

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ/CARDIOVASCULAR SURGERY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.158.65>

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН: ДИСЛИПИДЕМИЯ В ФОКУСЕ

Обзор

Димов И.^{1,*}, Кучай А.А.², Петришин В.Л.³, Макеева Т.К.⁴, Kovshova M.V.⁵, Бечвая Г.Т.⁶, Байсекеева А.Д.⁷

¹ORCID : 0000-0001-9155-1155;

²ORCID : 0000-0002-7974-9369;

^{1, 3, 4, 5, 6, 7} Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Городская больница №14. Центр спасения конечностей, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (doktordimov[at]mail.ru)

Аннотация

Дислипидемия представляет собой биохимическое изменение, ассоциированное с патологиями, сопровождающими инфекцию COVID-19. В последние годы дислипидемия была идентифицирована как широко распространенное осложнение данной инфекции, оказывающее значительное воздействие на тяжесть клинического состояния и уровень смертности среди пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Нарушения липидного профиля при COVID-19 являются разнообразными и проявляются через различные клинические картины. Установлена корреляция между маркерами воспаления и реакциями острой фазы с изменениями липидного профиля при COVID-19.

Цель данного краткого обзора заключается в описании изменений липидного профиля у пациентов, инфицированных данным вирусом, а также в анализе взаимосвязи между дислипидемией, маркерами воспалительной реакции, тяжестью заболевания и заболеваемостью при COVID-19. Методология данного исследования основывается на анализе современных публикаций, посвященных проблеме дислипидемии при COVID-19. Основным источником информации для данного обзора стали опубликованные клинические исследования и отчеты о случаях, в которых оценивалось влияние COVID-19 на липидный профиль.

Результаты обзора продемонстрировали, что снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) наряду с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) является наиболее частыми изменениями липидного профиля у пациентов с COVID-19. Предполагается, что перекисное окисление липидов, окислительный стресс и воспаление могут служить патогенетическими механизмами, ответственными за развитие дислипидемии в ходе этой инфекции. Тем не менее, результаты, касающиеся уровня триглицеридов (ТГ) у пациентов с COVID-19, оказались неоднозначными, что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований для оценки липидомиметического статуса триглицеридов в данной популяции пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, дислипидемия, инфекция, механизм.

CORONAVIRUS INFECTION AND ITS IMPACT ON LIPID METABOLISM: DYSLIPIDAEMIA IN FOCUS

Review article

Dimov I.^{1,*}, Kuchay A.A.², Petrishin V.L.³, Makeeva T.K.⁴, Kovshova M.V.⁵, Bechvaya G.T.⁶, Baisekeeva A.D.⁷

¹ORCID : 0000-0001-9155-1155;

²ORCID : 0000-0002-7974-9369;

^{1, 3, 4, 5, 6, 7} First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Limb Salvage Center, City Hospital № 14. Saint-Petersburg, Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (doktordimov[at]mail.ru)

Abstract

Dyslipidaemia is a biochemical change associated with pathologies accompanying COVID-19 infection. In recent years, dyslipidaemia has been identified as a widespread complication of this infection, with a significant impact on the severity of clinical condition and mortality rate among patients infected with SARS-CoV-2. Lipid profile abnormalities in COVID-19 are diverse and manifest through different clinical pictures. A correlation between inflammatory markers and acute phase reactions with changes in the lipid profile in COVID-19 has been established.

The aim of this summary is to describe the changes in the lipid profile of patients infected with this virus and to analyse the relationship between dyslipidaemia, markers of inflammatory response, disease severity and morbidity in COVID-19. The methodology of this study is based on the analysis of current publications dealing with dyslipidaemia in COVID-19. The primary source of information for this review was published clinical trials and case reports that evaluated the effect of COVID-19 on lipid profile.

The results of the review demonstrated that decreased levels of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) along with increased levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) are the most frequent changes in the lipid profile in patients with COVID-19. It has been suggested that lipid peroxidation, oxidative stress and inflammation may serve as pathogenetic mechanisms responsible for the development of dyslipidaemia during this infection. However, results regarding triglyceride (TG) levels in patients with COVID-19 have been mixed, indicating the necessity for additional studies to evaluate the lipiddomimetic status of triglycerides in this patient population.

Keywords: COVID-19, dyslipidaemia, infection, mechanism.

