

## Маточно-плацентарный кровоток при сахарном диабете у матери

© Т.В. ПАВЛОВА<sup>1</sup>, А.Н. КАПЛИН<sup>2</sup>, И.Ю. ГОНЧАРОВ<sup>3</sup>, Е.С. МАЛЮТИНА<sup>1</sup>, Л.О. ЗЕМЛЯНСКАЯ<sup>1</sup>, А.В. НЕСТЕРОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования России, Белгород, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова», Белгород, Россия

### РЕЗЮМЕ

Различные нарушения маточно-плацентарного кровотока, их диагностика и коррекция, особенно если акушерский анамнез у матери отягощен эндокринопатией, до сих пор остаются актуальной проблемой акушерства.

**Цель исследования.** Изучение кровотока в сегменте сосуд—эритроцит и поиск изменений как в сосудах ворсинчатого дерева плаценты, матки, так и в свойствах форменных элементов крови с использованием современных методов микроскопии (сканирующей зондовой, атомно-силовой).

**Материал и методы.** Для макро- и микроскопического исследования взяты фрагменты плаценты, пуповины и матки, произведен забор венозной крови накануне родов у пациенток без эндокринопатии, с гестационным сахарным диабетом, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Данные статистически обработаны с использованием как параметрических (t-критерий Стьюдента), так и непараметрических методов (точный критерий Фишера).

**Результаты.** Авторами выявлено, что микроангиопатия и другие метаболические изменения при сахарном диабете могут приводить к склерозу стромы ворсин, появлению промежуточных ворсин, изменению формы, извилистости рельефа, глубины и площади сосудов, к деструкции эндотелиоцитов, явлениям стаза и тромбоза. Изменению при данных эндокринопатиях подвергаются и эритроциты материнской крови: наблюдается их полиморфизм, нарушаются геометрические параметры и деформируемость. При этом нарушение формы клеток коррелировало со степенью выраженности сосудистых осложнений, описанных выше.

**Заключение.** Применение современных методов микроскопии предоставляет возможность диагностировать изменения маточно-плацентарного кровотока еще на ранних сроках беременности и предотвратить прогрессирование нарушений маточно-плацентарного кровотока и фетоплацентарной недостаточности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, плацента, маточно-плацентарный кровоток, эритроциты, атомно-силовая микроскопия, сканирующая микроскопия.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Павлова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>

Каплин А.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-5968-7132>

Гончаров И.Ю. — e-mail: [goncharov@bsu.edu.ru](mailto:goncharov@bsu.edu.ru)

Малютина Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-7065-7548>

Землянская Л.О. — <https://orcid.org/0000-0002-7146-6567>

Нестеров А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3822-4213>

**Автор, ответственный за переписку:** Каплин А.Н. — e-mail: [drkaplin46@gmail.com](mailto:drkaplin46@gmail.com)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Павлова Т.В., Каплин А.Н., Гончаров И.Ю., Малютина Е.С., Землянская Л.О., Нестеров А.В. Маточно-плацентарный кровоток при сахарном диабете у матери. *Архив патологии.* 2021;83(1):25–30. <https://doi.org/10.17116/patol20218301125>

## Uteroplacental blood flow in maternal diabetes mellitus

© Т.В. ПАВЛОВА<sup>1</sup>, А.Н. КАПЛИН<sup>2</sup>, И.Ю. ГОНЧАРОВ<sup>3</sup>, Е.С. МАЛЮТИНА<sup>1</sup>, Л.О. ЗЕМЛЯНСКАЯ<sup>1</sup>, А.В. НЕСТЕРОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belgorod State National Research University, Ministry of Science and Higher Education of Russia, Belgorod, Russia;

<sup>2</sup>Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia;

<sup>3</sup>V.G. Shukhov Belgorod State Technological University, Belgorod, Russia

### ABSTRACT

Various uteroplacental blood flow disorders, their diagnosis, and correction, especially if the maternal obstetric history is burdened by endocrinopathy, still remain an urgent obstetric problem.

**Objective.** To study blood flow in the vessel-red blood cell segment and to search for changes in both the vessels of the villous tree of the placenta and uterus and the properties of blood corpuscles, by using modern microscopy methods (scanning probe microscopy, atomic force microscopy).

