



## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ И ПРЕДИКТОРЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

И.А. КУЛИКОВ\*, В.Г. ДЕМИХОВ\*\*

\*ЧУЗ "Клиническая больница "РЖД-Медицина",  
ул. Дмитрия Ульянова, д. 8, г. Тула, 300034, Россия, e-mail: ikulikov0882@gmail.com.  
\*\*НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.  
ул. Строителей, д.5-В, г. Рязань, 390029, Россия, e-mail: mail@hemacenter.org

**Аннотация. Цель исследования** – оценить распространенность анемии у пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в терапевтическое отделение, выявить факторы влияющие на развитие анемии пожилых. **Материалы и методы исследования.** Для проведения исследования были использованы данные карт стационарных больных, находившихся в терапевтическом отделении ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Тула» в 2019-2020 годах. Для диагностики анемии использовались критерии уровня гемоглобина ВОЗ, определялась тяжесть анемии на основании концентрации гемоглобина и ее характер на основании среднего объема эритроцита. Для расчета индекса коморбидности был использован индекс Чарлсон. В качестве предикторов анемии были выбраны: пол, возраст, скорость клубочковой фильтрации определенная по формуле *СКД-EPI*, и ее снижение ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, стадия хронической болезни почек, индекс Чарлсон, данные из анамнеза о наличии хронических заболеваний. Для сравнения двух несвязанных групп использовался *U*-критерий Манна-Уитни, для оценки корреляции – коэффициент корреляции Спирмена, для определения предикторов и их связи с развитием анемии – логистическая регрессионная модель. **Результаты и их обсуждение.** Пациенты старше 60 лет составили 1184 человек (58,6%) пролеченных пациентов, из них пожилого возраста – 632 (53,4%), старческого – 493 (41,6%), долгожители – 59 (5,0%). Анемия была выявлена у 566 (47,8%) пожилых пациентов. Из них мужчины 176 (31,1%) женщины 390 (68,9%) человек. Установлено, что у пациентов с анемией был выше возраст, ниже скорость клубочковой фильтрации, выше индекс коморбидности Чарлсон, чаще выявлялась хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность. С использованием логистической регрессионной модели были выявлены факторы риска развития анемии пожилых. Ими оказались – мужской пол, возраст, стадия хронической болезни почек, величина индекса коморбидности Чарлсон, наличие заболевания соединительной ткани, злокачественного новообразования. Наличие этих предикторов увеличивало риск развития анемии у пожилых пациентов. **Выводы.** Распространенность анемии у пожилых пациентов в круглосуточном терапевтическом стационаре достигает 47,8%. В большинстве случаев (до 76,3%) анемия пожилых является нормоцитарной, легкой степени тяжести. Шансы развития анемии пожилых увеличивает мужской пол, возраст, увеличение стадии хронической болезни почек, значение индекса Чарлсон, наличие злокачественного новообразования, наличие заболевания соединительной ткани.

**Ключевые слова:** анемия пожилых, коморбидность, распространенность анемии, пожилые пациенты, факторы риска.

## PREVALENCE OF ANAEMIA AND PREDICTORS OF ITS DEVELOPMENT IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

I.A. KULIKOV\*, V.G. DEMIKHOV\*\*

\*Private Healthcare Institution "Clinical Hospital "RZD-Medicine",  
8 Dmitry Ulyanov Str., Tula, 300034, Russia, e-mail: ikulikov0882@gmail.com.  
\*\*Research and Clinical Center for Haematology, Oncology and Immunology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University" of the Ministry of Health of Russia.  
5-V Stroiteley str., Ryazan, 390029, Russia, e-mail: mail@hemacenter.org.

**Abstract. Purpose of the study** was to estimate the prevalence of anaemia in elderly and senile patients hospitalised in the therapeutic department, to identify the factors influencing the development of anaemia in the elderly patients. **Materials and methods of the study.** For the study, we used the data from the charts of inpatients who had been hospitalised in the therapeutic department of the Private Healthcare Institution 'Clinical Hospital "RZD-Medicine" Tula' in 2019-2020. The WHO haemoglobin level criteria were used to diagnose

