

УДК 616-056.527-06:[616.36-002-003.826-06:616.13/.16-018.74-092:[611.018.26:577.175.85
DOI: 10.17816/pmj37358-65

РОЛЬ ЛЕПТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ, СТЕАТОГЕПАТИТА И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*А.М. Мифтахова**, *Л.Д. Пестренин*, *И.Л. Гуляева*

*Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера, Россия*

ROLE OF LEPTIN IN PATHOGENESIS OF HEPATIC STEATOSIS, STEATOHEPATITIS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN OBESITY: LITERATURE REVIEW

*A.M. Miftakhova**, *L.D. Pestrenin*, *I.L. Gulyaeva*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Согласно последним данным ВОЗ, в мире насчитывается 2 млрд взрослых и 381 млн детей и подростков в возрасте от 0 до 19 лет, страдающих избыточным весом или ожирением. Это обусловлено наличием множества факторов, влияющих на возникновение и развитие этого заболевания. Одним из важных звеньев патогенеза ожирения является гиперлептинемия в сочетании с лептинорезистентностью.

Предпринята попытка обобщить сведения о роли лептина в патогенезе таких осложнений ожирения, как стеатоз печени, стеатогепатит и эндотелиальная дисфункция. Проведены параллели между инсулинорезистентностью и лептинорезистентностью. Проанализирована взаимосвязь лептина и инсулина, а также представлены данные о влиянии этих гормонов на углеводный и жировой обмены.

Ключевые слова: лептин, лептинорезистентность, инсулинорезистентность, ожирение, гиперлептинемия, стеатоз печени, стеатогепатит, дисфункция эндотелия.

© Мифтахова А.М., Пестренин Л.Д., Гуляева И.Л., 2020

тел. +7 963 871 91 56

e-mail: albinamiftahova91@mail.ru

[Мифтахова А.М. (*контактное лицо) – преподаватель по работе с иностранными студентами кафедры патологической физиологии; Пестренин Л.Д. – аспирант, преподаватель по работе с иностранными студентами кафедры патологической физиологии; Гуляева И.Л. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии].

© Miftakhova A.M., Pestrenin L.D., Gulyaeva I.L., 2020

tel. +7 963 871 91 56

e-mail: albinamiftahova91@mail.ru

[Miftakhova A.M. (*contact person) – Lecturer for work with foreign students, Department of Pathological Physiology; Pestrenin L.D. – postgraduate student, Lecturer for work with foreign students, Department of Pathological Physiology; Gulyaeva I.L. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathological Physiology].

According to the latest WHO data, in the world there are 2 billion adults and 381 million children and adolescents from 0 to 19 years old, who are overweight or obese. This is due to the presence of many factors affecting the occurrence and development of this disease. One of the important links in the pathogenesis of obesity is hyperleptinemia in combination with leptin resistance.

In this article, we attempted to summarize the information on the role of leptin in the pathogenesis of obesity complications such as liver steatosis, steatohepatitis and endothelial dysfunction. Parallels have been drawn between insulin resistance and leptin resistance. The relationship of leptin and insulin was analyzed, and data on the effect of these hormones on carbohydrate and fat metabolism are also presented.

Key words. Leptin, leptin resistance, insulin resistance, obesity, hyperleptinemia, liver steatosis, steatohepatitis, endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается почти 2 млрд взрослых, 41 млн детей до 5 лет и 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет, страдающих избыточным весом или ожирением [1]. В России заболеваемость ожирением на 100 тыс. детского населения в возрасте от 15 до 17 лет с 2005 по 2018 г. выросла в 2,6 раза (с 289,2 до 762,9) [2]. Рост численности пациентов с патологией жирового обмена связан с эволюционным процессом, который привел к изменению причин и последствий ожирения. Этиология и патогенез ожирения человека включают множество факторов. На сегодня в медицине ведущими факторами считаются наследственность, неблагоприятное воздействие внешней среды и социально-биологическая проблема алиментарного гедонизма [3] в сочетании с гиподинамией в современном обществе. Данные факторы негативно влияют на основные звенья жирового и энергетического обменов. Одним из важных звеньев является метаболизм лептина, который оказывает протективный эффект при риске ожирения и в зависимости от условий и уровня может как замедлить, так и ускорить возникновение осложнений

у пациентов с ожирением. Есть гипотеза, что гиперлептинемия в сочетании с резистентностью к лептину приводит к нарушению целостности эндотелия сосудов и запускает гепатофиброз [4, 5]. К серьезным осложнениям ожирения относятся заболевания сердечно-сосудистой системы. Пациенты, у которых дебют ожирения произошел в детстве, к 50–55 годам в 100 % случаев имеют стеатоз печени и нарушение обмена веществ, что приводит к патологии сердечно-сосудистой системы и повышению смертности в предпенсионном возрасте [6]. Одними из важных и весьма перспективных областей применения результатов изучения влияния лептина и лептинорезистентности являются кардиология, гепатология и эндокринология.