**Material and methods.** For macroscopic and microscopic examinations, fragments of the placenta, umbilical cord, and uterus were taken; venous blood samples were collected from patients without endocrinopathy, with gestational diabetes mellitus (GDM) or type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM) prior to delivery. The data were statistically processed using both parametric (Student's t-test) and nonparametric (Fisher's exact test) methods.

**Results.** The authors found that microangiopathy and other metabolic changes in diabetes mellitus could lead to villous stromal sclerosis, the appearance of intermediate villi, changes in blood vessel shape, relief tortuosity, depth, and area, endothelial cell

destruction, stasis, and thrombosis. In these endocrinopathies, there were also changes in maternal red blood cells: their polymorphism was observed and geometric parameters and deformability were impaired. In this case, cell shape impairment correlated with the severity of the above described vascular complications.

**Conclusion.** The use of modern microscopy methods makes it possible to diagnose uteroplacental blood flow changes even in early pregnancy and to prevent the progression of uteroplacental blood flow disorders and placental insufficiency.

**Keywords:** *diabetes mellitus, placenta, uteroplacental blood flow, red blood cells, atomic force microscopy, scanning microscopy.*

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Pavlova T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>

Kaplin A.N. — <https://orcid.org/0000-0001-5968-7132>

Goncharov I.Y. — e-mail: [goncharov@bsu.edu.ru](mailto:goncharov@bsu.edu.ru)

Malyutina E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-7065-7548>

Zemlyanskaya L.O. — <https://orcid.org/0000-0002-7146-6567>

Nesterov A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3822-4213>

**Corresponding author:** Kaplin A.N. — e-mail: [drkaplin46@gmail.com](mailto:drkaplin46@gmail.com)

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Pavlova TV, Kaplin AN, Goncharov IYu, Malyutina ES, Zemlyanskaya LO, Nesterov AV. Uteroplacental blood flow in maternal diabetes mellitus. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(1):25–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218301125>

Фетоплацентарная недостаточность, в частности, различные изменения маточно-плацентарного кровотока, определяющие адекватность поступления кислорода и других питательных веществ от матери к плоду, все еще является одной из основных проблем акушерства [1]. Нарушенный метаболизм и микроциркуляция, возможные склеротические и альтеративные изменения ворсин хориона, сосудов матки и плаценты при различных видах сахарного диабета у матери повышают риск развития недостаточности кровообращения в системе мать—плацента—плод [2]. Данное состояние при прогрессировании приводит к развитию гипоксии, задержке роста и развития плода, интра- и антенатальной гибели плода и др. [3]. Именно поэтому детальное изучение нарушений маточно-плацентарного кровотока, включающих изменения как ворсинчатого дерева, сосудов ворсин, так и эритроцитов, с использованием методов сканирующей и атомно-силовой микроскопии [4] представляется весьма актуальным. Как можно более полное понимание процессов, происходящих при беременности, сочетанной с сахарным диабетом, в системе мать—плацента—плод позволит адекватно корректировать патологические изменения, предупреждая развитие осложнений.

Цель исследования — изучение состояния кровотока в сегменте сосуд—эритроцит как материнского организма (кровь женщины, миометрий матки), так и пуповины и плаценты для выявления нарушений маточно-плацентарного кровообращения и, возможно, последующего нахождения различных путей их корректировки и сохранения жизнедеятельности матери, плода и новорожденного.

## Материал и методы

Исследования выполняли на кафедре патологии НИУ БелГУ и кафедре патологической анатомии КГМУ. В ходе проведения обследованы пациентки с сахарным диабетом (СД) 1-го типа (СД 1) — 20; гестационным СД (ГСД) — 25; СД 2-го типа (СД 2) — 10; 20 беременных без эндокринопатии и акушерской патологии. Изучен акушерский анамнез и выявлена сопутствующая экстрагенитальная патология, а также проведены необходимые дополнительные клинические обследования. Для макро- и микроскопического ис-

следования взяты фрагменты плаценты, пуповины и матки (фрагменты матки получены путем биопсии во время абдоминального кесарева сечения); производился забор венозной крови у пациенток накануне родов. Роды у всех обследуемых женщин осуществляли путем абдоминального кесарева сечения на сроке 38—40 нед. В контрольной группе показаниями к операции были экстрагенитальные заболевания (миопия высокой степени, артериальная гипертензия).

