

Факторы риска развития эректильной дисфункции: известные и неожиданные факты (обзор литературы)

С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова, Т.В. Шатылко

Отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Руслан Игоревич Овчинников rioddc@rambler.ru

Распространенность эректильной дисфункции (ЭД) среди мужчин старше 50 лет составляет 31–51 %. Ожидается, что к 2025 г. число пациентов с ЭД во всем мире увеличится до 322 млн. В России, по данным академика Д.Ю. Пушкаря, ЭД страдает до 89,9 % мужчин.

В связи с этим представляется весьма важным установление причин возникновения данного состояния. Целью настоящего обзора является представление современных данных литературы по вопросу, касающемуся факторов риска, приводящих к ЭД или ассоциированных с развитием ЭД.

Представленные работы показывают, что в возникновении ЭД играют роль хорошо известные факторы: неблагоприятное состояние окружающей среды, вредные факторы образа жизни, хроническая интоксикация, ожирение, генетическая предрасположенность, дефицит половых гормонов и витаминов, заболевания сердечно-сосудистой системы, предстательной железы и уретры, а также препараты для их лечения. В обзоре также рассмотрены новые показатели лабораторных и инструментальных исследований, изменяющиеся при ЭД.

Помимо работ, посвященных известным факторам риска, встречаются оригинальные работы, содержащие весьма неожиданные факты.

В настоящее время изучается взаимосвязь ЭД с репродуктивными нарушениями, псориазом, периодонтитом, инфицированностью вирусом иммунодефицита человека и приемом нестероидных противовоспалительных средств, что представлено в настоящем обзоре.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, факторы риска, метаанализ, обзор литературы

Для цитирования: Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Шатылко Т.В. Факторы риска развития эректильной дисфункции: известные и неожиданные факты (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2021;22(4): 13–21. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-13-21.

Risk factors for erectile dysfunction: known and unexpected facts (review)

S.I. Gamidov, R.I. Ovchinnikov, A.Yu. Popova, T.V. Shatylko

Department of Andrology and Urology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Ruslan Igorevich Ovchinnikov rioddc@rambler.ru

The prevalence of erectile dysfunction (ED) among men over 50 years is 31–51 %. By 2025, the prevalence of ED is expected to increase to 322 million men worldwide. In Russia, according to academician D.Yu. Pushkar', ED suffers up to 89.9 %.

In this regard, it seems very important to establish the causes of this condition. The purpose of this review is to assess the current state of the literature on the issue of risk factors leading to or associated with the development of ED.

The presented works show that well-known factors play a role in the occurrence of ED: unfavorable environmental conditions, harmful lifestyle factors, chronic intoxication, obesity, genetic predisposition, deficiency of sex hormones and vitamins, diseases of the cardiovascular system, prostate and urethra, as well as drugs for their treatment. Also, new indicators in laboratory and instrumental studies that change with ED are considered.

Among the well-known data, there are also some very original works devoted to this topic. The relationship between ED and reproductive disorders, psoriasis, periodontitis, human immunodeficiency virus infection and some drugs use is now being investigated, which is presented in this review.

Key words: erectile dysfunction, risk factors, meta-analysis, literature review

For citation: Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu., Shatylo T.V. Risk factors for erectile dysfunction: known and unexpected facts (review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(4):13–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-13-21.

Введение

Распространенность эректильной дисфункции (ЭД) среди мужчин старше 50 лет составляет 31–51 %. Ежегодный прирост случаев ЭД среди мужчин в возрасте 50–69 лет в США составляет 500 тыс. [1–3]. Ожидается, что к 2025 г. число случаев ЭД во всем мире увеличится до 322 млн [4].

Эректильная дисфункция диагностирована примерно у 30 млн мужчин в США. По различным оценкам, 1 из 10 мужчин в какой-то момент своей жизни сталкивается с проблемой ЭД. Согласно исследованию, проведенному в 8 странах, в США самый высокий уровень ЭД (22 %), а в Испании – самый низкий (10 %). Расстройство возникает примерно у 10 % мужчин каждые 10 лет жизни. У мужчин старше 40 лет вероятность возникновения полной импотенции в 3 раза выше, чем у молодых мужчин [5].

В России, по данным академика Д.Ю. Пушкаря, ЭД страдает до 89,9 % мужчин. Проведено анонимное анкетирование 1400 мужчин. В исследовании приняли участие 7 центров, расположенных в наиболее густонаселенных регионах страны. В результате анализа 1225 анкет установлено, что симптомы ЭД присутствовали у 1101 (89,9 %) респондента [6].

В связи с этим представляется весьма важным определение причин возникновения данного состояния. Помимо исследований хорошо известных факторов встречаются весьма оригинальные работы, посвященные этой тематике.

Цель настоящего обзора – представить современные данные литературы по вопросу, касающемуся факторов риска развития ЭД и ассоциированных с ней факторов.

Алкоголь и наркотики

Метаанализ наблюдательных исследований по употреблению алкоголя и риску ЭД включал 24 исследования ($n = 154\,295$). Показано, что употребление до 21 дозы (294 мл спирта) в неделю уменьшает риск развития ЭД (отношение шансов (ОШ) 0,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,9–0,86). Употребление более 21 дозы в неделю не влияет на заболеваемость ЭД (ОШ 0,99) [7].

