210/clinem/dgaa777
21. Grossman A, Feldhamer I, Meyerovitch J. Treatment with levothyroxin in subclinical hypothyroidism is associated with increased mortality in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2018;50:65–68. doi: 10.1016/j.ejim.2017.11.010
22. Ibad HA, Mammen JS, Simonsick EM, et al. Higher thyroid hormone has a negative association with lower limb lean body mass in euthyroid older adults: Analysis from the Baltimore Longitudinal study of aging. *Front Aging*. 2023;4:1150645. doi: 10.3389/fragi.2023.1150645
23. Tosheva G, Siderova M. Thyrotoxicosis and its relation to sarcopenia, muscle strength, muscle mass and physical performance. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2023;19(2):269–273. doi: 10.4183/aeb.2023.269
24. Choi YJ, Lee Y, Kim K-M, et al. Higher free thyroxine levels are associated with sarcopenia in elderly Koreans. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2015;1(2):127–133. doi: 10.1016/j.afos.2015.11.001
25. Kim S, Welsh DA, Ravussin E, et al. An elevation of resting metabolic rate with declining health in nonagenarians may be associated with decreased muscle mass and function in women and men, respectively. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;69(6):650–656. doi: 10.1093/gerona/glt150
26. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, et al. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid*. 2006;16(4):375–380. doi: 10.1089/thy.2006.16.375

ОБ АВТОРАХ

* **Анна Владимировна Турушева**, д-р. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;
ORCID: 0000-0003-3347-0984;
eLibrary SPIN: 9658-8074;
e-mail: anna.turusheva@gmail.com

Ксения Сергеевна Попова;
ORCID: 0009-0001-5075-3102;
e-mail: kseniyapopova928@gmail.com

Дарья Сергеевна Киндер;
ORCID: 0009-0002-2214-7890;
e-mail: da-2@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Anna V. Turusheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: 0000-0003-3347-0984;
eLibrary SPIN: 9658-8074;
e-mail: anna.turusheva@gmail.com

Ksenia S. Popova, MD;
ORCID: 0009-0001-5075-3102;
e-mail: kseniyapopova928@gmail.com

Daria S. Kinder, MD;
ORCID: 0009-0002-2214-7890;
e-mail: da-2@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author