Макроскопическое описание последов проводили по общеизвестной методике. Тканевые изменения фрагментов плаценты, пуповины и матки изучали без дополнительной обработки при помощи растрового сканирующего электронного микроскопа Quanta 600 FEG. При этом в ходе статистической обработки полученных количественных данных использовали рутинные методы описательной статистики (при сравнении средних — *t*-критерий Стьюдента), а при определении качественных — точный двусторонний критерий Фишера (различия между группами считали значимыми при  $p < 0,05$ ).

Морфологию поверхности эритроцитов венозной крови матери изучали при помощи сканирующего зондового микроскопа (СЗМ) NTEGRA-AURA (компания NT-MDT, Зеленоград). СЗМ-изображения получены в режиме полуконтактной атомно-силовой микроскопии (АСМ) с использованием кантилеверов серии ДСРП с радиусом кривизны 70 нм. Статистическую обработку АСМ-изображений, а также расчет таких геометрических параметров эритроцитов, как Area, Volume, MaxZ, Perimeter, Diameter, проводили, применяя программный пакет Image Analysis P9 (NT-MDT).

## Результаты исследования

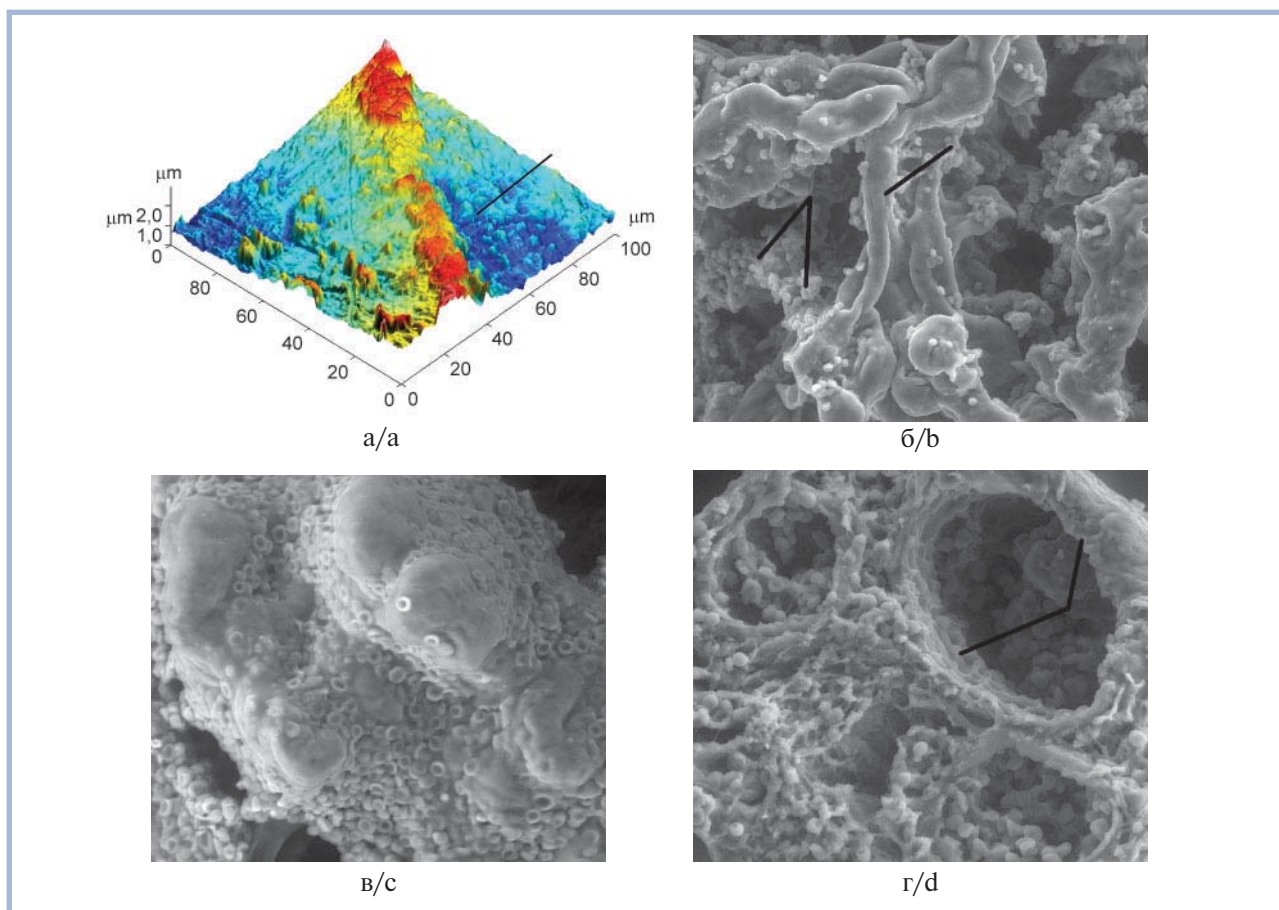
При макроскопическом исследовании выявлено, что средний диаметр плаценты при ГСД составил  $18,80 \pm 0,29$  см, при СД 1 —  $19,95 \pm 0,51$  см, при СД 2 —  $20,30 \pm 0,77$  см (контрольная группа —  $20,53 \pm 2,35$  см). Толщина плацентарной ткани при ГСД доходила до  $2,15 \pm 0,09$  см, при СД 1 — до  $2,04 \pm 0,10$  см, при СД 2 — до  $2,05 \pm 0,14$  см (контрольная группа —  $2,15 \pm 0,5$  см). Как видно из приведенных