ЧТО ТАКОЕ ЛЕПТИН?

Более четверти века назад Дуглас Колман и Джеффри Фридман открыли гормон, влияющий на аппетит, и дали ему название лептин. Лептин – это белковый адипокин, продуцируемый у здоровых людей в основном подкожно-жировой клетчаткой. Лептин кодируется двумя генами, конкретно за лептин ответственен ген ожирения (*ob* ген) [7], а рецепторный аппарат лептина в органах-мишенях кодируется геном диабета (*db* ген) [8]. В здоровом организме основная роль лепти-

на – регулирование энергетического и жирового обменов. Оптимальный баланс поддерживается за счет влияния лептина на пищевое поведение и жировое депо. Лептин влияет на аппетит, воздействуя на аркуатное, вентромедиальное и латеральные ядра гипоталамуса. Гормон лептин снижает пищевое влечение и увеличивает теплопродукцию за счет липолиза [9]. Активное воздействие лептина начинается с взаимодействия с рецепторами к данному адипокину. Рецепторы к лептину бывают свободные, это растворимые рецепторы лептина, а также бывают связанные с мембранами. Рецепторы к лептину находятся в нейронах гипоталамуса, в адипоцитах жировой ткани, в клетках поджелудочной железы и надпочечниках. Воздействуя на основные рецепторы в структурах гипоталамуса, лептин снижает аппетит, ускоряет энергообмен, повышает теплопродукцию, запускает пубертат и поддерживает фертильность. В жировой ткани лептин активирует секрецию адипонектина и, воздействуя на рецепторы, локализованные в поджелудочной железе, лептин ингибирует синтез инсулина [4, 10]. Современной науке на сегодня неизвестно об эффектах прямого воздействия лептина через лептиновые рецепторы адrenaловых желез. Есть данные, что под действием лептина гипоталамус стимулирует выброс релизинг-гормонов и активирует выброс гипофизом аденокортикального гормона, который стимулирует пучковую зону коры надпочечников синтезировать глюкокортикоиды [11]. Объем продукции и секреции лептина напрямую зависит от количества и размеров адипоцитов [4, 10]. Секреция лептина происходит в соответствии с циркадным биоритмом в течение суток, максимальный выброс происходит с 00:00 до

04:00 ночи, минимальный уровень в первую половину дня с 08:00 до полудня. Есть научные публикации, где биологическую роль суточной секреции лептина связывают с ритмом секреции мелатонина. У здоровых людей суточная хронобиология мелатонина характеризуется максимальной секрецией с 2 ч ночи до 6 ч утра: и в это время у человека самая низкая температура тела, и снижается эффект действия лептина. При нарушении режима сна и бодрствования и увеличения светового дня происходит дисфункция циркадного ритма мелатонина, что приводит к тепловому дисбалансу и в последующем к нарушению секреции лептина [11].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

При избытке висцерального жира, что характерно для абдоминального ожирения, вырабатывается много лептина. У детей и подростков количество адипоцитов увеличивается за счет дифференцировки, а у взрослых число адипоцитов не меняется, однако происходит компенсаторное увеличение объема адипоцитов из-за гиперпродукции лептина [10, 12]. Несмотря на гиперлептинемия, при ожирении лептин не оказывает анорексигенного эффекта из-за лептинорезистентности [9, 10]. На сегодня этиология лептинорезистентности до конца не ясна. Однако есть доказанные три механизма формирования лептинорезистентности на разных уровнях рецепторного ответа. Первичным является нарушение передачи ответа от лептина к лептиновым рецепторам в периферических тканях, возможно из-за недостатка количества рецепторов или нарушения структуры рецепторов к лептину. Следующая причина промежуточная: сбой перемещения лептина

между периферическими тканями и центром нейроэндокринной регуляции пищевого поведения, при котором происходит нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер к ядрам гипоталамуса. Последней доказанной причиной лептинорезистентности является нарушение контроля пищевого поведения на центральном уровне, а именно патология меланокортиновых рецепторов 3 и 4 (MCR-3, MCR-4). Меланокортин – это нейромедиатор, передающий сигнал в центр насыщения в гипоталамусе [10, 13].