В другом систематическом обзоре и метаанализе рассматривалось 5 исследований. Целью была оценка распространенности ЭД у потребителей каннабиса в сравнении с контрольной группой. Из 3395 здоровых мужчин 1035 употребляли каннабис, 2360 – не употребляли. Частота ЭД среди потребителей каннабиса составила 69,1 % (95 % ДИ 38,0–89,1), а в контрольной

группе – 34,7 % (95 % ДИ 20,3–52,7). Таким образом, частота ЭД среди потребителей каннабиса оказалась почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе. Оценка связи с дозой употребляемого вещества не проводилась [8].

Связь между использованием опиоидов и риском развития ЭД рассматривалась в систематическом обзоре и метаанализе S. Zhao и соавт., включившем 10 исследований. Проанализированы данные 8 829 мужчин (средний возраст – 41,6 года), из которых 2 456 принимали опиоидные анальгетики. Длительность приема составила от 4 мес до 9,5 года. Оказалось, что использование опиоидов значительно увеличивает риск развития ЭД (относительный риск 1,96; 95 % ДИ 1,66–2,32; $p < 0,001$) [9].

Ожирение

В систематическом обзоре и метаанализе оценивалась распространенность ЭД у пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Было проанализировано 45 публикаций ($n = 42\,489$), средний возраст пациентов составил 55 лет. Анализ показал, что при наличии избыточной массы тела и ожирения частота встречаемости ЭД достоверно выше, чем среди мужчин с нормальным весом (вероятность ЭД при избыточном весе – ОШ 1,31; вероятность ЭД при ожирении – ОШ 1,6). Частота встречаемости ЭД коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии [10].

В другом исследовании оценивали индекс висцерального ожирения и ЭД. Было показано, что вероятность сексуальной дисфункции у мужчин с ожирением на 30 % выше по сравнению с людьми с нормальным весом. Ожирение оценивали исходя из окружности талии или ИМТ, а также индекса висцерального ожирения (VAI), который отражает как физические, так и метаболические параметры. Среднее значение данного индекса было статистически значимо выше в группе ЭД ($5,32 \pm 2,77$) по сравнению с контрольной группой ($4,11 \pm 1,93$) ($p < 0,001$) [11].

Сердечно-сосудистые заболевания

Эректильная дисфункция давно рассматривается как маркер мужского здоровья. Она не только влияет на качество жизни мужчин, с ней связаны сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), такие как ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, а также сахарный диабет и смертность от всех причин [12–16].

Так, например, гипертензия как фактор риска ЭД рассмотрена в метаанализе L. Ning и соавт., где представлены данные 40 исследований ($n = 121\,641$). Определено, что гипертоническую болезнь можно считать потенциальным фактором риска ЭД (ОШ 1,74; 95 % ДИ 0,63–0,8; $p < 0,01$). Это характерно для стран Африки, Азии, Европы, Северной и Южной Америки, однако в Австралии такая связь не наблюдается [17].

Взаимосвязь между ЭД и субклиническими ССЗ продемонстрирована в систематическом обзоре и метаанализе C. U. Osondu и соавт. Включены исследования, рассматривающие связь между ЭД и поток-опосредованной дилатацией (FMD) (15 исследований, $n = 2025$), а также между ЭД и толщиной интима-медиа (сИМТ) (12 исследований, $n = 1264$). Обнаружено, что ЭД связана с уменьшением поток-опосредованной дилатации на 2,64 процентных пункта по сравнению с пациентами без ЭД. Пациенты с ЭД также имели большую толщину интима-медиа ($> 0,09$ мм) в сравнении с пациентами без ЭД. Сделан вывод о связи между субклиническими формами ССЗ и ЭД [18].

R. Chokesuwattanaskul и соавт. изучали частоту встречаемости ЭД у пациентов с мерцательной аритмией (МА). Обзор включил 5 исследований ($n = 27\,841$). Согласно полученным данным, распространенность ЭД у пациентов с МА составила 57 % (95 % ДИ 50,0–64,0), ежегодный прирост ЭД у пациентов с МА – 0,96 %. Выявлена сильная связь между МА и ЭД (ОШ 1,79). Напротив, вероятность развития МА среди пациентов с ЭД – невысокая [19].

В метаанализе когортных исследований изучалась связь ЭД с факторами риска ССЗ и общей смертностью. Включено 7 исследований ($n = 111\,440$). Анализ показал, что мужчины с ЭД имеют повышенный риск смерти от любых причин. Связь между смертностью от ССЗ и ЭД не установлена [20].

H. Besiroglu и соавт. провели метаанализ по оценке связи между компонентами метаболического синдрома и ЭД, включивший 8 исследований ($n = 120\,67$). Показано увеличение в 2,6 раза (95 % ДИ 1,79–3,96) распространенности ЭД среди пациентов с метаболическим синдромом. Оказалось, что все компоненты метаболического синдрома (кроме уровня липопротеидов высокой плотности) также связаны с развитием ЭД. При этом повышенный уровень глюкозы крови натощак сильнее остальных параметров связан с ЭД (ОШ 2,07) [21].

X. Wang и соавт. осветили вопрос распространенности ЭД среди мужчин с диабетом и депрессией по сравнению с мужчинами только с диабетом (5 исследований, в которые вошли 2525 мужчин с диабетом, средний возраст пациентов варьировал от 42,37 до 61,65 года). Среди мужчин с диабетом и депрессией распространенность ЭД составила 74,2 % (95 % ДИ 59,0–89,4). Среди мужчин с диабетом без депрессии распространенность ЭД

составила 37,4 % (95 % ДИ 16,2–58,6). Был сделан вывод, что диабет с сопутствующей депрессией сопровождается большим риском развития ЭД [22].

