Микронутриентный дефицит у мужчин с бесплодием

А.Ю. Цуканов, Д.В. Турчанинов, Д.А. Сатыбалдин, Т.А. Юнацкая, К.Н. Соколов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644043 Омск, ул. Ленина, 12

Контакты: *Антон Юрьевич Цуканов autt@mail.ru*

Цель исследования *– сравнить уровень микронутриентов в организме мужчин, страдающих бесплодием, и мужчин с нормальной фертильностью.*

Материалы и методы. *У мужчин с диагнозом мужского идиопатического бесплодия (n = 82) и мужчин с нормальной фертильностью (n = 93) оценивали содержание витаминов A, B_9, D, E, C в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также содержание селена и цинка в волосах методом атомно-адсорбционной масс-спектрометрии.*

Результаты. *Содержание в крови витаминов A, D и B_9 статистически значимо не различалось в исследуемых группах, а в уровне витаминов C и E в крови и селена, цинка в волосах выявлены статистически значимые различия. В то время как содержание витаминов A, E, B_9, селена и цинка находилось в пределах референсных значений, выявлен дефицит витамина C в основной группе и недостаток витамина D в обеих группах. Более высокий уровень селена в основной группе, вероятно, свидетельствует об усилении его метаболизма из-за повышенного поступления в организм ксенобиотиков и указывает на преддефицитное состояние.*

Заключение. *Выявлено отсутствие тотального дефицита микронутриентов у мужчин с бесплодием. Вероятно, патоспермия может быть обусловлена дефицитом лишь отдельных микронутриентов, что ставит под сомнение необходимость приема многокомпонентных витаминно-минеральных препаратов.*

Ключевые слова: *мужское идиопатическое бесплодие, дефицит микронутриентов, фертильность, витамины, микроэлементы, цинк, селен*

Для цитирования: *Цуканов А.Ю., Турчанинов Д.В., Сатыбалдин Д.А. и др. Микронутриентный дефицит у мужчин с бесплодием. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):58–63.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-58-63

CC BY

Micronutrient deficiency in men with infertility

A.Yu. Tsukanov, D.V. Turchaninov, D.A. Satybaldin, T.A. Yunatskaya, K.N. Sokolov

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Lenina St., Omsk 644043, Russia

The study objective *is to compare the level of micronutrients in men with infertility and men with normal fertility.*

Materials and methods. *The levels of A, B_9, D, E, C vitamins in blood using high-performance liquid chromatography and selenium and zinc in hair using atomic absorption mass-spectrometry were measured in men with diagnosis of male idiopathic infertility (n = 82) and men with normal fertility (n = 93).*

Results. *Blood levels of A, D and B_9 vitamins did not significantly differ in the studied groups, while differences in blood levels of C and E vitamins and selenium and zinc in hair were statistically significant. While the levels of A, E, B_9 vitamins, selenium and zinc were in the reference ranges, vitamin C deficiency was observed in the test group and vitamin D deficiency in both groups. Higher level of selenium in the test group presumably reflects its higher metabolism due to higher influx of xenobiotics in the organism and indicates pre-deficiency state.*

Conclusion. *Absence of a total lack of micronutrient deficiency in men with infertility was observed. Presumably, azoospermia can be associated with deficiency in some micronutrients casting doubt on the necessity of administration of multicomponent vitamin and mineral complexes.*

Key words: *male idiopathic infertility, micronutrient deficiency, fertility, vitamins, microelements, zinc, selenium*

For citation: *Tsukanov A.Yu., Turchaninov D.V., Satybaldin D.A. et al. Micronutrient deficiency in men with infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(2):58–63. (In Russ.).*

Введение

По данным разных авторов, частота бесплодного брака в мире составляет 10–20 % от общего числа супружеских пар, в России – 8,0–17,5 %, и в настоящее время не наблюдается тенденции к снижению [1–3].

Изучение проблем бесплодного брака – одна из ключевых медицинских и социально-экономических задач [4, 5]. В последние годы существенно возросла частота мужского бесплодия, выявляемого почти в половине случаев бесплодного брака (как изолированно,

так и в сочетании с женским бесплодием). Специалисты предполагают, что этот показатель будет и дальше расти [6, 7]. В связи с этим поиск и оценка потенциальных факторов риска возникновения мужской инфертильности – актуальная задача клинических и эпидемиологических исследований [8].