ОБЩЕЕ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА И ЛЕПТИНА

В организме человека углеводы и жиры являются основными энергетическими субстратами. Гормон инсулин – важный доминантный регулятор углеводного обмена. Инсулин через рецепторную связь дает возможность мышечной и жировой ткани использовать глюкозу в качестве энергетического компонента за счет гликолиза. При ожирении часто происходит нарушение рецепторной функции, что приводит к инсулинорезистентности, с данного момента инсулин начинает активно участвовать в жировом обмене, а именно ускоряет липогенез. Наравне с инсулином в энергообмене участвует гормон лептин, который регулирует работу энергетического резерва за счет изменения жирового обмена. Лептин, воздействуя на жировую ткань, ускоряет липолиз. В результате липолиза выделяется большое количество энергии, особенно, при активной физической нагрузке. В отношении жирового обмена инсулин и лептин являются антагонистами [5].

При ожирении формируется дисфункция рецепторной связи лептина и чувстви-

тельных к нему рецепторов в тканях, что приводит к лептинорезистентности. Схожий механизм развития резистентности к обоим гормонам, возможно, обусловлен геном диабета. Ген db кодирует рецепторный аппарат лептина и в гомозиготном состоянии вызывает инсулинорезистентность [5, 8]. Общесвязующим между двумя гормон-резистентными состояниями остается ожирение, которое является первоначально пусковым механизмом, а в дальнейшем сохраняется за счет причинно-следственных связей и прочно сложившегося порочного круга патологического процесса. Снижение инсулинорезистентности и лептинорезистентности происходит при регрессе ожирения, а именно при стабильном и плавном снижении веса до оптимальных цифр.

При оценке инсулинорезистентности (по показателям уровней инсулина и глюкозы крови) учитывают числовые диапазоны индексов Саго и НОМА [14]. Значения Саго ниже 0,33 и НОМА выше 2,86 свидетельствуют об инсулинорезистентности [15]. При создании данных числовых показателей учитывались параметры гликемического профиля.

Для оценки лептинорезистентности также используют расчетную величину – свободный лептиновый индекс, который вычисляют как отношение уровня свободного лептина к концентрации растворимых рецепторов к лептину [16]. На сегодня при оценке лептинорезистентности нет конкретно разработанного числового диапазона, сопоставимого, к примеру, с фракциями липидного спектра. В научной литературе есть данные о способностях лептина снижать в крови уровень липопротеидов высокой плотности и приводить к дислипидемии [17].

Взаимодействие инсулина и лептина: инсулин увеличивает секрецию лептина за счет способности стимулировать липогенез. Лептин же, оказывая анорексигенный эффект, снижает выброс инсулина [4]. Также есть сведения, что лептин влияет на метаболизм глюкозы в печени: по одним данным, лептин ускоряет отложения гликогена, по другим – гликогенолиз [4, 14].

ВЛИЯНИЕ ЛЕПТИНА НА ПЕЧЕНЬ

Влияние лептина на функцию печени изучают с начала XXI в., однако до сих пор вопрос о роли лептина в дисфункции гепатоцитов при стеатозе и стеатогепатите открыт, поэтому актуальны исследования, направленные на выявление участия лептина в патологии печени. У людей без избытка жировой ткани лептин, секретируемый в пределах референтных значений, оказывает гепатопротективный эффект за счет антистеатогенного действия. Однако при ожирении, гиперлипидемии и гиперлептинемии лептин провоцирует запуск оксидативного стресса с выработкой активных форм кислорода и повышает фагоцитарную активность. В свою очередь окислительный стресс запускает свободнорадикальное окисление липидов. Свободные радикалы активируют трансформацию звездчатых печеночных клеток и портальных фибробластов в миофибробласты, которые синтезируют коллагеновые соединения, заменяющие паренхиму печеночной ткани, что в конечном итоге приводит к фиброзу печени [5, 18].