Введение

С функциональной точки зрения, весь процесс захвата липидов из кишечника в лимфу, а затем в кровь можно разделить на несколько этапов:

- (1) абсорбция простых липидов из кишечника, а именно свободных жирных кислот (СЖК), холестерина и моноацилглицеринов (MAGS), с участием апикальной плазматической мембраны (АПМ);
- (2) доставка этих липидов к цистернам гладкой эндоплазматической сети (ГЭР);
- (3) внедрение этих липидов в мембранны ГЭР;
- (4) синтез нейтральных липидов на цитозольной поверхности ГЭР;
- (5) внедрение этих нейтральных липидов в мембранны ГЭР;
- (6) экстракция нейтральных липидов из мембранны ГЭР и образование пре-хиломикронов (пре-ХМ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП);
- (7) выход пре-ХМ и ЛПОНП из ЭР;
- (8) доставка пре-ХМ и ЛПОНП в комплекс ГК (ГК);
- (9) гликозилирование пре-ХМ и ЛПОНП и их транспортировка через ГК;
- (10) доставка ХМ и ЛПОНП к базолатеральной плазматической мембране (БЛПМ);
- (11) секреция ХМ в пространство между энteroцитами в пределах интердигитирующих контактов (IDC), образованных БЛПМ;
- (12) перекачка ХМ и ЛПОНП из внеклеточного пространства между интердигитирующими контактами к базальной мембране энteroцитов;
- (13) прохождение ХМ и ЛПОНП через базальную мембрану в собственную пластинку ворсинок;
- (14) захват ХМ и ЛПОНП лимфой [1].

Секреция, трансцитоз и эндоцитоз липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), очень ЛПНП (ЛПОНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и хиломикронов (ХМ) важны для атерогенеза, поскольку большинство тканевых клеток (клетки нервной системы и гепатоциты являются исключениями) не синтезируют холестерин и должны получать этот липид из аполипопротеинов крови. В гепатоцитах холестерин и свободные жирные кислоты (СЖК) синтезируются в цитозоле, а затем на цитозольной створке мембранны гладкого эндоплазматического ретикулума (ГЭР). ЛПОНП образуются в просвете гладкого эндоплазматического ретикулума. Аполипопротеин (Апо) В синтезируется в гранулированном ЭР (ШЭР), диффундирует в ГЭР и извлекает холестерин и СЖК из мембранны ГЭР, генерируя ЛПОНП. Эти частицы образуются внутри просвета ГЭР около границы между ГЭР и ШЭР. Сборка ЛПОНП в ГЭР регулируется шапероном, называемым микросомальным белком-переносчиком триглицеридов [2].

Результаты

Дислипидемия — распространенная метаболическая пандемия, характеризующаяся изменением уровня холестерина, триглицеридов (ТГ) или и того, и другого вместе с нарушением уровня соответствующих липопротеинов [3]. Характерным липидным профилем клинически встречающейся дислипидемии является повышенный уровень ТГ и свободных жирных кислот (СЖК), в дополнение к снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ЛПНП малой плотности и аполипопротеинов плазмы. Однако дислипидемия не обязательно должна входить в первое указанное биохимическое отклонение. Дислипидемия относится к аномальному липидному профилю, который может представлять собой повышенные или пониженные показатели липидов плазмы. Дислипидемия подразделяется на первичную, которая встречается редко, и вторичную дислипидемию, обусловленную другими заболеваниями. Дислипидемия — хорошо известная причина смертности и заболеваемости, оказывающая негативное влияние на сердечно-сосудистую систему и другие жизненно важные органы [4], [5], [6], [7]. Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) была объявлена чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения и вызвала международную озабоченность в связи с глобальными нарушениями, вызванными ее пандемическим воздействием. Инфекция, вызванная COVID-19, является мультисистемной, включающей биохимическую, гистологическую и молекулярную патологию [8]. Дислипидемия — это биохимическое изменение, связанное с патологией, сопровождающей инфекцию COVID-19. Дислипидемия признана распространенным осложнением при инфекции COVID-19, оказывающим значительное влияние на тяжесть и смертность пациентов, инфицированных COVID-19 [9]. Цель данного обзора — обсудить изменение липидного профиля и лежащие в его основе механизмы у пациентов, инфицированных COVID-19. Кроме того, этот обзор может способствовать пониманию связи между дислипидемией, маркерами воспаления и тяжестью инфекции COVID-19.