Метаанализ Q. Liu и соавт. показывает наличие связи непосредственно между депрессией и ЭД. Оценено 49 публикаций (ОШ для этих исследований составило 1,39; 95 % ДИ 1,35–1,42) [23].

S. V. Kellesarian и соавт. оценивали синдром обструктивного апноэ сна и ЭД в недавнем систематическом обзоре и метаанализе (28 исследований), по результатам которых оказалось, что риск развития ЭД значительно выше у пациентов с данным синдромом [24].

Следует напомнить, что к ССЗ относятся не только болезни сердца, артерий, но и всех сосудов, в том числе вен. Так, например, у мужчин весьма часто встречаются различные проявления варикозного расширения вен малого таза (тазовой венозной болезни, тазовой венозной гиперемии (конгестии) и пр.). К ним относится наличие варикоцеле в сочетании с различными формами варикозной болезни нижних конечностей, геморроя и др.

У некоторых больных с варикоцеле при тазовой венозной болезни может встречаться веноокклюзивная ЭД.

При проведении фармакокавернозографии с трехмерной объемной визуализацией T. Ye и соавт. были обследованы 186 пациентов с ЭД (20–40 лет) с подозрением на венозную утечку. По данным фармакодоплерографии сосудов полового члена у 74,7 % пациентов выявлена веноокклюзивная ЭД. По данным компьютерной кавернозографии в 15,8 % случаев установлена утечка по глубокой дорсальной вене, а в 84,2 % случаев – сложные венозные утечки. Анатомические типы глубокой дорсальной вены были представлены: одиночные ветви – 30,2 %, двойные ветви – 32,4 %, сложные – 22,3 %. Выявленные типы простатического венозного сплетения: одноуровневые – 18,7 %, многоуровневые – 25,9 %, в виде сплетений – 28,1 %. У 69,4 % пациентов была утечка через круральные вены, которые имели 3 источника: медиальная дорсальная сторона (67,5 %), латеральная вентральная сторона (18,1 %) и апикальная часть (14,4 %) [25].

Расширение вен полового члена, отвечающих за процесс возникновения нормальной эрекции, весьма часто встречается при варикоцеле. Вначале, при нормальном уровне артериального притока, такие нарушения не ведут к каким-либо последствиям. Однако с течением времени это приводит к неустойчивости эрекции на этапе субкомпенсации нарушений, а затем на стадии декомпенсации – к выраженной веноокклюзивной ЭД. Это один из самых трудно поддающихся лечению видов ЭД, и в большинстве случаев он предполагает проведение эндофаллопротезирования как максимально эффективного метода лечения веноокклюзивной ЭД тяжелой степени.

Роль препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в развитии эректильной дисфункции

Ж.В. Kostis и соавт. изучали роль статинов при ЭД. Метаанализ рандомизированных исследований включил 11 публикаций. Оценка эректильной функции проводилась с помощью Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5). Показатели МИЭФ-5 по сравнению с контролем на фоне терапии статинами увеличились на 3,4 пункта. Статины способствуют клинически значимому улучшению эректильной функции [26].

В другом систематическом обзоре и метаанализе по изучению роли статинов в развитии ЭД у мужчин, включавшем 6 исследований (24 661 из 69 448 пациентов использовали статины), проводилась сравнительная оценка эректильной функции у пациентов, принимающих и не принимающих статины. Анализ показал, что использование статинов не связано с увеличенным риском развития ЭД [27].

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов при ЭД изучались у больных с артериальной гипертензией. В метаанализе S.B. Ismail и соавт. оценивалось их влияние на эректильную функцию у мужчин с артериальной гипертензией. Представлено 4 рандомизированных клинических исследования, включавших 2809 мужчин. Улучшение эректильной функции было отмечено у пациентов, принимавших валсартан (MD (разница в средних значениях) 0,71; 95 % ДИ 0,66–0,76; I^2 statistic = 0 %). Пациенты, принимавшие лозартан или телмисартан, по сравнению с группой контроля или плацебо не отметили достоверного улучшения эректильной функции [10].

Генетический полиморфизм

В работе С. Liu и соавт. оценивалась связь между полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*) и ЭД. Было проанализировано 33 публикации. Сделан вывод, что полиморфизмы генов *G894T*, *4VNTR*, *T786C* связаны с повышенным риском ЭД, и требуются дальнейшие исследования на больших популяциях для получения надежной информации [28].

Н.Х. Yao и соавт. также задавались вопросом: имеется ли связь между ЭД и полиморфизмом гена NO-синтазы? Было проанализировано 13 работ. Оказалось, что гены *G894T* и *T786C* повышают риск ЭД у европеоидов и азиатов. Полиморфизм интрон-4-*VNTR* также повышает риск ЭД, но только у европеоидов. Предполагается, что такие результаты являются следствием неодинаковой активности эндотелиальной NO-синтазы и доступности NO при наличии разных генов [29].