anaemia whose severity was determined on the basis of haemoglobin concentration and its nature on the basis of average erythrocyte volume. Charlson index was used to calculate the comorbidity index. The following were selected as predictors of anaemia: sex, age, glomerular filtration rate determined by the *CKD-EPI* formula and its decrease below 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, stage of chronic kidney disease, Charlson index, and data on medical history of chronic diseases in patients. Mann-Whitney *U*-test was used to compare two unrelated groups; Spearman correlation coefficient was used to assess correlation, and logistic regression model was used to determine predictors and their association with anaemia development. **Results and their discussion.** Patients over 60 years of age constituted 1184 (58.6%) of the treated patients, 632 of them were elderly (53.4%), 493 were senile (41.6%), 59 were long-livers (5.0%). Anaemia was detected in 566 (47.8%) elderly patients. Of these, 176 were males (31.1%), 390 were females (68.9%). Patients with anaemia were found to have higher age, lower glomerular filtration rate, higher Charlson comorbidity index, and were more likely to be diagnosed with chronic kidney disease and chronic heart failure. Using a logistic regression model, risk factors for the development of anaemia in the elderly were identified. These risk factors included: male sex, age, stage of chronic kidney disease, Charlson comorbidity index, presence of connective tissue disease and malignant neoplasm. The presence of these predictors increased the risk of anaemia in elderly patients. **Conclusions.** The prevalence of anaemia in elderly patients treated in a 24-hour therapeutic hospital reaches 47.8%. In the majority of cases (up to 76.3%), anaemia of the elderly is normocytic, of mild severity. The chances of elderly anaemia development are increased by male sex, age, increasing stage of chronic kidney disease, Charlson index value, presence of malignant neoplasm, and presence of connective tissue disease.

**Key words:** anaemia of the elderly, comorbidity, prevalence of anaemia, elderly patients, risk factors.

**Введение.** Анемия - это распространенное состояние у пациентов пожилого и старческого возраста, которому зачастую не уделяется достаточно внимания. *Анемия пожилых* (АП) не является физиологическим состоянием, которое сопровождает процесс старения, а является патологическим синдромом, ухудшающим течение практически всех заболеваний, негативно влияет на функциональный статус пожилых, а также увеличивает частоту смерти от всех причин.

По данным систематического обзора 34 исследований с использованием диагностических критериев анемии ВОЗ, в которых участвовало в общей сложности 85 409 человек старше 60 лет, показано следующее средневзвешенное значение распространенности анемии: 12% (3-25%) среди людей проживающих дома, 47% (31-50%) среди жителей домов престарелых и 40% (40-72%) среди госпитализированных пожилых людей [7].

В России сведения о распространенности анемии у людей пожилого и старческого возраста отрывочные и основываются на небольших отдельных исследованиях [1,2]. Полученные данные о распространенности АП и предикторах её развития позволяют обратить внимание практикующих врачей на эту проблему, позволят улучшить возможности выявления и оценки этого состояния.

**Цель исследования** – оценить распространенность анемии у пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в терапевтическое отделение, выявить факторы, влияющие на развитие анемии пожилых.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения ретроспективного, когортного исследования были использованы данные карт стационарного больного (форма №003/у) пролеченных в терапевтическом отделении ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Тула» в 2019-2020 годах.

Для диагностики анемии использовались критерии ВОЗ – уровень *гемоглобина* (*Hb*) у мужчин менее 130 г/л, у женщин менее 120 г/л. Тяжесть анемии определялась как легкая, если уровень *Hb* более 90 г/л, средней тяжести 70-90 г/л, тяжелая - менее 70 г/л. Характер анемии определялся на основании *среднего объема эритроцита* (*MCV*): микроцитарная – *MCV* менее 80 фл, нормоцитарная – *MCV* от 80 до 100 фл, макроцитарная – *MCV* более 100 фл.

Для расчета индекса коморбидности был использован индекс Чарлсон [6]. В качестве предикторов АП были выбраны: пол, возраст, *скорость клубочковой фильтрации* (СКФ), определенная по формуле *CKD-EPI*, снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, стадия *хронической болезни почек* (ХБП), индекс Чарлсон. Так же учитывались данные из анамнеза о наличии заболеваний, которые использовались и для расчета индекса коморбидности Чарлсон: СД, заболевания печени, *злокачественного новообразования* (ЗНО), СПИД, ХБП, *хронической сердечной недостаточности* (ХСН), *инфаркта миокарда* (ИМ), *хронической обструктивной болезни легких* (ХОБЛ), поражения периферических сосудов, *хронической ишемии головного мозга* (ХИГМ), деменции, *острого нарушения мозгового кровообращения* (ОНМК) с гемиплегией, *заболевания соединительной ткани* (ЗСТ), лейкоза, лимфомы, *язвенной болезни* (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки.

Статистический анализ выполнен с помощью *IBM SPSS Statistics 26*. Для сравнения двух несвязанных групп использовался *U*-критерий Манна-Уитни, для оценки корреляции – коэффициент корреляции Спирмена, для определения предикторов и их связи с развитием АП – логистическая регрессионная модель.

