



ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЛИПОПРОТЕИНОВ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ 18-39 ЛЕТ

Ю. И. Белоус, Л. В. Якубова

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Разработать метод прогнозирования риска развития нарушений обмена липопротеинов у лиц 18-39 лет.

Материал и методы. Обследованы 137 молодых здоровых лиц (33,6% ($n=46$) юношей и 66,4% ($n=91$) девушек), в возрасте 20 [20;21] лет. Выполняли оценку факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), физикальное обследование, инструментальную и лабораторную диагностику. Определяли уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности, триглицеридов в сыворотке крови.

Результаты. В ходе исследования была построена модель логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи, в которую вошли следующие статистически значимые предикторы: пол пациента, наличие отягощенной наследственности, уровень ЛПНП и значение коэффициента атерогенности. Пороговая вероятность для данной модели ($P_0=0,43$) была выбрана по результатам ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила $AUC=0,784$ (95% ДИ: 0,689-0,878), чувствительность – 73%, специфичность – 70%, точность классификации – 71%.

Выводы. Факторы риска ССЗ достаточно широко распространены среди лиц молодого возраста, и встречаются с одинаковой частотой, независимо от возраста. У молодых лиц встречаемость 3 и более факторов риска ССЗ составила 4,4%.

Наиболее значимые прогностические факторы, ассоциированные с развитием нарушения обмена липопротеинов у лиц в возрасте 18-39 лет – мужской пол, наличие отягощенной наследственности, уровень ЛПНП и значение коэффициента атерогенности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, факторы риска, обмен липопротеинов, молодой возраст.

Для цитирования: Белоус, Ю. И. Оценка риска развития нарушений обмена липопротеинов у лиц в возрасте 18-39 лет // Ю. И. Белоус, Л. В. Якубова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 6. С. 560-564. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-6-560-564>.

Введение

По причине хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) ежегодно умирают 41 млн человек в мире, при этом первое место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (52-55% всех смертельных случаев) [1]. Не исключение и Республика Беларусь (РБ), где ССЗ тоже – главная причина смертности (57,1%) в ее структуре [2].

В течение последних нескольких десятилетий в странах с высоким уровнем развития ведется активная борьба, направленная на снижение ССЗ и смертности от них. Благодаря этим комплексным программам, удалось значительно снизить заболеваемость и смертность от атеросклероза. Однако анализ возрастных показателей демонстрирует тревожные тенденции в популяции лиц молодого возраста. Так, в США доля острых инфарктов миокарда (ИМ) у пациентов в возрасте 35-54 лет возросла с 27 до 32% с 1995 по 2014 г. [3]. В России с 2012 по 2014 г. доля лиц молодого возраста (до 45 лет), перенесших острый ИМ, составила 5,7%, летальность 12,8%, причем 90% пациентов были мужского пола [4]. Данный факт можно объяснить высокой распространенностью основных факторов риска (ФР) развития ССЗ уже в молодом возрасте.

Одним из компонентов, запускающим каскад формирования атеросклеротического поражения сосудов, служит дислипидемия. Согласно исследованию STEPS-2020, дислипидемию име-

ют 42,6% белорусов. Отмечается рост гиперхолестеринемии в возрасте 18-29 лет; так, в 2020 г. она диагностирована у 15,8% [5], что на 4,6% больше, чем в 2016 г. [6]. При этом в большинстве случаев нарушения липидного обмена у молодых людей протекают бессимптомно. Гиперхолестеринемия как самостоятельно, так и в сочетании с другими ФР развития ССЗ, может приводить к развитию атеросклероза уже в молодом возрасте. У жителей РБ в возрасте 18-29 лет три и более ФР ХНИЗ (ежедневное табакокурение, потребление менее 5 порций овощей и/или фруктов в день, гиподинамия, избыточная масса тела, повышенное артериальное давление) встречалось у 33% обследованных [5]. Сходные тенденции распространенности ФР ССЗ среди лиц молодого возраста наблюдаются и в России [7, 8, 9]. Такая динамика может быть связана с недооценкой ФР ССЗ у лиц данной возрастной категории.