Т. Zhang и соавт. провели метаанализ, целью которого было определение влияния полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) на риск развития ЭД (приведены 6 статей, 1039 пациентов с ЭД

и 927 – в группе контроля). В общем анализе значительной связи между полиморфизмом гена *ACE* (I/D) и риском ЭД не наблюдалось (ОШ 1,07, 95 % ДИ 0,84–1,37, $p = 0,575$ для ID + DD по сравнению с II). Связи между этими факторами также не было выявлено в разных этнических группах (азиаты, латиноамериканцы и европейцы). По данным метаанализа, полиморфизм гена *ACE* (I/D) не связан с риском ЭД [30].

Роль половых гормонов

Одной из причин нарушения эрекции и снижения либидо может быть снижение уровня тестостерона в сыворотке крови. Международные рекомендации предлагают оценку уровня тестостерона у пациентов с ЭД и по показаниям – проведение заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона. Однако назначение только препаратов тестостерона не всегда решает проблемы терапии ЭД [31].

Уровень свободного тестостерона коррелирует с выраженностью ЭД у молодых мужчин с нормальным уровнем общего тестостерона.

Низкий уровень свободного тестостерона связан с более низкими показателями МИЭФ-5 ($\beta = 0,176$, $p = 0,048$) и глобулина, связывающего половые гормоны ($\beta = 0,198$, $p = 0,026$), после поправки на возраст, ИМТ, курение, наличие сопутствующих заболеваний.

Низкий уровень свободного тестостерона даже при наличии нормального уровня общего тестостерона связан с тяжестью ЭД у молодых мужчин.

Уровень свободного тестостерона следует определять у пациентов с ЭД даже при наличии нормальных показателей общего тестостерона [32].

Интересен также вопрос о влиянии гиперэстрогемии на возникновение ЭД. По данным ретроспективного многофакторного логистического регрессионного анализа пациентов с ЭД ($n = 256$), с учетом уровня общего тестостерона, возраста пациентов, ИМТ и факта курения, уровень эстрадиола в сыворотке крови был связан с клинически значимой ЭД (ОШ 1,52 на увеличение SD; 95 % ДИ 1,11–2,09; $p = 0,009$). Эти результаты оправдывают необходимость определения уровня эстрадиола в крови при диагностике ЭД и применения ингибиторов ароматазы при гиперэстрогемии [33].

Потенциальная роль витамина D

Очень горячо обсуждается роль витамина D в развитии ЭД. Y. Wei и соавт. в систематическом обзоре и метаанализе 2019 г. пытались найти связь между уровнем витамина D и ЭД. Проанализированы 7 статей (4132 пациента с недостатком витамина D и его нормальным уровнем), в которых оценивались уровень витамина D в сыворотке крови и его связь с развитием ЭД. Было установлено, что пациенты без ЭД имеют более высокую концентрацию витамина D

в крови (SMD 3,027 нг/мл; 95 % ДИ 2,290–3,314; $p = 0,0001$).

Тем не менее анализ подгрупп показал противоположную тенденцию, после того как 1 исследование с размером выборки более 1000, которое могло повлиять на баланс результатов, было исключено (SMD от 0,267, 95 % ДИ 0,052–0,585, $p = 0,101$). Результаты данного метаанализа не показали тесной связи между уровнем витамина D и риском ЭД. Авторы делают вывод, что связь между ЭД и недостатком витамина D не найдено [34].

Эректильная дисфункция при заболеваниях предстательной железы и уретры

Другой важной проблемой является распространенность сексуальной дисфункции у мужчин с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли. С целью ее оценки проведен метаанализ H.J. Li и соавт., включивший 24 исследования (11 189 мужчин). Распространенность сексуальной дисфункции среди пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли в среднем составила 62 %, распространенность ЭД – 29 %, частота преждевременной эякуляции – 40 % [35].

В сравнительном обзоре и метаанализе G. Corona и соавт. была оценена роль ингибиторов 5-альфа-редуктазы у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в развитии сексуальных нарушений. В анализ включено 17 исследований. Средняя длительность наблюдения – 99 нед, средний возраст пациентов – 64 года. Оказалось, что ингибиторы 5-альфа-редуктазы вызывают снижение либидо (ОШ 1,54 (1,29; 1,82); $p < 0,0001$) и ЭД (ОШ 1,47 (1,29; 1,68); $p < 0,0001$). Достоверных различий между финастеридом и дутастеридом по степени влияния на сексуальную функцию не наблюдалось. Регрессионный анализ показал, что риск сексуальных нарушений на фоне приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы был выше у пациентов с исходно более низким показателем Q_{max} [36].

V. Favilla и соавт. оценивали влияние препаратов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы на сексуальную функцию в системном обзоре и метаанализе 2016 г. Целью анализа было оценить влияние назначения комбинации ингибиторов 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокаторов на сексуальную функцию. В анализ включено 5 рандомизированных клинических исследований, число пациентов – 6131. Частота встречаемости ЭД и снижения либидо на фоне комбинированной терапии была достоверно выше, чем при использовании альфа-адреноблокаторов: 7,9 % против 4,7 % (ОШ 1,81; $p < 0,0001$) и 3,7 % против 2,4 % (ОШ 1,6; $p = 0,003$) соответственно. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией ингибиторами 5-альфа-редуктазы достоверно чаще приводила к развитию ЭД – 7,9 % против 6,5 % (ОШ 1,3; $p = 0,04$) [37].