выше данных, средний диаметр плаценты при СД 2 был незначительно выше. Однако наличие эндокринологической патологии у беременных достоверно не влияло на увеличение диаметра, а также толщины плаценты.

При микроскопии плацент, полученных от женщин с ГСД, преобладали хаотичные склерозированные ворсинки (5 случаев), причем с явлением кальциноза, встречались промежуточные дифференцированные (11 случаев), дефицит терминальных ворсин. При СД 1 было выявлено 9 случаев склероза, 9 последов с наличием промежуточных ворсин. При СД 2 обнаружено 6 случаев склероза стромы ворсин, в 4 случаях выявлена диссоциация ворсинчатого дерева плаценты. В контрольной группе такие изменения встречались значительно реже (2 последа с наличием промежуточных ворсин, 3 случая склероза стромы ворсин). Сравнение данных характеристик говорит о достоверном повышении частоты встречаемости промежуточных ворсин

при СД 1, а также склероза стромы ворсин при СД 2 (точный критерий Фишера 0,017 и 0,030 соответственно).

При СД ворсинчатое дерево было более извилистым, чем в контрольной группе, что влияло и на изменение формы сосудов. Выраженность возрастания доли промежуточных ворсин в большей степени наблюдалась при СД 1, затем следовали СД 2 и ГСД (рис. 1). С помощью АСМ выявлены показатели васкуляризации. Так, перепад рельефа внутри створчатых ворсин по сравнению с контрольной группой ( $14,7 \pm 6,3$  мкм) достоверно снижался при СД 1 и СД 2 ( $11,5 \pm 0,5$  и  $10,6 \pm 0,4$  мкм соответственно), что объясняется склерозированием их ткани. Площадь створчатых, а также терминальных ворсин при СД 1 и СД 2 по сравнению с контролем была ниже, однако при ГСД, наоборот, данный показатель достоверно увеличивался. Отметим также снижение глубины сосудов створчатых и терминальных ворсин при СД 1 ( $21,6 \pm 2,1$  и  $2,5 \pm 0,3$ )



**Рис. 1.** Фрагменты пуповины и плаценты при различных типах сахарного диабета у матери.

а — фрагмент эндотелия пуповины при ГСД у матери: клетки неоднородны по величине и форме, в просвете скопление эритроцитов. Атомно-силовая микроскопия, трехмерная гистограмма; б — фрагмент ворсинчатого дерева плаценты при СД 1 на фоне гипотрофии плода, увеличение доли промежуточных ворсин, в МВП сладж эритроцитов,  $\times 1000$ ; в — фрагмент ворсинчатого дерева плаценты при ГСД: конечный отдел хориона хорошо выражен, окружен эритроцитами, которые частично сладжированы,  $\times 2000$ ; г — фрагмент ворсинки плаценты при СД 2: эндотелий сосудов сглажен, с нарушением складчатости, начало образования тромбов,  $\times 2000$ . б — г — СЭМ.