Гиперхолестеринемия изменяет механические характеристики сосудов задолго до клинических проявлений атеросклероза [10, 11, 12]. Исследование 14215 работающих мужчин в возрасте 38 ± 9 лет, проведенное в Японии, показало, что повышенные уровни общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови были связаны с повышенным риском развития артериальной гипертензии (АГ) [13]. Есть данные, что в китайской когорте высокий уровень триглицеридов

(ТГ) и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) связаны с более высоким риском впервые возникшей АГ даже у практически здоровых людей [14, 15]. Учитывая, что нарушения липидного обмена развиваются в молодом возрасте, актуальна проблема прогнозирования данного состояния, как непосредственной причины развития атеросклероза.

Таким образом, оценка риска – важный инструмент как в информировании пациентов, так и в подборе мер вмешательства, которые могут способствовать снижению общего сердечно-сосудистого риска (ССР). На сегодняшний день оценка ССР проводится с помощью инструментов расчета вероятности развития ССЗ под влиянием разных ФР и с учетом их взаимодействия. Несмотря на это, данные системы оценки рисков не могут быть использованы у лиц моложе 40 лет, что является их существенным недостатком.

Цель исследования – разработать метод прогнозирования риска развития нарушений обмена липопротеинов у лиц 18-39 лет.

Материал и методы

В исследование включены 137 молодых лиц, из них 33,6% (n=46) юношей и 66,4% (n=91) девушек, средний возраст 20 [20; 21] лет. Длительность динамического наблюдения составила 12 недель. Здоровые добровольцы были включены в группы при их соответствии критериям включения/невыключения в исследование.

Критерии включения в исследование: молодые практически здоровые лица 18-39 лет, мужского и женского пола; отсутствие клинических, лабораторных и инструментальных критериев ССЗ и метаболических нарушений; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невыключения: наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, нарушение толерантности к углеводам.

Всем обследованным была выполнена оценка ФР развития ССЗ. Определение уровня ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ в сыворотке крови проводилось с использованием реагентов «Диасенс» на анализаторе «BS 330». Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по формуле: $КА = ОХ - ЛПВП / ЛПВП$.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Для регрессионного и ROC-анализа использовался язык программирования «R» – 3.6.0. Полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении долей (процентов) использовался точный тест Фишера. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. За критический уровень статистической значимости нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. На основании наблюдений за исследуемой выборкой построено уравнение бинарной регрессии с

логит-функцией связи. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки частоты основных ФР развития ССЗ у здоровых добровольцев (n=137) с разделением по полу (группа юношей и группа девушек) представлены в % положительных ответов на вопросы анкетирования в таблице 1.

Таблица 1. – Встречаемость факторов риска ССЗ у молодых лиц

Table 1. – Incidence of CV risk factors in young adults

Вопросы анкеты	Положительные ответы у юношей (n=46)	Положительные ответы у девушек (n=91)
Ваши родители переносили инсульт, инфаркт миокарда (мужчины до 55 лет; женщины до 65 лет)?	4,3%	6,6%
Имела ли место у близких родственников смертность от ССЗ (мужчины до 55 лет; женщины до 65 лет)?	8,7%	22%
Вы употребляете алкоголь (>360 мл 40% водки/мес., 900 мл вина, 3000 мл пива)?	39,1%	23,1%
Вы курите или курили когда-либо?	28,2%	22%
Количество сигарет в день	5 [3; 10]	5,5 [2; 10]
Вы регулярно употребляете кофе, крепкий чай больше 3-х доз/сут (=500 мл)?	30,4%	21,2%
Длительность ежедневных физических нагрузок, минут	276±151,4	246,3±144,2

Анализ анкетирования показал, что у молодых лиц частота встречаемости ФР ССЗ не различалась по полу ($p \geq 0,05$), при этом гиперхолестеринемия встречалась у 16,7%, а 3 и более ФР – у 4,4% молодых лиц.