P. Kallidonis и соавт. в систематическом обзоре и метаанализе оценивали потенциальную роль альфа-адреноблокаторов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в развитии ЭД при лечении симптомов со стороны нижних мочевых путей. По сравнению с альфа-адреноблокаторами на фоне комбинированной терапии отмечены достоверно низкие показатели IPSS (шкала выраженности симптомов при заболеваниях предстательной железы) и низкие значения Q_{max} . Динамика показателей МИЭФ-5 после комбинированной терапии и монотерапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа не имела достоверного различия. Переносимость монотерапии была лучше, чем комбинированной терапии. Ни в одной работе не были зарегистрированы серьезные побочные эффекты [38].

В исследовании P. Vasudeva и соавт. показано, что монополярная, биполярная трансуретральная резекция предстательной железы и фотоселективная вапоризация предстательной железы лазером 120 Вт GreenLight у больных с объемом предстательной железы >80 мл не оказывают существенного влияния на показатели МИЭФ-5 через 12 мес наблюдения [39].

T.W. Gaither и соавт. провели систематический обзор и метаанализ 205 работ по оценке эректильной функции после разных видов лучевой терапии у больных с раком предстательной железы: брахиотерапия – 17057 (65 %) мужчин, дистанционная лучевая терапия – 8166 (31 %), брахиотерапия + дистанционная лучевая терапия – 1046 (4 %) мужчин. ЭД развилась в 1-й год после лучевой терапии у 34 % пациентов, через 5,5 года после лучевой терапии – у 57 %. Частота встречаемости ЭД не зависела от вида лучевой терапии. Распространенность ЭД среди этих пациентов увеличивается в зависимости от сроков проведения лучевой терапии [40].

J.T. Zhou и соавт. в метаанализе 2019 г. оценивали возникновение ЭД после криотерапии по поводу рака предстательной железы. Целью исследования было определение частоты развития ЭД у пациентов с раком предстательной железы после криотерапии и лучевой терапии. Отобрано 12 статей из 157 (с 2002 по 2018 г.). ЭД у больных с раком предстательной железы после криотерапии развивается реже, чем после лучевой терапии [41].

S.D. Blaschko и соавт. планировали оценить вероятность развития ЭД после передней уретропластики с учетом возраста, длины стриктуры, числа предыдущих вмешательств и длительности вмешательства. Проанализировано 36 публикаций ($n = 2323$). Частота развития новых случаев ЭД у этих пациентов составила 1 %. Послеоперационная ЭД была обычно транзиторной и разрешалась через 6–12 мес в 86 % случаев [42].

Нарушения репродуктивной функции и эректильная дисфункция

Мужское бесплодие и связанные с ним психологические проблемы могут лежать в основе патогенеза



различных видов сексуальной дисфункции. К этому могут приводить проблемы, связанные с общим здоровьем пациента. Так, например, у бесплодных мужчин ЭД может стать ранним показателем плохого соматического здоровья. Лекарства, используемые для лечения соматических заболеваний, также могут вызывать нарушения показателей спермограммы и сексуальную дисфункцию. В то же время лечение некоторых причин мужского бесплодия может улучшить качество спермы и скорректировать сексуальную дисфункцию, связанную с бесплодием.

Снижение либидо и отсутствие сексуального удовлетворения являются наиболее распространенными видами сексуальной дисфункции у бесплодных мужчин, частота их встречаемости варьирует от 8,9 до 68,7 % [43].

Влияют ли показатели спермограммы и бесплодие на сексуальную функцию у семейных пар? Имеется положительная корреляция между основными показателями спермограммы (концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов), количеством баллов по опросникам для оценки мужской (МИЭФ) и женской (FSFI) сексуальной функции и уровнем тестостерона ($p = 0,037$; $0,028$ и $0,041$ соответственно) у бесплодных пар, что говорит о том, что при мужском бесплодии может возникать ЭД. Отмечается положительная корреляция между количеством баллов по опросникам МИЭФ и FSFI. Показатель по опроснику женской сексуальной функции (FSFI) в бесплодных парах ниже, чем у фертильных ($p = 0,023$). Мужское бесплодие провоцирует сексуальную дисфункцию, в том числе ЭД, у семейных пар, а женская сексуальная дисфункция увеличивается параллельно с мужской [44].

ЭД и/или преждевременная эякуляция встречаются у каждого 6-го, а оргазмическая дисфункция — у каждого 10-го пациента с бесплодием [43].

R.J. Coward и соавт. изучали распространенность ЭД у мужчин с бесплодием. Обследованы 708 бесплодных мужчин (средний возраст — $34,2 \pm 5,6$ года). ЭД наблюдалась у 9,0 % пациентов, низкий уровень общего тестостерона — у 14,0 %, частота депрессии — у 8,3 %. Выяснилось, что при наличии депрессии частота ЭД значительно увеличивалась (ОШ 6,31, 95 % ДИ 3,12–12,77) [45].

К нарушениям репродуктивной функции можно отнести и преждевременную эякуляцию, а иногда и невозможность зачатия из-за раннего семяизвержения (эякуляция до введения полового члена во влагалище).

G. Corona и соавт. оценивали связь между преждевременной эякуляцией и ЭД. В систематическом обзоре и метаанализе проанализировано 18 исследований. Из 57 229 пациентов с ЭД 12 144 имели преждевременную эякуляцию. Выяснилось, что наличие преждевременной эякуляции значительно увеличивает риск ЭД

(ОШ 3,7, 95 % ДИ 2,6–5,21, $p < 0,001$). Риск ЭД при преждевременной эякуляции увеличивается с возрастом. Пациенты с преждевременной эякуляцией и ЭД чаще страдают депрессией, сахарным диабетом, гипертонической болезнью и дислипидемией [46].