**Результаты и их обсуждение.** Всего в 2019-2020 годах в терапевтическом отделении было пролечено 2021 человек, пациенты старше 60 лет составили 1184 человек (58,6%) из них мужчин 354 (29,9%), женщин 830 (70,1%) человек. Пациенты пожилого возраста (60-75 лет) – 632 (53,4%), старческого (76-90 лет) – 493 (41,6%), долгожители (старше 90 лет) – 59 (5,0%).

Анемия была выявлена у 566 (47,8%) из 1184 пожилых пациентов, из них у 176 (31,1%) мужчин и 390 (68,9%) женщин. Распространенность анемии увеличивалась с возрастом – в группе пациентов пожилого возраста анемия наблюдалась у 250 (39,6%), старческого возраста - у 277 (56,2%), долгожителей - у 39 (66,1%) человек. Анемия легкой степени определялась у 453 (80%) из 566 пациентов, средней тяжести у 60 (10,6%), тяжелой у 53 (9,4%) человек. Нормоцитарная анемия была у 432 (76,3%) из 566 пациентов, микроцитарная у 107 (18,9%), макроцитарная у 27 (4,8%) пациентов.

Было проведено сравнение групп пациентов с анемией и без анемии (табл. 1). Медианный уровень гемоглобина в группе с анемией был 109[94-117] г/л, у пациентов без анемии 133[127-142] г/л. При сравнении групп пациентов с анемией и без анемии были выявлено, что у пациентов с анемией был выше возраст 77[69-82] лет против 71[65-79] год в группе без анемии, ниже СКФ 53[42-72] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> против 61[49-76] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе без анемии, было больше пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> 339 человек, против 283 человек в группе без анемии, различия были статистически значимы. Индекс коморбидности Чарлсон в группе пациентов с анемией был статистически значимо больше, чем в группе пациентов без анемии, хотя в обеих группах медианное значение индекса велико (6 [4-8] в группе без анемии и 8 [6-9] в группе с анемией), что говорит о 10-ти летней выживаемости ниже 21%. Также в группе пациентов с анемией была статистически значимо выше распространенность ЗНО, ХСН, ХБП.

Таблица 1

**Сравнение частоты предикторов в группах пациентов с анемией и без анемии**

Фактор	С анемией	Без анемии	p
Возраст, лет	77[69-82]	71[65-79]	<0,001**
Пол мужчин/жен	176/390	178/440	0,39
Уровень Нв, г/л	109[94-117]	133[127-142]	<0,001**
СКФ*, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	53[42-72]	61[49-76]	<0,001**
СКФ* менее 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	339	283	<0,001**
Индекс Чарлсон	8[6-9]	6[4-8]	<0,001**
СД	189	199	0,663
Заболевание печени	36	32	0,383
ЗНО	96	50	<0,001**
СПИД	0	0	1
ХБП	212	151	<0,001**
ХСН	325	272	<0,001**
ИМ	40	48	0,647
ХОБЛ	31	34	0,985
Поражение периферических артерий	49	38	0,099
ХИГМ	22	30	0,417
Деменция	1	0	0,296
ОНМК с гемиплегией	46	43	0,446
ЗСТ	36	29	0,208
Лейкоз	6	3	0,256
Лимфома	3	0	0,07
ЯБ	63	58	0,322

Примечание: \* – СКФ по формуле СКД-EPI; \*\* – различия показателей статистически значимые (p<0,05)

В результате проведенного корреляционного анализа были установлены статистически значимые обратные корреляционные связи между уровнем гемоглобина и возрастом пациентов ( $r_{xy}=-0,256$ ;  $p<0,001$ ), индексом Чарлсон ( $r_{xy}=-0,274$ ;  $p<0,001$ ) и прямой связью между уровнем гемоглобина и величиной СКФ ( $r_{xy}=0,19$ ;  $p<0,001$ ). Прямая корреляционная связь между степенью тяжести анемии и возрастом ( $r_{xy}=0,203$ ;  $p<0,001$ ), индексом Чарлсон ( $r_{xy}=0,256$ ;  $p<0,001$ ), и обратная корреляционная связь между степенью тяжести анемии и величиной СКФ ( $r_{xy}=-0,135$ ;  $p<0,001$ ). Все выявленные связи имели слабую тесноту по шкале Чеддока.