**Fig. 1.** Fragments of the umbilical cord and placenta in different types of maternal diabetes mellitus.

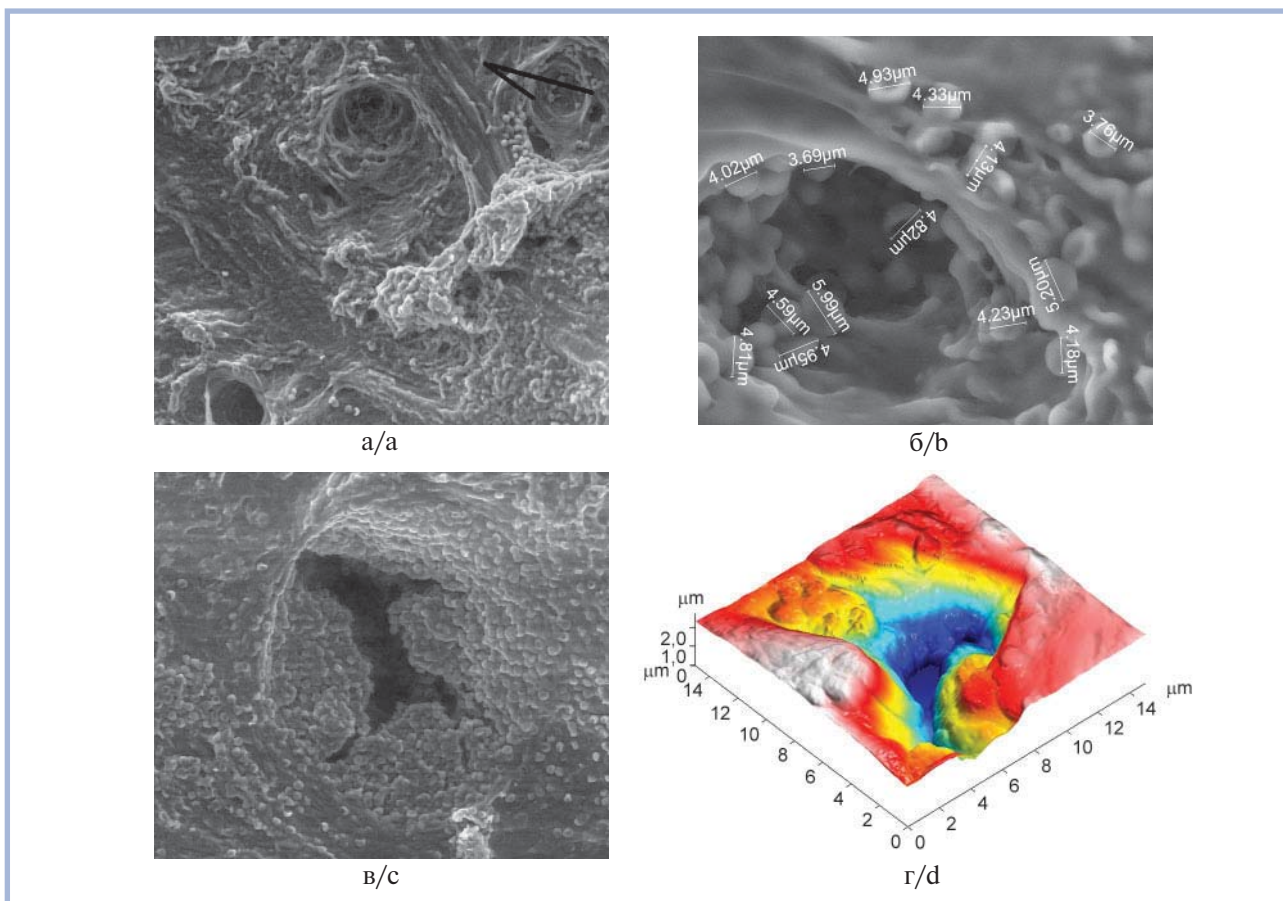
а — an umbilical cord endothelial fragment in maternal GDM: the cells are heterogeneous in size and shape; red blood cell accumulation in the lumen. Atomic force microscopy, three-dimensional histogram; б — a fragment of the placental villous tree in type 1 DM in the presence of fetal hypotrophy; an increase in the proportion of intermediate villi; red blood cell sludge in the urinary tract,  $\times 1000$ ; в — a fragment of the placental villous tree in GDM: the terminal chorionic section is well pronounced; it is surrounded by red blood cells that are partially sludged,  $\times 2000$ ; д — a fragment of a placental villus in type 2 DM: the vascular endothelium is smoothed, with impaired folding; blood clot formation,  $\times 2000$ . б—г — SEM.