Нестандартные предикторы эректильной дисфункции

Как ни странно, существует связь между хроническим периодонтитом и риском развития ЭД, что было показано в систематическом обзоре и метаанализе L. H. Liu и соавт. Оказалось, что наличие хронического периодонтита повышает риск развития ЭД (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,5–3,5) [47].

Интересны данные о связи между псориазом и ЭД, представленные в метаанализе F. V. Zhang и соавт. В 6 исследованиях оценка ЭД проводилась с помощью МИЭФ-5. Выявлена значительная связь между псориазом и ЭД (ОШ 1,92; 95 % ДИ 1,53–2,40; $p < 0,01$). Результаты МИЭФ-5 были значительно ниже среди пациентов с псориазом по сравнению с группой контроля [48].

В другом метаанализе — по определению связи между псориазом и ЭД — оценены данные 9 исследований: 36 242 пациента с псориазом, 1 657 711 пациентов в группе контроля. Выявлена значительная связь между псориазом и риском развития ЭД (ОШ 1,35; 95 % ДИ 1,29–1,41, $p < 0,00001$). МИЭФ-5 был значительно ниже среди пациентов с псориазом по сравнению с группой контроля. Исследования подтверждают связь между псориазом и развитием ЭД [49].

S. Zhao и соавт. в своем метаанализе старались ответить на вопрос, является ли псориаз фактором риска ЭД или нет. В 8 исследованиях участвовали 1 829 449 пациентов, в том числе 39 490 пациентов с псориазом. Средний возраст — от 44,0 до 56,3 года. Было показано, что псориаз значительно повышает риск развития ЭД (ОШ 1,62; 95 % ДИ 1,37–1,91; $p < 0,001$) [50].

В другом систематическом обзоре и метаанализе L. Luo и соавт. оценивали связь между инфицированностью вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и ЭД. Анализ показал, что инфицированность ВИЧ значительно связана с развитием ЭД (относительный риск 2,3, 95 % ДИ 1,5–3,6, $p < 0,001$) [51].

T. Li и соавт. оценили связь между приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ЭД в системном обзоре 2018 г. После анализа 12 публикаций был сделан вывод о том, что аспирин играет защитную роль от эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Связь между приемом НПВС и ЭД противоречива. Некоторые исследования говорят в пользу того, что НПВС помогают в лечении ЭД. Другие публикации, наоборот, свидетельствуют, что НПВС способствуют развитию ЭД, так как нарушают синтез простагландинов [52].

Показатели крови как прогностические маркеры эректильной дисфункции

А. Aslan и соавт. в работе 2019 г. показали, что соотношение нейтрофилов/лимфоцитов у пациентов с ЭД было достоверно выше, чем в контрольной группе. По данным логистического регрессионного анализа, соотношение нейтрофилов/лимфоцитов предсказывало ЭД с чувствительностью 81,8 % и специфичностью 67,0 % (AUC <0,001; 95 % ДИ 1,994 (1,139–3,490); $p = 0,016$) [53].

Кроме того, Z.J. Ren и соавт. в систематическом обзоре и метаанализе 2017 г. показали, что средний объем тромбоцитов (MPV) имеет связь с ЭД – у пациентов с ЭД он был достоверно выше, чем у здоровых мужчин (95 % ДИ 0,4, 0,8; $p < 0,001$). Разница среднего объема тромбоцитов у пациентов с васкулогенной и не васкулогенной ЭД составила 0,706 мкл (95 % ДИ 0,4–1,002; $p < 0,001$). Такие показатели, как ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) и количество тромбоцитов (PC), не имели связи с ЭД [54].

Оценка связи между средним объемом тромбоцитов, шириной распределения тромбоцитов по объему, количеством тромбоцитов и ЭД произведена в 2019 г. G. Yang и соавт. Проанализированы 14 статей, 1595 пациентов и 987 мужчин в группе контроля. У пациентов с ЭД (особенно васкулогенной) средний объем тромбоцитов был выше по сравнению с группой контроля. Зависимости между значениями количества тромбоцитов, ширины распределения тромбоцитов по объему и ЭД не выявлено [55].

В систематическом обзоре и метаанализе А. Sansone и соавт. оценивалась роль гомоцистеина в патогенезе ЭД. В анализ было включено 9 исследований, 1320 участников, в том числе 489 – с ЭД, 831 – без ЭД. Общая оценка результатов исследования показала повышение уровня гомоцистеина у пациентов с ЭД (SMD 1,00; 95 % ДИ 0,65–1,35; $p < 0,0001$) [56].

Заключение

Таким образом, представленные работы показывают, что в возникновении ЭД играют роль хорошо известные факторы: неблагоприятное состояние окружающей среды, вредные факторы образа жизни, хроническая интоксикация, ожирение, генетическая предрасположенность, дефицит половых гормонов и витаминов, заболевания сердечно-сосудистой системы, предстательной железы и уретры, а также препараты для их лечения.

Интерес представляют новые показатели в лабораторных и инструментальных исследованиях, изменяющиеся при ЭД.