Мужское бесплодие – полиэтиологичное состояние [4, 5, 7]. К снижению качества спермы могут приводить сексуальные дисфункции, урогенитальные инфекции, врожденные аномалии, варикоцеле, эндокринные и иммунные нарушения. Возможно и развитие патоспермии при отсутствии очевидной причины – идиопатическое бесплодие [3, 7, 8]. В особенности обращает на себя внимание высокая частота идиопатического бесплодия, составляющая, по данным разных авторов, от 30 до 75 % [9, 10]. При этом, по данным Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology), в настоящее время не доказана эффективность ни одного из современных лекарственных препаратов для эмпирической терапии идиопатического бесплодия [11]. Следовательно, поиск причин патоспермии, выявление соответствующих патогенетических механизмов и последующая попытка их устранения – наиболее важные цели современной репродуктивной андрологии.

К возможным причинам мужского идиопатического бесплодия относят:

- модифицируемые факторы образа жизни: хроническая интоксикация (употребление алкоголя и курение), психоэмоциональный и физический стресс, неправильное питание, гиподинамия,
- факторы, связанные с профессиональной деятельностью и проживанием в экологически неблагополучных регионах (воздействие ионизирующего излучения, тяжелых металлов, других химических веществ) [7, 8].

Результаты недавних эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что рост частоты мужского бесплодия происходит на фоне «неинфекционной эпидемии XXI в.», под которой подразумевают увеличение распространенности метаболического синдрома и ожирения, неразрывно связанных с питанием [12, 13]. В последние десятилетия характер питания людей претерпел кардинальные изменения, что вызвало дефицит многих эссенциальных микронутриентов, пищевых волокон, дисбаланс в потреблении макронутриентов [14]. Такие изменения специфичны для отдельных групп населения и территорий, что определяет значительное число эпидемиологических исследований по вопросам питания в региональном аспекте [15].

В связи с вышеперечисленным считаем оправданным изучение возможной связи дефицита микронутриентов и риска развития патоспермии, что позволит повысить эффективность терапии мужского бесплодия.

Среди микронутриентов, роль которых в сперматогенезе активно обсуждается в научных публикациях, наиболее важными представляются витамины A, B_9, C, E, D, а также микроэлементы цинк и селен [16].

Цель исследования – сравнить уровень микронутриентов в организме мужчин, страдающих бесплодием, и мужчин с нормальной фертильностью.

Материалы и методы

Обследованы 2 группы мужчин старше 18 лет, постоянно проживающих на территории Омской области. В основную группу вошли 82 мужчины, которые предъявляли жалобы на ненаступление беременности в браке в течение 12 мес половой жизни без контрацепции, у которых выявлена патоспермия при исследовании 2 и более образцов эякулята, полученных с интервалом не менее чем 2 нед, и которым в итоге поставлен диагноз «идиопатическое бесплодие». Анамнез бесплодия составил 4,3 ± 2,7 года. В контрольную группу включены 93 мужчины с нормальной фертильностью: на момент участия в исследовании их супруги были беременны (III триместр) (табл. 1). Оценка эякулята пациентов основной группы проводилась по рекомендациям руководства Всемирной организации здравоохранения [5].

Таблица 1. *Клинические характеристики мужчин с идиопатическим бесплодием и мужчин с нормальной фертильностью*

Table 1. *Clinical characteristics of men with idiopathic infertility and men with normal fertility*

Параметр Parameter	Пациенты с бесплодием (n = 82) Patients with infertility (n = 82)	Мужчины с нормальной фертильностью (n = 93) Men with normal fertility (n = 93)	p
Возраст, M ± m, лет Age, M ± m, years	31,5 ± 3,7	32,6 ± 5,4	0,66
Индекс массы тела, M ± m, кг/м² Body mass index, M ± m, kg/m²	27,4 ± 3,2	26 ± 3,3	0,06
Число курящих, абс. Number of smokers, abs.	42	57	0,47
Число употребляющих алкоголь, абс. Number of men consuming alcohol, abs.	76	89	0,88

Критерии исключения из исследования: наличие в анамнезе азооспермии, криптозооспермии, крипторхизма, инфекционного паротита в сочетании с орхитом, эндокринной патологии, ассоциированной с мужским