и СД 2 ( $18,5 \pm 1,6$  и  $2,1 \pm 0,4$ ) в сравнении с контрольной группой ( $34,5 \pm 3,1$  и  $4,2 \pm 0,5$ ).

В сосудах наблюдались изменение складчатости эндотелиоцитов, а также их фрагментарная деструкция (см. рис. 1). Склеротические процессы возрастали в следующей последовательности: СД 1, СД 2, ГСД. По люминарному краю эндотелиоцитов при ГСД в ряде сосудов наблюдаются инвагинации и отростки плазмолеммы. В просвете выявлены проявления стаза и тромбоза (что преваляло при СД 1 и СД 2), гемолиз части эритроцитов (см. рис. 1). Наиболее характерным для плаценты женщин с ГСД было полнокровие части котиледонов. В межворсинчатом пространстве (МВП) описаны скопления измененных эритроцитов, а также нити фибрина (СД 1, СД 2, ГСД).

Содержание дискоцитов в ворсинчатом хорионе и МВП составляло  $70,0 \pm 4,5\%$  (ГСД),  $65,5 \pm 3,9\%$  (СД 1) и  $66,0 \pm 4,3\%$  (СД 2),  $86,5 \pm 3,6\%$  (контроль). Следует отметить выраженную тенденцию к изменению формы эритроцитов: неправильный овал, вытянутая форма с множественными выростами, сферическая. Неизмененных дискоцитов наблюдалось соответственно  $52,5 \pm 3,6$ ,  $25 \pm 2,3$  и  $36,4 \pm 4,3$  ( $89,5 \pm 4,6\%$  — контроль-

ная группа). При СД 1 и СД 2 часто наблюдались эритроциты в виде спущенного мяча, а также дистрофически измененные. При этом нарушение формы клеток коррелировало со степенью выраженности сосудистых осложнений и длительным стажем заболевания. Также были найдены микроциты ( $5,49 \pm 0,35$  мкм) и макроциты ( $8,56 \pm 0,20$  мкм), что свидетельствовало о пойкилоцитозе, характерном в большей степени для СД 1 и СД 2 ( $6,70 \pm 0,60$  мкм в контрольной группе). В матке сосуды имели большую извилистость, чем в контрольной группе, особенно при СД 1 и СД 2. При этом диаметр их значительно варьировал, особенно при СД 1. Протяженность сосудов на гистограммах (до значительного изгиба) составляла  $2,1 \pm 0,4$  мкм (ГСД),  $1,9 \pm 0,2$  мкм (СД 2),  $1,6 \pm 0,2$  мкм (СД 1) при  $3,1 \pm 0,5$  мкм в контрольной группе. При микроскопии сосудов матки обнаруживались нарушения строения плазматических мембран эндотелиоцитов, а также их складчатости (рис. 2, б). В эндотелии выявлены фрагменты деструктивного поражения тканей, находящиеся в прямой зависимости от длительности заболевания (СД 1, СД 2). Помимо этого выявлены утолщения, иногда до 60% закрывающие просвет сосудов