Новыми направлениями в изучении факторов риска возникновения ЭД или ассоциированных с ЭД являются оценка взаимосвязи ЭД с репродуктивными нарушениями, псориазом, периодонтитом, ВИЧ-инфекцией, а также приемом НПВС. Выявление новых факторов риска ЭД должно быть предметом дальнейших хорошо спланированных наблюдательных популяционных и проспективных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163(2):460–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)67903-7.
2. Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. et al. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281(6):537–44. DOI: 10.1001/jama.281.6.537.
3. Selvin E., Burnett A.L., Platz E.A. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med* 2007;120(2):151–7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.06.010.
4. Ayta I.A., McKinlay J.B., Krane R.J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84(1):50–6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.00142.x.
5. Rosen R.C., Fisher W.A., Eardley I. et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin* 2004;20(5):607–17. DOI: 10.1185/030079904125003467.
6. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Урология* 2012;6:5–9. [Pushkar' D.Yu., Kamalov A.A., Al-Shukri S.H. et al. Analysis of the results of an epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *Urologiya = Urology* 2012;6:5–9. (In Russ.)].
7. Wang X.M., Bai Y.J., Yang Y.B. et al. Alcohol intake and risk of erectile dysfunction: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Int J Impot Res* 2018;30(6):342–51. DOI: 10.1038/s41443-018-0022-x.
8. Pizzol D., Demurtas J., Stubbs B. et al. Relationship Between Cannabis Use and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Mens Health* 2019;13(6):1557988319892464. DOI: 10.1177/1557988319892464.
9. Zhao S., Deng T., Luo L. et al. Association Between Opioid Use and Risk of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 2017;14(10):1209–19. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.08.010.
10. Ismail S.B., Noor N.M., Hussain N.H.N. et al. Angiotensin Receptor Blockers for Erectile Dysfunction in Hypertensive Men: A Brief Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Mens Health* 2019;13(6):1557988319892735. DOI: 10.1177/1557988319892735.
11. Akdemir A.O., Karabakan M., Aktas B.K. et al. Visceral adiposity index is useful for evaluating obesity effect on erectile dysfunction. *Andrologia* 2019;51(6):e13282. DOI: 10.1111/and.13282.

12. Böhm M., Baumhäkel M., Teo K. et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation* 2010;121(12):1439–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864199.
13. Dong J.Y., Zhang Y.H., Qin L.Q. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(13):1378–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.024.
14. Schouten B.W., Bohnen A.M., Bosch J.L. et al. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2008;20(1):92–9. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901604.
15. Nehra A., Jackson G., Miner M. et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87(8):766–78. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.06.015.
16. Batty G.D., Li Q., Czernichow S. et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(23):1908–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.067.
17. Ning L., Yang L. Hypertension might be a risk factor for erectile dysfunction: a meta-analysis. *Andrologia* 2017;49(4). DOI: 10.1111/and.12644.
18. Osondu C.U., Vo B., Oni E.T. et al. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2018;23(1):9–20. DOI: 10.1177/1358863X17725809.
19. Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C., Pachariyanon P. et al. Erectile dysfunction and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2018;25(8):752–7. DOI: 10.1111/iju.13725.
20. Fan Y., Hu B., Man C. et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. *World J Urol* 2018;36(10):1681–9. DOI: 10.1007/s00345-018-2318-3.
21. Besiroglu H., Otunctemur A., Ozbek E.J. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J Sex Med* 2015;12(6):1309–18. DOI: 10.1111/jsm.12885.
22. Wang X., Yang X., Cai Y. et al. High Prevalence of Erectile Dysfunction in Diabetic Men With Depressive Symptoms: A Meta-Analysis. *J Sex Med* 2018;15(7):935–41. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.05.007.
23. Liu Q., Zhang Y., Wang J. et al. Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 2018;15(8):1073–82. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.05.016.
24. Kellesarian S.V., Malignaggi V.R., Feng C. et al. Association between obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2018;30(3):129–140. DOI: 10.1038/s41443-018-0017-7.
25. Ye T., Li J., Li L. et al. Computed tomography cavernosography combined with volume rendering to observe venous leakage in young patients with erectile dysfunction. *Br J Radiol* 2018;91(1091):20180118. DOI: 10.1259/bjr.20180118.
26. Kostis J.B., Dobrzynski J.M. The effect of statins on erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized trials. *J Sex Med* 2014;11(7):1626–35. DOI: 10.1111/jsm.12521.
27. Elgendy A.Y., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N. et al. Statin Use in Men and New Onset of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med* 2018;131(4):387–94. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.10.043.
28. Liu C., Lu K., Tao T. et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and erectile dysfunction: a meta-analysis. *J Sex Med* 2015;12(6):1319–28. DOI: 10.1111/jsm.12896.
29. Yao H.X., Ma F.Z., Tan Y.Y. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of erectile dysfunction: An updated meta-analysis of genetic association studies. *Int J Surg* 2018;54(Pt A):141–8. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.04.012.
30. Zhang T., Li W.L., He X.F. et al. The insertion/deletion (I/D) polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and erectile dysfunction risk: a meta-analysis. *Andrology* 2013;1(2):274–80. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00029.x.
31. Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E. et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol* 2018;200(2):423–32. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.115.
32. Huang Y.P., Liu W., Chen S.F. et al. Free testosterone correlated with erectile dysfunction severity among young men with normal total testosterone. *Int J Impot Res* 2019;31(2):132–8. DOI: 10.1038/s41443-018-0090-y.
33. Zuniga K.B., Margolin E.J., De Fazio A. et al. The association between elevated serum oestradiol levels and clinically significant erectile dysfunction in men presenting for andrological evaluation. *Andrologia* 2019;51(9):e13345. DOI: 10.1111/and.13345.
34. Wei Y., Chen P., Chen Q. et al. Serum vitamin D levels and erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2019;51(3):e13211. DOI: 10.1111/and.13211.
35. Li H.J., Kang D.Y. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis. *World J Urol* 2016;34(7):1009–17. DOI: 10.1007/s00345-015-1720-3.
36. Corona G., Tirabassi G., Santi D. et al. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5 α -reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. *Andrology* 2017;5(4):671–8. DOI: 10.1111/andr.12353.
37. Favilla V., Russo G.I., Privitera S. et al. Impact of combination therapy 5-alpha reductase inhibitors (5-ARI) plus alpha-blockers (AB) on erectile dysfunction and decrease of libido in patients with LUTS/BPH: a systematic review with meta-analysis. *Aging Male* 2016;19(3):175–81. DOI: 10.1080/13685538.2016.1195361.
38. Kallidonis P., Russo G.I., Privitera S. et al. Impact of combination therapy 5-alpha reductase inhibitors (5-ARI) plus alpha-blockers (AB) on erectile dysfunction and decrease of libido in patients with LUTS/BPH: a systematic review with meta-analysis. *Aging Male* 2016;19(3):175–81. DOI: 10.1080/13685538.2016.1195361.
39. Vasudeva P., Kumar N., Kumar A. et al. Impact of monopolar TURP, bipolar TURP and photoselective vaporization of prostate for enlarged prostate on erectile function. *Low Urin Tract Symptoms* 2019;11(1):24–9. DOI: 10.1111/luts.12189.
40. Gaither T.W., Awad M.A., Osterberg E.C. et al. The Natural History of Erectile Dysfunction After Prostatic Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 2017;14(9):1071–8. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.07.010.
41. Zhou J.T., Fang D.M., Xia S. et al. The incidence proportion of erectile dysfunction in patients treated with cryotherapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2019;21(9):1152–8. DOI: 10.1007/s12094-019-02036-8.
42. Blaschko S.D., Sanford M.T., Cinman N.M. et al. De novo erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2013;112(5):655–63. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11741.x.