Таблица 2. *Содержание витаминов в крови у мужчин с идиопатическим бесплодием и мужчин с нормальной фертильностью*

Table 2. *Blood levels of vitamins in men with idiopathic infertility and normal fertility*

Параметр Parameter	Пациенты с бесплодием (n = 82) Patients with infertility (n = 82)	Мужчины с нормальной фертильностью (n = 93) Men with normal fertility (n = 93)	p
Витамин A, мкг/мл Vitamin A, μg/ml	0,45 ± 0,11	0,43 ± 0,08	0,3237
Витамин B_9, нг/мл Vitamin B_9, ng/ml	7,79 ± 2,08	7,90 ± 2,69	0,9968
Витамин C, мкг/мл Vitamin C, μg/ml	3,56 ± 0,94	9,19 ± 3,64	<0,00001
Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml	24,00 ± 7,78	25,30 ± 9,78	0,9304
Витамин E, мкг/мл Vitamin E, μg/ml	5,39 ± 1,29	8,96 ± 2,23	0,0000

бесплодием, выявление генетических причин бесплодия, пиоспермии и/или клинически значимого роста количества микрофлоры в посеве эякулята, инфекций, передающихся половым путем (*Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex* 1-го, 2-го типов), методом полимеразной цепной реакции в отделяемом из уретры, наличие онкологических и системных заболеваний (сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, системной красной волчанки), прием глюкокортикостероидов, иммунная форма бесплодия, подтвержденная с помощью MAR-теста, а также прием поливитаминных препаратов в течение последних 6 мес.

Провели сравнительную оценку содержания витаминов A, B_9, D, E, C в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также содержание селена и цинка в волосах методом атомно-адсорбционной спектрометрии [17].

Статистическую обработку результатов с применением непараметрических методов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при p <0,05. Данные представлены в виде M ± m, где M – среднее, m – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Статистически значимых отличий в уровне витаминов A, D и B_9 между мужчинами с нормальной фертильностью и пациентами с идиопатическим бесплодием не выявлено (табл. 2).

Выявлены статистически значимые различия в уровне селена, цинка, витаминов C и E (табл. 2, 3).

Обращает на себя внимание более высокий уровень селена в волосах в основной группе в сравнении с контрольной. Этот факт требует объяснения. Вероятнее всего, он свидетельствует о повышенном уровне метаболизма и экскреции селена, что обусловлено необходимостью компенсировать повышенное поступление в организм ксенобиотиков, в том числе солей тяжелых металлов. Это может указывать на предефицитное состояние [18].

Таблица 3. *Содержание селена и цинка в волосах у мужчин с идиопатическим бесплодием и мужчин с нормальной фертильностью*

Table 3. *Selenium and zinc in hair of men with idiopathic infertility and normal fertility*

Параметр Parameter	Пациенты с бесплодием (n = 8) Patients with infertility (n = 82)	Мужчины с нормальной фертильностью (n = 93) Men with normal fertility (n = 93)	p
Селен, мкг/г Selenium, μg/g	1,11 ± 0,20	0,99 ± 0,29	<0,00001
Цинк, мкг/г Zinc, μg/g	160,91 ± 36,93	184,42 ± 43,56	0,0001

Выявлен недостаток витамина D в обеих группах. Хотя большое количество исследований говорят о витамине D как о важнейшем факторе, определяющем, наряду с другими, концентрацию сперматозоидов, их подвижность, живучесть и морфологию, а также целостность их ДНК [19–21], статистически значимых различий в содержании витамина D между пациентами основной и контрольной групп не обнаружено (табл. 4), т. е. можно предположить, что недостаток витамина D не повлиял на репродуктивную функцию здоровых мужчин контрольной группы. Однако низкое содержание витамина D как у здоровых мужчин, так и у пациентов с бесплодием все же вызывает обеспокоенность ввиду невозможности достаточного (в сравнении с физиологическими потребностями) эндогенного синтеза витамина D в организме из-за географического положения Омской области.