РОЛЬ ЛЕПТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ

При висцеральном типе избыточного отложения жировой ткани данный объем жирового резерва становится эндокринно-

активной тканью, которая избыточно продуцирует адипонектины, провоспалительные цитокины. Один из главных цитокинов – фактор некроза опухоли, который является медиатором развития инсулинорезистентности, и этот же цитокин повышает синтез лептина [19]. Есть гипотеза, что высокий уровень лептина при патологии липидного и углеводного обменов приводит к повреждению эндотелия сосудов. Постоянный избыток лептина приводит к воспалению и повреждению внутреннего слоя сосудистой стенки за счет стимуляции синтеза фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, активной формы кислорода и ускоряет атеросклеротические процессы с кальцификацией [4, 19, 20]. Гиперлептинемия ингибирует выведение холестерина из сосудистой стенки и повышает риск атеросклероза [17].

ВЫВОДЫ

Несмотря на длительный период, прошедший после открытия лептина и лептинорезистентности, изучение новых направлений влияния данного гормона на печень, на развитие атеросклероза, диабета 2-го типа остается актуальным [16]. Есть много отечественных и зарубежных публикаций с результатами исследований влияния лептина на обмен веществ, изучения уровня лептина как маркера эффективности лечения ожирения и прогноза осложнений [4, 5, 7–9, 18]. Несмотря на большое количество исследований, до сих пор остается до конца неясной роль гиперлептинемии и лептинорезистентности в патогенезе осложнений при ожирении. Изучение механизмов протективного и агрессивного действия лептина на эндотелий сосудов и на гепатоциты поможет найти пути предотвращения развития осложнений

при ожирении у пациентов с патологией печени, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, что поможет снизить уровень смертности и инвалидности от целого ряда заболеваний. Необходимы дальнейшие научные исследования по изучению роли лептина и лептинорезистентности в развитии патологии различных органов и систем.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ожирение и избыточный вес: Всемирная Организация Здравоохранения 2020, available at: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Малков П.В., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., Бобылев С.Н., Бугакова Н.С., Гохберг Л.М., Григорьев Л.М. Россия в цифрах. Краткий статистический сборник. М. 2019; 74.
3. Мальцева С.М., Кубышева О.О. Гедонистический образ жизни в современном обществе потребления. Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования 2018; 8 (34): 237–240.
4. Матосян К.А., Оранская А.Н., Мкртумян А.М., Гуревич К.Г. Биохимические маркеры ожирения у лиц 18–25 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16 (5): 34–39.
5. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 108 (8): 27–32.
6. Константинова Е.В., Балаян Н.М., Шостак Н.А. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз. Клиницист 2016/2017; 10/11:10–15.
7. Бородина С.В., Гаттарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. Ожирение и метаболизм 2016; 13 (2): 7–13.
8. Степанова О.И., Каркищенко В.Н., Баранова О.В., Семенов Х.Х. Генетическая модель сахарного диабета 2-го типа на мутантных мышцах линии C57BL/KsJYLeprdb/+. Биомедицина 2009; 2: 28.
9. Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы. Окружающая среда и энерговедение 2019; 2: 57–59, 63–67, 72–81.
10. Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г., Грищенко О.В., Шенкова Н.Н. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. Российский кардиологический журнал 2015; 4 (120): 107–110.
11. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии. Медицинский совет 2018; 4: 42–47.
12. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения. Кардиология. Терапия 2018; 8 (152): 30–35.
13. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О., Логвинова О.В. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении. Ожирение и метаболизм 2016; 13 (1): 9–15.
14. Ригер Н.А., Шипелин В.А., Априятин С.А., Гмошинский И.В. Иммунологические маркеры алиментарно-индуцированной гиперлипидемии у крыс линии Вистар. Вопросы питания 2019; 88 (3): 44–49.
15. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О., Ушакова Т.И., Трубино Е.А. Возмож-

ности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014; 10 (3): 265–273.

16. *Ott A.V., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г.* Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения. Российский кардиологический журнал 2016; 4 (132): 15.

17. *Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И.* Значение лептина в формировании метаболического синдрома. Проблемы женского здоровья 2010; 1 (5): 49.

18. *Циммерман Я.С.* Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения. Клиническая фармакология и терапия 2017; 26 (1): 54–58.

19. *Белоусова О.Н., Сиротина С.С., Якунченко Т.И., Жернакова Н.И.* Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2-го типа. Научные ведомости 2015; 16: 12–17.

20. *Чусова Н.А.* Роль эндотелиальной дисфункции при ожирении. Международный студенческий научный вестник 2019; 5: 68–72.

REFERENCES

1. Obesity and overweight: World Health Organization 2020, available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

2. *Malkov P.V., Baranov Je.F., Bezborodova T.S., Bobylev S.N., Bugakova N.S., Gohberg L.M., Grigor'ev L.M.* Russia in numbers. Brief statistical compilation 2019; 74 (in Russian).