2.1. Изменение липидного профиля при инфекции COVID-19

Нарушения липидного профиля при инфекции COVID-19 разнообразны и имеют различные проявления. В начале пандемии в некоторых когортных исследованиях был проанализирован липидный профиль плазмы крови и выявлено высокое содержание ТГ, ЛПОНП (липопротеинов очень низкой плотности), ТГ-липопротеинов промежуточной плотности (ТГ-ЛПНП), ТГ-ЛПВП и ТГ-ЛПВП. В противоположность предыдущему представлению липидного профиля, общий холестерин оказался низким. В различных исследованиях сообщалось о противоречивых результатах относительно уровня ТГ при инфекции COVID-19 [10]. Изменчивый профиль ТГ при инфекции COVID-19 может быть объяснен нарушением физиологии метаболизма ТГ из-за привычки к диете и потери аппетита, которые возникают при инфекции COVID-19. Кроме того, на уровень ТГ обычно влияет лечение некоторыми лекарственными препаратами, которые часто используются во время тяжелого острого респираторного дистресса, вызванного инфекцией COVID-19. В одноцентровое проспективное обсервационное когортное исследование было включено 50 пациентов, 54% из которых перенесли острый респираторный синдром, вызванный COVID-19, и получали

непрерывное введение пропофола, у них был повышен уровень ТГ. Аналогично, у инфицированных COVID-19 пациентов, получавших высокую дозу глюкокортикоидов, может наблюдаться гипертриглицеридемия из-за хорошо известного метаболического влияния глюкокортикоидов на метаболизм ТГ [11]. Тоцилизумаб, препарат, назначаемый пациенту, инфицированному COVID-19, вызывал гипертриглицеридемию [12].

2.2. Дислипидемия является предиктором риска и тяжести инфекции COVID-19

Аномальное снижение липидного профиля при COVID-19 было признано патологическим признаком тяжести COVID-19-инфекции. Сообщалось, что дислипидемия является причиной смертности в случаях тяжелой инфекции COVID-19, а также фактором заболеваемости, если она предшествует инсульту COVID-19 [13]. Более того, выраженность липидных изменений была связана с тяжестью инфекции COVID-19 [14]. Кроме того, дислипидемия, выявленная при поступлении в стационар, ассоциируется с неблагоприятными исходами и высоким риском смертности [15]. Показано, что риск развития инфекции связан с уровнем ЛПВП и ЛПНП. Сообщалось, что люди с высоким уровнем ЛПВП и низким уровнем ЛПНП имеют более низкий риск заражения COVID-19 [16]. Выраженность снижения уровня холестерина, ЛПНП и ЛПВП была признана прогностическим биологическим признаком смертности у пациентов с COVID-19 и сопутствующим сепсисом [17]. Двадцать два исследования проанализировали липидный профиль пациентов, инфицированных COVID-19. Они продемонстрировали более низкий уровень холестерина, ЛПНП и ЛПВП в крови у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 и у пациентов, умерших от тяжелой инфекции, по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания или выздоровевшими от инфекции, но данные по ТГ не были окончательными. С другой стороны, аполипопротеин А1 (АпоА1) признан независимым фактором риска тяжести инфекции COVID-19 и может быть использован в качестве предиктора риска. Необратимое постоянное снижение уровня ЛПНП во время течения инфекции COVID-19 может рассматриваться как плохой прогностический признак и предвещать смерть [18].

2.3. Взаимосвязь между липидным профилем и маркерами воспаления при инфекции COVID-19

Воспалительный цитокиновый штурм, связанный с инфекцией COVID-19, включает в себя выработку значительного количества маркеров воспаления, таких как: Интерлейкины 1 (IL-1), 6 (IL-6) и 10 (IL-10), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МСР1) [11]. Чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов связана с усугублением острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и множественной органной недостаточностью [3], [4], [5]. Обнаружена связь маркеров воспаления и реагентов острой фазы с нарушением липидного профиля при инфекции COVID-19. Высокий уровень ТГ у пациентов с COVID-19 был положительно связан с высоким уровнем маркеров воспаления, таких как: CRP, прокальцитонин и D-димер. У пациентов с положительной реакцией на COVID-19, которые имели высокий уровень HDL-C и низкий уровень LDL-C, уровень CRP был низким. Эти данные подтверждаются исследованием [14], в котором сообщалось об отрицательной корреляции между HDL-C и CRP. С другой стороны, высокий уровень ЛПНП-С в сыворотке крови ассоциируется с повышенным уровнем воспалительных цитокинов [7]. Что касается гендерных различий в отношении маркеров воспаления, то исследование, включавшее 781 случай заболевания у представителей обоих полов, показало, что у мужчин реакция на маркеры воспаления при инфекции COVID-19 выше, чем у женщин. У мужчин наблюдался высокий уровень CRP и IL-6, что ассоциировалось с плохим исходом по сравнению с женщинами [15]. Воспалительные маркеры достигали высокого уровня у пациентов с дислипидемией и ожирением, у которых была обнаружена инфекция COVID-19. Уровень CRP и ESR, а также d-димера оказался очень высоким и был связан с худшими клиническими исходами [7], [8], [9], [10], [11].