Таблица 4. *Распределение участников исследования по уровню витамина D*

Table 4. *Distribution of the study participant by vitamin D level*

Содержание витамина D Vitamin D level	Пациенты с бесплодием (n = 82) Patients with infertility (n = 82)	Мужчины с нормальной фертильностью (n = 93) Men with normal fertility (n = 93)	p
<20 нг/мл (дефицит) <20 ng/ml (deficit)	27	31	0,69
21–30 нг/мл (недостаток) 21–30 ng/ml (deficiency)	35	33	0,51
>30 нг/мл (норма) >30 ng/ml (normal level)	20	29	0,45

Дефицит витаминов Е и С, цинка усиливает повреждение ДНК сперматозоидов, снижает их подвижность и нарушает их морфологию, а антиоксиданты, особенно их комбинация, могут эффективно улучшить параметры эякулята у мужчин с бесплодием [9, 10]. Приблизительно 25–87 % случаев бесплодия связывают с окислительным стрессом [22].

Данные о выявленных дефицитах витаминов и микроэлементов, обусловленных пищевым дисбалансом, соотносятся с результатами других исследований и отражают общероссийскую тенденцию [14, 15, 23]. В целом в нашем исследовании обращает на себя внимание избирательный, а не тотальный дефицит микронутриентов. В то время как уровень витаминов А, Е, B_9, селена и цинка находился в пределах референсных значений [24], уровень витамина С в основной группе соответствовал дефициту, а уровень витамина D – недостатку.

Интересным фактом является отсутствие статистически значимых различий в содержании витаминов А, B_9, D, часто обсуждаемых в контексте лечения мужского бесплодия и являющихся компонентами биологически активных добавок. Выявление дефицита микронутриентов важно как обоснование необходимости приема тех или иных витаминно-минеральных комплексов при проведении эмпирической терапии мужского бесплодия. По результатам нашего исследования, следует стремиться восполнить дефицит конкретных микронутриентов, что позволит проводить не эмпирическую, а патогенетически обоснованную терапию мужского бесплодия, а разработка системных профилактических мероприятий, препятствующих формированию дефицита конкретных микронутриентов, возможно, уменьшит распространенность мужского бесплодия.

Заключение

Выявлено отсутствие тотального дефицита микронутриентов у мужчин с бесплодием. Полученные данные позволяют предположить, что у конкретного пациента патоспермия может быть обусловлена дефицитом отдельных микронутриентов, что ставит под сомнение необходимость и оправданность приема многокомпонентных препаратов, используемых в эмпирической терапии патоспермии. Выявленный дефицит отдельных микронутриентов позволит разработать систему мер профилактики мужского бесплодия, а коррекция выявленных дефицитных состояний ляжет в основу патогенетически обоснованной терапии мужского бесплодия.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Giahi L., Mohammadmoradi S., Javidan A., Sadeghi M.R. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. Nutr Rev 2016;74(2):118–30. DOI: 10.1093/nutrit/nuv059.
2. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М.: Эксмо, 2008. 240 с. [Sukhikh G.T., Bozhedomov V.A. Male infertility. Moscow: Eksmo, 2008. 240 p. (In Russ.)].
3. Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., Mellows H.J. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9780521431361/en.
4. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 399 с. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Practical andrology. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2009. 399 p. (In Russ.)].
5. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум, 2017. 544 с. [Urology. Russian clinical recommendations. Ed. by Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow: Medforum, 2017. 544 p. (In Russ.)].
6. Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z. et al. EAU Guidelines on male infertility. Available at: https://uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male-Infertility_2017_web.pdf.
7. Нишлаг Э., Бере Г.М. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. М.: МИА, 2005. 450 с. [Nieschlag E., Behre H.M. Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Moscow: MIA, 2005. 450 p. (In Russ.)].
8. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с. [Sukhikh G.T., Nazarenko T.A. Barren marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 784 p. (In Russ.)].