На основании полученных клинико-анамнестических и лабораторных данных (табл. 2) нами построена модель, позволяющая прогнозировать риск развития нарушений обмена липопротеинов у молодых лиц.

В ходе статистической обработки данных была построена модель логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи, включающая следующие предикторы: пол пациента, наличие отягощенной наследственности, уровень ЛПНП и значение КА. Оценки коэффициентов полученной модели представлены в таблице 3.

Таблица 2. – Показатели липидограммы у молодых лиц**Table 2.** – Lipid profile in young adults

Показатели, единицы измерения	Юноши (n=46)	Девушки (n=91)
ОХ, ммоль/л	4,2 [3,6; 4,7]	4,5 [3,9; 5,0]
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,8]
ЛПНП, ммоль/л	2,3 [1,6; 2,7]	2,3 [1,7; 2,7]
ТГ, ммоль/л	1,0 [1,8; 1,3]	0,8 [0,7; 1,1]
КА	2,3 [1,8; 2,8]*	1,7 [1,6; 2,3]

Таблица 3. – Предикторы модели, предсказывающей риск развития нарушений обмена липопротеинов у молодых лиц**Table 3.** – Predictors of a model predicting risk of lipoprotein metabolism disorders in young individuals

Предиктор	Оценка	Стандартное отклонение	Z-значение	p
(Intercept)	-4,465	0,824	-5,42	0
Пол пациента (1 – мужской; 0 – женский)	0,891	0,392	2,272	0,023
Отягощенная наследственность (1 – да; 0 – нет)	0,909	0,451	2,015	0,044
Уровень ЛПНП, ммоль/л	1,036	0,244	4,244	0
КА	0,612	0,272	2,248	0,025

Как следует из таблицы 3, оценки коэффициентов, включенных в модель предикторов, были статистически значимы (при пороговом значении 0,05). Линейный предиктор уравнения данной модели логистической регрессии (1), положенной в основу модели прогнозирования риска развития нарушений обмена липопротеинов у пациентов в возрасте 18-39 лет, для практического использования получил название «вероятность развития дислипидемии» (ВРД) и приобрел следующий вид:

$$\text{ВРД} = 1/(1+e^{-(0,891 \cdot \text{пол} + 0,909 \cdot \text{ОН} + 1,036 \cdot \text{ЛПНП} + 0,612 \cdot \text{КА}) - 4,465}) \quad (1)$$

где пол – мужской пол = 1; ОН – отягощенная наследственность = 1; ЛПНП – уровень ЛПНП (ммоль/л); КА – значение КА;

-4,465 – свободный член уравнения логистической регрессии;

e – основание натурального логарифма (e ≈ 2,7183).

Пороговая вероятность для данной модели (P0=0,43) была выбрана по результатам ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила AUC=0,784 (95% ДИ: 0,689-0,878). При указанном выше пороге отсечения чувствительность метода составляет 73%, специфичность – 70%, точность классификации – 71%.

Таким образом, если установлено, что ВРД ≥ 0,43, принимается решение об отнесении лица к группе с высокой вероятностью развития нарушений обмена липопротеинов, ему должны проводиться персонализированная коррекция ФР: соблюдение гипохолестериновой диеты, контроль уровня ЛПНП, ЛПВП, ОХ в сыворотке крови не реже 1 раза в год. При значении ВРД < 0,43 пациента относят к группе низкого риска, ему необходимо провести консультирование по медицинской профилактике нарушений липидного обмена и определить периодичность проведения диспансеризации с учетом группы диспансерного наблюдения согласно возрасту.

Заключение

ФР ССЗ достаточно широко распространены среди лиц молодого возраста, встречаются с одинаковой частотой, независимо от возраста. У молодых лиц встречаемость 3 и более ФР ССЗ составила 4,4%.

Наиболее значимые прогностические факторы, ассоциированные с развитием нарушения обмена липопротеинов у лиц в возрасте 18-39 лет – мужской пол, наличие отягощенной наследственности, уровень ЛПНП и значение КА.