43. Lotti F., Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nat Rev Urol* 2018;15(5):287–307. DOI: 10.1038/nrurol.2018.20.
44. Kızılay F., Şahin M., Altay B. Do sperm parameters and infertility affect sexuality of couples? *Andrologia* 2018;50(2). DOI: 10.1111/and.12879.
45. Coward R.M., Stetter C., Kunselman A. et al. Fertility Related Quality of Life, Gonadal Function and Erectile Dysfunction in Male Partners of Couples with Unexplained Infertility. *J Urol* 2019;202(2):379–84. DOI: 10.1097/JU.000000000000205.
46. Corona G., Rastrelli G., Limoncin E. et al. Interplay Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 2015;12(12):2291–300. DOI: 10.1111/jsm.13041.
47. Liu L.H., Li E.M., Zhong S.L. et al. Chronic periodontitis and the risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2017;29(1): 43–8. DOI: 10.1038/ijir.2016.43.
48. Zhang F.B., Wu B.C., Xie L.B. et al. [Correlation of psoriasis with erectile dysfunction: A meta-analysis. (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2017;23(3):256–61.
49. Wu T., Duan X., Chen S. et al. Association Between Psoriasis and Erectile Dysfunction: A Meta-Analysis. *J Sex Med* 2018;15(6):839–47. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.04.630.
50. Zhao S., Wang J., Xie Q. et al. High prevalence of erectile dysfunction in men with psoriasis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2019;31(2):74–84. DOI: 10.1038/s41443-018-0093-8.
51. Luo L., Deng T., Zhao S. et al. Association Between HIV Infection and Prevalence of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 2017;14(9):1125–32. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.07.001.
52. Li T., Wu C., Fu F. et al. Association between use of aspirin or non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs and erectile dysfunction: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(28):e11367. DOI: 10.1097/MD.00000000000011367.
53. Aslan A., Kaya Y., Cirakoglu A. et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Could Be a Marker for Erectile Dysfunction. *Urol J* 2019;16(2):216–20. DOI: 10.22037/uj.v16i2.5011.
54. Ren Z.J., Ren P.W., Yang B. et al. Mean platelet volume, platelet distribution width and platelet count in erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2017;49(10). DOI: 10.1111/and.12777.
55. Yang G., Muzepper M. Platelet indices and erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2019;51(5):e13248. DOI: 10.1111/and.13248.
56. Sansone A., Cignarelli A., Sansone M. et al. Serum Homocysteine Levels in Men with and without Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol* 2018;2018:7424792. DOI: 10.1155/2018/7424792.

Вклад авторов

С.И. Гамидов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Р.И. Овчинников: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.Ю. Попова: анализ полученных данных;
Т.В. Шатылко: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.I. Gamidov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
R.I. Ovchinnikov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.Yu. Popova: analysis of the obtained data;
T.V. Shatylko: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Гамидов / S.I. Gamidov: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>
Р.И. Овчинников / R.I. Ovchinnikov <https://orcid.org/0000-0001-8219-5216>
А.Ю. Попова / A.Yu. Popova: <https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>
Т.В. Шатылко / T.V. Shatylko: <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.