2.4. Механизмы дислипидемии при инфекции COVID-19

Коронавирусная инфекция 2019 - это третий открытый коронавирус, который инфицировал человека и вызвал тяжелый острый респираторный синдром, отсюда и название — SARS-CoV-2 [6], [7]. Это одноцепочечный вирус с оболочкой, состоящей в основном из липидов [6]. Все клетки человека имеют двухслойную липидную клеточную мембрану, что облегчает транспортировку вируса COVID-19 через клетки либо путем эндоцитоза, либо через слияние мембран. Дефицит холестерина в клеточной мембране, как выяснилось, только снижает эффективность вируса. Жизненный цикл вируса и реакция инфицированного хозяина в значительной степени зависят от липидного обмена [4]. Интересно, что эксперименты продемонстрировали значительное снижение проникновения мимических частиц SARS-CoV-2 в клетки при извлечении холестерина из клеточной мембраны [10]. Кроме того, предполагается, что препараты, направленные на метаболизм холестерина, такие как статины, обладают анти-CoVID-19 эффектом. Эти препараты способны снижать синтез холестерина, а значит, могут проявлять прямую противовирусную активность, изменения холестерин мембранны клетки-мишени. Согласно исследованию, сывороточный ЛПВП-С является противовоспалительным, а также защитным липопротеином от перекисного окисления липидов и функционирует как иммунный модулятор во время инфекции COVID-19. Это основано на результатах их исследования, которое показало снижение уровня ТК, ЛПНП и ЛПВП [4].

Перекисное окисление липидов, окислительный стресс и воспаление постулируются как патогенетический механизм дислипидемии при инфекции COVID-19 [10]. В исследованиях сообщалось о значительном снижении концентрации липопротеинов как следствие острого воспаления и инфекции. Недавно сообщалось, что перекиси липидов, окисленные ЛПНП (ox-LDL) и антитела IgG против окисленных ЛПНП (Ab-ox-LDL) находятся в измененном состоянии во время активной инфекции COVID-19 и связаны с нарушением липидного профиля вследствие окислительного повреждения. Кроме того, исследование показало подавление эндогенных антиоксидантов во время острой тяжелой инфекции COVID-19 [12].

Воспалительный процесс при COVID-19 был связан с аномальным липидным профилем с помощью корреляционного исследования, хотя лежащий в его основе молекулярный механизм еще не выяснен [13], [16].

Заключение

Изменения липидного профиля рассматриваются как одно из самых распространенных биохимических осложнений, ассоциированных с инфекцией COVID-19. Наиболее характерными изменениями липидного профиля у пациентов, инфицированных COVID-19, являются снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C), а также увеличенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C). Уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови демонстрирует неоднозначные результаты, проявляясь как гипертриглицеридемией, так и гипотриглицеридемией. Механизмы, лежащие в основе дислипидемии в контексте инфекции COVID-19, обусловлены взаимодействием окислительного стресса, перекисного окисления липидов и воспалительных процессов. Тяжесть изменений липидного профиля коррелирует с тяжестью инфекции COVID-19 и может служить предиктором клинических исходов. Для более глубокого изучения состояния триглицеридов при COVID-19 необходимо проведение дополнительных исследований.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.158.65.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.158.65.1>