9. Eskenazi B., Kidd S.A., Marks A.R. et al. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. Hum Reprod 2005;20(4):1006–12. DOI: 10.1093/humrep/deh725.
10. Kefer J.C., Agarwal A., Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. Int J Urol 2009;16(5):449–57. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2009.02280.x.
11. Foresta C., Bettella A., Spolaore D. et al. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. Hum Reprod 2004;19(6):1431–7. DOI: 10.1093/humrep/deh255.
12. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urologic diseases. Rev Urol 2010;12(4):e157–80.
13. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346(6):393–403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.
14. Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Боярская Л.А., Турчанинова М.С. Воздействие питания и образа жизни на здоровье населения. Пищевая промышленность 2015;(1):8–11. [Turchaninov D.V., Wilms E.A., Boyarskaya L.A., Turchaninova M.S. The impact diet and lifestyle on public health: current approaches to assessment and strategies for prevention. Pishchevaya promyshlennost = Food Industry 2015;(1):8–11 (In Russ.)].
15. Юнацкая Т.А., Турчанинова М.С., Костина Н.Н. Гигиеническая оценка питания вегетарианцев и лиц со смешанным питанием. Гигиена и санитария 2015;94(9):72–5. [Yunatskaya T.A., Turchaninova M.S., Kostina N.N. Hygienic assessment of nutrition of vegetarians and people with mixed diets. Gigiena i sanitaria = Hygiene and Sanitation 2015;94(9):72–5. (In Russ.)].
16. Salas-Huetos A., Bulló M., Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. Hum Reprod Update 2017;23(4):371–89. DOI: 10.1093/humupd/dmx006.
17. Решетник Л.А., Парфенова Е.О., Скальный А.В. Способы определения и методы коррекции обеспеченности селеном. Экология моря 2000;54:69–74. [Reshetnik L.A., Parfenova E.O., Skalny A.V. Identification techniques and correction methods of selenium providing. Ekologia morya = Ecology of the Sea 2000;54:69–74. (In Russ.)].
18. Губергриц А.Я., Линевский Ю.В. Лечебное питание. Справочное пособие. Киев: Высшая школа, 1989. 398 с. [Gubergrits A.Ya., Linevsky Yu.V. Therapeutic nutrition. Reference book. Kiev: Vysshaya shkola, 1989. 398 p. (In Russ.)].
19. Blomberg Jensen M., Bjerrum P.J., Jessen T.E. et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. Hum Reprod 2011;26(6):1307–17. DOI: 10.1093/humrep/der059.
20. Irani M., Amirian M., Sadeghi R. et al. The effect of folate and folate plus zinc supplementation on endocrine parameters and sperm characteristics in sub-fertile men: a systematic review and meta-analysis. Urol J 2017;14(5):4069–78.
21. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция. Андрология и генитальная хирургия 2013;14(4):36–44. [Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Y., Vorslov L.O., Tishova Y.A. Vitamin D, men's health and male reproduction. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2013;14(4):36–44. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2013-4-36-44.
22. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Syst Rev 2019;3(3):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
23. Юнацкая Т.А., Цуканов А.Ю., Турчанинов Д.В. и др. Особенности фактического питания и их связь с характеристиками эякулята у мужчин с идиопатическим бесплодием: потенциал алиментарной профилактики и коррекции. Гигиена и санитария 2019;98(7):788–92. [Yunatskaya T.A., Tsukanov A.Yu., Turchaninov D.V. et al. Features of actual nutrition and their relationship with characteristics of the semen indices in men with idiopathic infertility: the potential of alimentary prevention and correction. Gigiena i sanitaria = Hygiene and Sanitation 2019;98(7):788–92. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-788-792.
24. Российская ассоциация эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. М., 2015. Доступно по: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf [Russian Association of Endocrinologists. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Clinical recommendations. Moscow, 2015. Available at: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Ю. Цуканов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Д.В. Турчанинов: разработка дизайна исследования;
Д.А. Сатыбалдин: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Т.А. Юнацкая: обзор публикаций по теме статьи;
К.Н. Соколов: написание текста статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Tsukanov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications on the article's theme, article writing;
D.V. Turchaninov: developing the research design;
D.A. Satybaldin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications on the article's theme, article writing;
T.A. Yunatskaya: reviewing of publications on the article's theme;
K.N. Sokolov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Цуканов / A.Yu. Tsukanov: https://orcid.org/0000-0002-3497-5856
Д.В. Турчанинов / D.V. Turchaninov: https://orcid.org/0000-0002-6298-4872
Д.А. Сатыбалдин / D.A. Satybaldin: https://orcid.org/0000-0002-3978-1778
Т.А. Юнацкая / T.A. Yunatskaya: https://orcid.org/0000-0002-1787-0550

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 81 от 26.09.2016).
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the ethics committee of Omsk State Medical University (protocol No. 81 from 26.09.2016).
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.04.2020. **Принята к публикации:** 16.05.2020.
Article submitted: 02.04.2020. **Accepted for publication:** 16.05.2020.