При расчетном значении пороговой вероятности более 0,43 разработанное уравнение позволяет выявлять лиц, имеющих риск развития нарушения обмена липопротеинов с чувствительностью 73,0%, специфичностью 70,0% и общей точностью 71%. Использование данного метода позволит оценить вероятность развития атерогенных изменений в липидограмме и обосновать необходимость контроля уровней липидов в крови у лиц в возрасте 18-39 лет.

Литература

1. Саркоидоз : клинические рекомендации / Российское Респираторное Общество. Общероссийское Педиатрическое респираторное общество. Российское Научное Медицинское Общество Терапевтов. – URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 06.06.2024).
2. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments / R. Jain, D. Yadav, N. Puranik [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, iss. 4. – Art. 1081. – doi: 10.3390/jcm9041081.
3. Sarcoidosis and granuloma genes: a family-based study in African-Americans / B. A. Rybicki, M. J. Malariak, L. M. Poisson, M. C. Iannuzzi // *Eur Respir J.* – 2004. – Vol. 24, iss. 2. – P. 251-257. – doi: 10.1183/09031936.04.00005904.
4. Increased frequency of the uncommon tumor necrosis factor –857T allele in British and Dutch patients with sarcoidosis / J. C. Grutters, H. Sato, P. Pantelidis [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 165, iss. 8. – P. 1119-1124. – doi: 10.1164/ajrccm.165.8.200110-0320.
5. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population / N. J. Brennan, P. Crean, J. P. Long, M. X. Fitzgerald // *Thorax.* – 1984. – Vol. 39, iss. 1. – P. 14-18. – doi: 10.1136/thx.39.1.14.
6. Akyildiz, E. Familial sarcoidosis: Report of a mother and her son / E. Akyildiz, S. Kobak // *Eur J Rheumatol.* – 2017. – Vol. 44, iss. 4. – P. 284-287. – doi: 10.5152/eurjrheum.2017.17029.
7. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders / G. W. Hunninghake, U. Costabel, M. Ando [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 1999. – Vol. 16, iss. 2. – P. 149-173.
8. Familial aggregation and heritability of sarcoidosis: a Swedish nested case-control study / M. Rossides, J. Grunewald, A. Eklund [et al.] // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52, iss. 2. – Art. 1800385. – doi: 10.1183/13993003.00385-2018.
9. Terwiel, M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: A systematic literature review / M. Terwiel, C. H. M. van Moorsel // *Respir Med.* – 2019. – Vol. 149. – P. 36-41. – doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
10. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis / M. Schurmann, P. Reichel, B. Muller-Myhsok [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164, iss. 5. – P. 840-846. – doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2007056.
11. Five cases of sarcoidosis in one family: a new immunological link? / J. Elford, P. Fitch, E. Kaminski [et al.] // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55, iss. 4. – P. 343-344. – doi: 10.1136/thorax.55.4.343.
12. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiology study of sarcoidosis (ACCESS) / B. A. Rybicki, M. C. Iannuzzi, M. M. Frederick [et al.] ; ACCESS Research Group // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164, iss. 1. – P. 2085-2091. – doi: 10.1164/ajrccm.164.1.2106001.
13. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline / E. D. Crouser, L. A. Maier, K. C. Wilson [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 201, iss. 8. – P. e26-e51. – doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
14. Sarkoidoz. Klinicheskie rekomendacii. 2022. Available from: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>
15. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med.* 2020;9(4):1081. doi: 10.3390/jcm9041081.
16. Rybicki BA, Malariak MJ, Poisson LM, Iannuzzi MC. Sarcoidosis and granuloma genes: a family-based study in African-Americans. *Eur Respir J.* 2004;24(2):251-257. doi: 10.1183/09031936.04.00005904.
17. Grutters JC, Sato H, Pantelidis P, Lagan AL, McGrath DS, Lammers JW, van den Bosch JM, Wells AU, du Bois RM, Welsh KI. Increased frequency of the uncommon tumor necrosis factor –857T allele in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(8):1119-1124. doi: 10.1164/ajrccm.165.8.200110-0320.
18. Brennan NJ, Crean P, Long JP, Fitzgerald MX. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population. *Thorax.* 1984;39(1):14-18. doi: 10.1136/thx.39.1.14.
19. Akyildiz E, Kobak S. Familial sarcoidosis: Report of a mother and her son. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(4):284-287. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.17029.
20. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16(2):149-173.
21. Rossides M, Grunewald J, Eklund A, Kullberg S, Di Giuseppe D, Askling J, Arkema EV. Familial aggregation and heritability of sarcoidosis: a Swedish nested case-control study. *Eur Respir J.* 2018;52(2):1800385. doi: 10.1183/13993003.00385-2018.
22. Terwiel M, van Moorsel CHM. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: A systematic literature review. *Respir Med.* 2019;149:36-41. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
23. Schurmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B, Schlaak M, Muller-Quernheim J, Schwinger E. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):840-846. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2007056.
24. Elford J, Fitch P, Kaminski E, McGavin C, Wells IP. Five cases of sarcoidosis in one family: a new immunological link? *Thorax.* 2000;55(4):343-344. doi: 10.1136/thorax.55.4.343.
25. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, Terrin ML, Moller DR, Barnard J, Baughman RP, DePalo L, Hunninghake G, Johns C, Judson MA, Knatterud GL, McLennan G, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Teirstein AS, Weinberger SE, Yeager H, Cherniack R; ACCESS Research Group. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiology study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(11):2085-2091. doi: 10.1164/ajrccm.164.11.2106001.
26. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, Abston E, Bernstein RC, Blankstein R, Chen ES, Culver DA, Drake W, Drent M, Gerke AK, Ghobrial M, Govender P, Hamzeh N, James WE, Judson MA, Kellermeyer L, Knight S, Koth LL, Poletti V, Raman SV, Tukey MH, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(8):e26-e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.