Список литературы на английском языке / References in English

1. Sesorova I.S. Cellular and sub-cellular mechanisms of lipid transport from gut to lymph / I.S. Sesorova, A.D. Kashin, V.V. Sesorov [et al.] // *Tissue and Cell*. — 2021. — Vol. 72. — 101529 p. — DOI: 10.1016/j.tice.2021.101529. — EDN LWJXMJ.
2. Sesorova I.S. Structure of the enterocyte transcytosis compartments during lipid absorption / I.S. Sesorova, T.E. Kazakova, M.A. Zdorikova [et al.] // *Histochemistry and Cell Biology*. — 2020. — 2020. — Vol. 153. — № 6. — P. 413–429. — DOI: 10.1007/s00418-020-01851-3. — EDN EPQBUU.
3. Jeong J. Awareness and Related Factors of Dyslipidemia in Menopausal Women in Korea / J. Jeong, M. Kim // *Healthcare*. — 2022. — Vol. 10. — № 1. — 112 p. — DOI: 10.3390/healthcare10010112. — EDN OYQTUB.
4. Tang N. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults / N. Tang, J. Ma, R. Tao [et al.] // *Scientific Reports*. — 2022. — Vol. 12. — № 1. — 927 p. — DOI: 10.1038/s41598-022-04968-8.
5. Boarescu P.M. Evaluation of Oxidative Stress Biomarkers, Pro-Inflammatory Cytokines, and Histological Changes in Experimental Hypertension, Dyslipidemia, and Type 1 Diabetes Mellitus / P.M. Boarescu, I. Boarescu, R.M. Pop [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23. — № 3. — 1438 p. — DOI: 10.3390/ijms23031438. — EDN ZIOPTI.
6. Abdissa D. Dyslipidemia and its associated factors among adult diabetes outpatients in West Shewa zone public hospitals, Ethiopia / D. Abdissa, D. Hirpa // *BMC Cardiovascular Disorders*. — 2022. — Vol. 22. — № 1. — 39 p. — DOI: 10.1186/s12872-022-02489-w. — EDN QWYZZT.
7. Kim H.L. Lifestyle Modification in the Management of Metabolic Syndrome: Statement From Korean Society of CardioMetabolic Syndrome (KSCMS) / H.L. Kim, J. Chung, K.J. Kim [et al.] // *Korean Circulation Journal*. — 2022. — Vol. 52. — № 2. — P. 93–109. — DOI: 10.4070/kcj.2021.0328.
8. Kim E.Y. Clinical and diagnostic importance of dyslipidemia in children and adolescents during the coronavirus disease 2019 pandemic / E.Y. Kim // *Clinical and Experimental Pediatrics*. — 2022. — Vol. 65. — № 3. — P. 129–130. — DOI: 10.3345/cep.2021.01851. — EDN BCBQVE.
9. Aggarwal H. Modulation of Insulin Resistance, Dyslipidemia and Serum Metabolome in iNOS Knockout Mice following Treatment with Nitrite, Metformin, Pioglitazone, and a Combination of Ampicillin and Neomycin / H. Aggarwal, P. Pathak, Y. Kumar [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23. — № 1. — 195 p. — DOI: 10.3390/ijms23010195. — EDN EVJHFX.
10. Batista-Jorge G.C. Oral resveratrol supplementation improves Metabolic Syndrome features in obese patients submitted to a lifestyle-changing program / G.C. Batista-Jorge, A.S. Barcala-Jorge, M.F. Silveira [et al.] // *Life Sciences*. — 2020. — Vol. 256. — 117962 p. — DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117962. — EDN TPQWGG.
11. Kumar A. Metabolomic analysis of primary human skeletal muscle cells during myogenic progression / A. Kumar, Ya. Kumar, Ja.K. Sevak [et al.] // *Scientific Reports*. — 2020. — Vol. 10. — № 1. — P. 1–14. — DOI: 10.1038/s41598-020-68796-4. — EDN CUDPPA.
12. Kim T.S. Body mass index as a risk factor for clinical outcomes inpatients hospitalized with COVID-19 in New York / T.S. Kim, M. Roslin, J.J. Wang [et al.] // *Obesity*. — 2020. — Vol. 29. — № 2. — DOI: 10.1002/oby.230762.
13. Lim M.A. A wave of non-communicable diseases following the COVID-19 pandemic / M.A. Lim, Ia. Huang, E. Yonas [et al.] // *Diabetes and Metabolic Syndrome*. — 2020. — Vol. 14. — № 5. — P. 979–980. — DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.050. — EDN CPAODH.
14. Lim M.A. Sports activities during any pandemic lockdown / M.A. Lim, R. Pranata // *Irish Journal of Medical Science* (1971 -). — 2020. — Vol. 190. — P. 447–45. — DOI: 10.1007/s11845-020-02300-928.
15. Lim M.A. Exercise addiction and COVID-19-associated restrictions / M.A. Lim // *Journal of Mental Health*. — 2020. — Vol. 30. — № 7. — DOI: 10.1080/09638237.2020.1803234.

16. Yonas E. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 - A meta analysis and systematic review / E. Yonas, I. Alwi, R. Pranata [et al.] // The American Journal of Emergency Medicine. — 2020. — № 46. — P. 204–211. — DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07.009.
17. Goff D.C. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium / D.C. Goff, A.G. Bertoni, H. Kramer [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — № 5. — P. 647–656. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552737.
18. Opoku S. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP) / S. Opoku, Y. Gan, W. Fu [et al.] // BMC Public Health. — 2019. — Vol. 19. — № 1. — P. 1–15. — DOI: 10.1186/s12889-019-7827-5. — EDN KSGXEL.