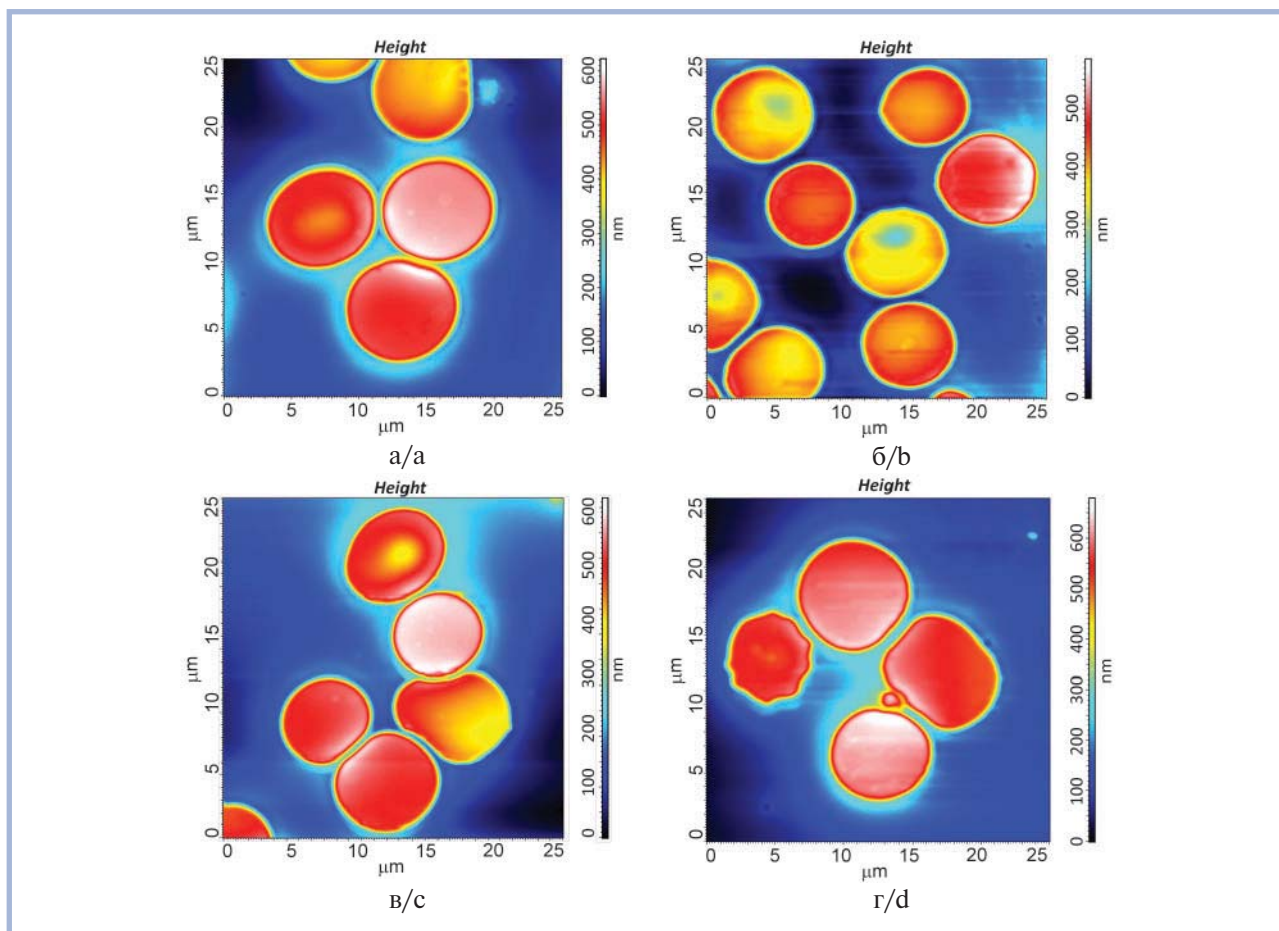


**Рис. 2.** Фрагмент матки женщин при различных видах сахарного диабета у матери.

а — контрольная группа: миометрий не изменен, строение спиральных артерий не нарушено; б — фрагмент спиральной артерии при ГСД: поверхность эндотелия несколько сглажена, размеры эритроцитов варьируют,  $\times 5000$ ; в, г — фрагменты сосудов при СД 2: в просвете образование тромба. а—в — СЭМ; г — атомно-силовая микроскопия, трехмерная гистограмма; а, в —  $\times 1000$ .

**Fig. 2.** A fragment of the uterus in women with different types of maternal diabetes mellitus.

а — a control group: the myometrium is intact; the structure of the spiral arteries is normal; б — a fragment of the spiral artery in GDM: the endothelial surface is somewhat smoothed; red blood cells vary in size,  $\times 500$ ; в, г — fragments of blood vessels in type 2 DM: blood clot formation in the lumen. а—с — SEM; д — atomic force microscopy; three-dimensional histogram. а, с —  $\times 1000$ .



**Рис. 3. Эритроциты при различных видах сахарного диабета у матери.**

а — контрольная группа; б — ГСД; в — СД 1; г — СД 2. Атомно-силовая микроскопия, двухмерная гистограмма.

**Fig. 3. Red blood cells in different types of maternal diabetes mellitus.**

a — a control group; b — GDM; c — type 1 DM; d — type 2 DM. Atomic force microscopy, two-dimensional histogram.

(СД 2, СД 1), где чаще наблюдалось тромбообразование (рис. 2, г). В просвете части сосудов определялись нити и пласты фибрина, тромбоциты, эритроциты со стазом и сладжем. Эритроциты чаще были в виде сферы. Размер их варьировал от 3,5 до 8,3 мкм, причем увеличение содержания микроцитов в спиральных артериях в большей степени было характерно для ГСД (см. рис. 2, б). Появление макроцитов в свою очередь наблюдалось при длительном течении эндокринопатии, особенно СД 2.