References

1. Российское Респираторное Общество; Общероссийское Педиатрическое респираторное общество; Российское Научное Медицинское Общество Терапевтов.

RISK ASSESSMENT OF LIPOPROTEIN METABOLISM DISORDERS IN PERSONS AGED 18-39 YEARS

Yu. I. Belous, L. V. Yakubova

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Objective. To develop a method for predicting the risk of developing lipoprotein metabolism disorders in persons 18-39 years of age.

Material and methods. 137 healthy young people (33.6% (n=46) boys and 66.4% (n=91) girls) aged 20 [20;21] years were examined. Risk factors for the development of cardiovascular diseases (CVD), physical examination, instrumental and laboratory diagnostics were evaluated. The level of total cholesterol, low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins, triglycerides in the blood serum was determined.

Results. In the course of the study, a logistic regression model with a binary response and a logit communication function was built, which included the following statistically significant predictors: patient's gender, presence of burdened family history, LDL level and the value of the atherogenicity index. The threshold probability for this model ($P_0=0.43$) was selected based on the results of ROC analysis. The area under the ROC curve was $AUC=0.784$ (95% CI: 0.689-0.878), sensitivity – 73%, specificity – 70%, classification accuracy – 71%.

Conclusion. Risk factors of CVD are quite widespread among young people, and occurs with the same frequency, regardless of age. In young people, the incidence of 3 or more risk factors of CVD was 4.4%.

The most significant prognostic factors associated with the development of lipoprotein metabolism disorders in people aged 18-39 years are male sex, the presence of burdened family history, LDL levels and the value of atherogenicity index.

Keywords: cardiovascular diseases, dyslipidemia, risk factors, lipoprotein exchange, young age.

For citation: Belous YuI, Yakubova LV. Risk assessment of lipoprotein metabolism disorders in persons aged 18-39 years. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2024;22(6):560-564. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-6-560-564>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Белоус Юлия Ивановна / Belous Yuliya, e-mail: ivanowna@yandex.by, ORCID: 0000-0002-9376-8558

Якубова Людмила Валерьевна / Yakubova Ludmila, ORCID: 0000-0001-7632-9695

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 21.10.2024

Принята к публикации / Accepted for publication: 26.11.2024