3. *Mal'ceva S.M., Kubysheva O.O.* Hedonistic lifestyle in a modern consumer society. Innovacionnaja jekonomika: perspektivy razvitija i sovershenstvovanija 2018; 8 (34): 237–240 (in Russian).

4. *Matosjan K.A., Oranskaja A.N., Mkrtumjan A.M., Gurevich K.G.* Biochemical markers of obesity in people 18–25 years old. Kardiovasculjarnaja terapija i profilaktika 2017; 16 (5): 34–39 (in Russian).

5. *Livzan M.A., Lapteva I.V., Miller T.S.* The role of leptin and leptin resistance in the formation of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with obesity and overweight. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija 2014; 108 (8): 27–32 (in Russian).

6. *Konstantinova E.V., Balajan N.M., Shostak N.A.* Myocardial infarction in young people: causes and prognosis. Klinicist 2016/2017; 10/11: 10–15 (in Russian).

7. *Borodina C.B., Gapparova K.M., Zajnutdinov Z.M., Grigor'jan O.N.* Genetic predictors of obesity. Ozhirenie i metabolizm 2016; 13 (2): 7–13 (in Russian).

8. *Stepanova O.I., Karkishbenko V.N., Baranova O.V., Semenov H.H.* Genetic model of type 2 diabetes on mutant line mice C57BL/KsJYLeprdb/+. Biomedicina 2009; 2: 28 (in Russian).

9. *Osipova A.A.* The role of leptin in the regulation of energy metabolism and the functioning of living organisms. Okruzhajushhaja sreda i jenergovedenie 2019; 2: 57–59, 63–67, 72–81 (in Russian).

10. *Chumakova G.A., Ott A.V., Veselovskaja N.G., Gricenko O.V., Shenkova N.N.* Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2015; 4 (120): 107–110 (in Russian).

11. *Juzbakova A.E., Nelaeva A.A., Hasanova Ju.V.* Development of carbohydrate metabolism disorders from the position of chronobiology. Medicinskij sovet 2018; 4: 42–47 (in Russian).

12. *Ott A.V., Chumakova G.A., Veselovskaja N.G.* Leptin resistance as a significant pre-

dicator of the metabolically obese obesity phenotype. *Karidologija. Terapija* 2018; 8 (152): 30–35 (in Russian).

13. *Dedov I.I., Troshina E.A., Mazurina N.V., Galieva M.O., Logvinova O.V.* The role of neurotransmitters in the regulation of energy homeostasis and the possibility of drug correction of its disorders in obesity. *Ozhirenie i metabolizm* 2016; 13 (1): 9–15 (in Russian).

14. *Riger N.A., Shipelin V.A., Aprjatin S.A., Gmoshinskij I.V.* Immunological markers of alimentary-induced hyperlipidemia in Wistar rats. *Voprosy pitaniya* 2019; 88 (3): 44–49 (in Russian).

15. *Rojtberg G.E., Dorosh Zh.V., Sbarhun O.O., Ushakova T.I., Trubino E.A.* Possibilities of using a new metabolic index in assessing insulin resistance in clinical practice. *Racional'naja Farmakoterapija v kardiologii* 2014; 10 (3): 265–273 (in Russian).

16. *Ott A.V., Chumakova G.A., Veselovskaja N.G.* A resistance to leptin in development of different obesity phenotypes. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2016; 4 (132): 15 (in Russian).

17. *Chubenko E.A., Beljaeva O.D., Berkovich O.A., Baranova E.I.* The role of leptin in the formation of metabolic syndrome. *Problemy zhenskogo zdorov'ja* 2010; 1(5): 49 (in Russian).

18. *Cimmerman Ja.S.* Liver fibrosis: pathogenesis, diagnostic methods, treatment prospects. *Klinicheskaja farmakologija i terapija* 2017; 26 (1): 54–58 (in Russian).

19. *Belousova O.N., Sirotina S.S., Jakunchenko T.I., Zbernakova N.I.* Molecular and genetic mechanisms of the pathogenesis of type 2 diabetes. *Nauchnye vedomosti* 2015; 16: 12–17 (in Russian).

20. *Chusova N.A.* The role of endothelial dysfunction in obesity. *Mezhdunarodnyj studentcheskij nauchnyj vestnik* 2019; 5: 68–72 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 18.03.2020