Для выявления факторов, увеличивающих риск развития АП, была построена логистическая регрессионная модель. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p<0,001$ ). Модель имеет специфичность – 68,1%, чувствительность – 58,5%, диагностическая ценность – 63,5%. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы – мужской пол, возраст, стадия ХБП, величина

индекса коморбидности Чарлсон, наличие ЗСТ, ЗНО имеют прямую связь с вероятностью развития анемии у пожилого пациента. Мужской пол увеличивает шансы развития АП в 1,41 раз (95% ДИ: 1,08-1,86), увеличение возраста на 1 год – увеличивает шансы развития АП в 1,03 раза (95% ДИ: 1,02-1,05), увеличение стадии ХБП увеличивает шансы развития АП в 1,25 раза (95% ДИ: 1,1 - 1,42), увеличение индекса Чарлсон на 1 увеличивает шансы развития АП в 1,12 раза (95% ДИ: 1,05-1,2), наличие ЗНО увеличивает шансы развития АП в 1,97 раза (95% ДИ: 1,29-3,01), наличие ЗСТ увеличивает шансы развития АП в 1,85 раза (95% ДИ: 1,09-3,13) (табл. 2).

Таблица 2

**Предикторы, увеличивающие шансы развития анемии пожилых (ОШ и 95% ДИ)**

Предиктор	ОШ	ДИ (95%)
Мужской пол	1,41	1,08-1,86
Возраст	1,03	1,02-1,05
Стадия ХБП	1,25	1,1-1,42
Индекс Чарлсон	1,12	1,05-1,20
ЗНО	1,97	1,29-3,01
ЗСТ	1,85	1,09-3,13

Полученные данные демонстрируют высокую распространенность анемического синдрома среди пациентов терапевтического отделения пожилого и старческого возраста. Конечно, распространенность АП среди пациентов стационара выше чем среди амбулаторных пациентов, что обусловлено тем, что в стационар направляются тяжелые пациенты, однако выделение ведущих предикторов развития анемии важно для понимания причин и возможностей коррекции этого состояния среди всей популяции пожилых пациентов. Распространенность анемии увеличивается с увеличением возраста пациентов, что объясняется увеличением количества коморбидных состояний [4]. С другой стороны и рост коморбидности, который мы оценивали с помощью индекса Чарлсон, влечет за собой увеличение риска развития анемии независимо от возраста пациентов. Пол пациента так же имеет значение. Если в молодом и зрелом возрасте распространенность анемии выше среди женщин, что связано с железодефицитом вследствие менструаций и стимулирующим влиянием тестостерона на эритропоэз у мужчин, то в пожилом возрасте анемия у мужчин может встречаться даже чаще, чем у женщин, что связывают со снижением выработки тестостерона. Полученные нами данные согласуются и с другими исследованиями в которых оценивалась частота АП. Так среди пациентов старше 64 лет, проходивших лечение в больнице Медицинского университета Инсбрука, анемия выявлена у 21,1% пациентов, при этом в группе 64-69 лет анемия была у 15,1% пациентов, а в группах более 80 лет у 30,7%, более 90 лет у 37% пациентов. Анемия в 78% носила нормоцитарный характер, тяжелая анемия встречалась в 3,7% случаев [3]. Наши данные также демонстрируют, что АП это прежде всего нормоцитарная анемия легкой степени. Этот факт является значимым потому что анемия легкой степени часто рассматривается врачами, как естественное следствие старения, что является ошибкой. Исследование 993 пациентов «*wellderly*» (практически здоровые пожилые люди) старше 90 лет показало, что средний уровень Hb у мужчин составил  $13,5 \pm 1,7$  г/дл, у женщин  $12,9 \pm 1,5$  г/дл [5], то есть фактически не отличается от популяции пациентов молодого возраста. Нормоцитарный характер анемии затрудняет дальнейший диагностический поиск. Если макроцитарная анемия прежде всего ассоциируется с такими состояниями, как дефицит витамина B<sub>12</sub> и/или фолиевой кислоты, а также гораздо реже с нарушением эритропоэза вследствие онкогематологического заболевания, а микроцитарная анемия чаще всего является проявлением дефицита железа, то как оценивать нормоцитарную анемию. Литературные данные говорят о том, что абсолютный дефицит железа у пожилых чаще проявляется нормоцитарной анемией, поэтому, конечно необходима оценка уровня сывороточного ферритина у таких пациентов [3]. Другим значимым фактором развития АП является поражение почек со снижением СКФ. В норме снижение СКФ происходит уже начиная с 20-30 летнего возраста примерно по 1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, однако даже в пожилом возрасте в норме СКФ не снижается ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Снижение СКФ ниже этого уровня однозначно рассматривается как повреждение почек в любом возрасте. Среди долгожителей снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> увеличивало риски развития анемии пропорционально снижению СКФ [8]. Очевидно, что основным патогенетическим механизмом развития анемии у таких пациентов является недостаточная продукция *эритропоэтина* (ЭПО) в ответ на анемию. Другие значимые факторы риска как увеличение индекса Чарлсон, наличие ЗНО и ЗСТ могут ассоциироваться с развитием *анемии хронического заболевания* (АХЗ) и *анемии воспаления* (АВЗ). Основным звеном в патогенезе этих состояний является избыточная продукция гепцидина в ответ на выработку провоспалительных цитокинов, что приводит к перераспределению железа и развитию функционального дефицита железа. При АХЗ и АВЗ так же отмечается неадекватность продукции ЭПО в ответ на анемию [9]. Учитывая эти данные, использование для коррекции АП помимо препаратов железа препаратов ЭПО представляется патогенетически обоснованным.