При АСМ в полуконтактном режиме определены геометрические параметры эритроцитов венозной крови матери. Данные показатели определяют их физические свойства, в частности, деформируемость (рис. 3). Так, площадь сечения частицы на уровне половины высоты эритроцитов ( $A_{0.5}$ ) достоверно снижалась при СД 1 ( $38,5 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup>) и ГСД ( $42,5 \pm 2,4$  мкм<sup>2</sup>) при сравнении с контрольной группой ( $44,6 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>). Однако при СД 1 ( $5,8 \pm 0,3$  мкм<sup>3</sup>) и СД 2 ( $6,7 \pm 0,4$  мкм<sup>3</sup>) объем эритроцитов увеличен. Значение локального максимума ( $Max Z$ ), т.е. высота эритроцита, рассчитанная от общего нулевого уровня, при СД 2 достоверно увеличивалась ( $0,62 \pm 0,14$  мкм в сравнении с  $0,57 \pm 0,11$  мкм в группе контроля), а при ГСД, наоборот, снижалась ( $0,43 \pm 0,09$  мкм). Периметр сечения эритроцитов снижался в следующей по-

следовательности: СД 2 ( $33 \pm 1,2$  мкм), ГСД ( $30,0 \pm 2,1$  мкм), СД 1 ( $28,8 \pm 1,6$  мкм). При ГСД снижен эффективный диаметр эритроцитов ( $6,8 \pm 0,6$  мкм в сравнении с  $7,4 \pm 0,6$  мкм в контрольной группе).

Изменение геометрических параметров эритроцитов при различных типах сахарного диабета приводит к ухудшению реологических свойств крови и нарушению кровоснабжения, что в совокупности с сосудистыми изменениями способствует усугублению нарушений маточно-плацентарного кровотока и прогрессированию фетоплацентарной недостаточности.

## Заключение

Таким образом, гипергликемия матери при разных типах сахарного диабета вызывает различные нарушения маточно-плацентарного кровотока, начиная с изменения строения сосудов и заканчивая геометрическими параметрами эритроцитов и нарушением их деформируемости.

Данные, полученные в ходе исследования, еще раз подтверждают факт того, что возможности современных методов микроскопии могут использоваться для диагностики, а следовательно и предотвращения прогрессирования фетоплацентарной недостаточности.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования — Т.В. Павлова, Е.С. Малютина, А.Н. Каплин  
Сбор и обработка материала — И.Ю. Гончаров, Л.О. Землянская, А.В. Нестеров

Статистическая обработка — А.Н. Каплин  
Написание текста — А.Н. Каплин, Т.В. Павлова  
Редактирование — Т.В. Павлова, А.В. Нестеров  
**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Янкина С.В., Шатрова Н.В., Берстнева С.В., Павлов Д.Н. Особенности течения и исходы беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2018;26(1):96-105. Yankina SV, Shatrova NV, Berstneva SV, Pavlov DN. Pregnancy course and outcome peculiarities in women with gestational diabetes mellitus. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova/I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2018;26(1):96-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201826196-105>
2. Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н., Полякова В.О., Алексеенкова Е.Н. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(6):79-92. Kapustin RV, Onopriyчук AR, Arzhanova ON, Polyakova VO, Alekseenkova EN. Pathophysiology of the placenta and fetus in diabetes mellitus. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei/Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):79-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD67679-92>
3. Малютина Е.С., Павлова Т.В., Петрухин В.А. Влияние эндокринопатий (на примере сахарного диабета) у матери на формирование маточно-плацентарных взаимоотношений на различных этапах развития беременности. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2010;9(4):830-833. Malyutina ES, Pavlova TV, Petrukhin VA. The influence of a pregnant's endocrinological pathologies on placenta — uterus formation at different temporal phases of pregnancy. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2010;9(4):830-833. (In Russ.).
4. Pavlova TV, Malyutina ES, Selivanova AV, Petrukhin VA, Kaplin AN, Zemlianskaia LO. New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force research. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(6):21-25. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.6.05>

Поступила 24.09.2020

Received 24.09.2020

Принята в печать 16.11.2020

Accepted 16.11.2020