**Выводы:**

1. Распространенность анемии у пожилых пациентов в круглосуточном терапевтическом стационаре достигает 47,8%.

2. В большинстве случаев (до 76,3%) анемия пожилых является нормоцитарной, легкой степени тяжести.
3. Шансы развития анемии пожилых увеличивает мужской пол, возраст, увеличение стадии ХБП, значение индекса Чарлсон, наличие ЗНО, наличие ЗСТ.

### Литература

1. Федорук В.В., Воробьев П.А., Некрасова Н.И. Анализ врачебной практики ведения больных железодефицитной анемией в различных возрастных группах // Клиническая геронтология. 2005. № 10 (11). С. 8–14.
2. Шарипова Ю.Г., Сафуанова Г.Ш. Анемии у лиц пожилого и старческого возраста в регионе с развитой нефтехимической промышленностью // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. № 3–6 (15). С. 2001–2003.
3. Bach V. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: A cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort // Clinical Interventions in Aging. 2014. №9. С. 1187–1196.
4. Barnett K. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study // The Lancet. 2012. № 9836 (380). С. 37–43.
5. Cevenini E. Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (Genetics of Healthy Ageing) // AGE. 2013. № 2 (36). С. 949–966.
6. Charlson M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // Journal of Chronic Diseases. 1987. № 5 (40). С. 373–383.
7. Gaskell H. Prevalence of anaemia in older persons: Systematic review // BMC Geriatrics. 2008. №8. P. 101–102.
8. Jia W. Anemia in centenarians: prevalence and association with kidney function // Hematology (United Kingdom). 2020. № 1 (25). С. 26–33.
9. Wang C. Reciprocal regulation between hepcidin and erythropoiesis and its therapeutic application in erythroid disorders // Experimental Hematology. 2017. Т. 52. С. 24–31.

### References

1. Fedoruk VV, Vorob'ev PA, Nekrasova NI. Analiz vrachebnoj praktiki vedenija bol'nyh zhelezodeficitnoj anemiej v razlichnyh vozrastnyh gruppah [Analysis of medical practice in the management of patients with iron deficiency anemia in various age groups]. Klinicheskaja gerontologija. 2005;10 (11):8–14. Russian.
2. Sharipova JuG, Safuanova GSh. Anemii u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta v regione s razvitoj neftehimicheskoj promyshlennost'ju [Anemia in the elderly and senile in a region with a developed petrochemical industry]. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. 2013;6(15):2001–3. Russian.
3. Bach V. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: A cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. Clinical Interventions in Aging. 2014;9:1187–96.
4. Barnett K. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. The Lancet. 2012;9836 (380):37–43.
5. Cevenini E. Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (Genetics of Healthy Ageing). AGE. 2013;2 (36):949–66.
6. Charlson ME. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. Journal of Chronic Diseases. 1987;5 (40):373–383.
7. Gaskell H. Prevalence of anaemia in older persons: Systematic review. BMC Geriatrics. 2008;8:101–2.
8. Jia W. Anemia in centenarians: prevalence and association with kidney function. Hematology (United Kingdom). 2020;1 (25):26–33.
9. Wang C. Reciprocal regulation between hepcidin and erythropoiesis and its therapeutic application in erythroid disorders. Experimental Hematology. 2017; 52:24–31.

### Библиографическая ссылка:

Куликов И.А., Демихов В.Г. Распространенность анемии и предикторы ее развития у пациентов пожилого и старческого возраста // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №4. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-4/1-6.pdf> (дата обращения: 17.07.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-4-1-6. EDN UBSQRK\*

### Bibliographic reference:

Kulikov IA, Demikhov VG. Rasprostranennost' anemii i prediktory ee razvitija u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Prevalence of anaemia and predictors of its development in elderly and senile patients]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2024 [cited 2024 Jul 17];4 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-4/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-4-1-6. EDN UBSQRK\*  
\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-4/e2024-4.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY