

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-30-35>

Взаимосвязь сывороточной концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, с возрастом и уровнем тестостерона у мужчин

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.И. Рыжков^{1,2}, С.Ю. Соколова², А.Е. Васильева¹, И.С. Шорманов¹

¹ Ярославский государственный медицинский университет; д. 5, ул. Революционная, Ярославль, 150000, Россия

² Клиника «Мать и Дитя Ярославль»; д. 17, ул. 5-я Яковлевская, Ярославль, 150062, Россия

Контакт: Рыжков Алексей Игоревич, 1129682@gmail.com

Аннотация:

Введение. Ассоциированное с возрастом повышение сывороточного уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) рассматривается как один из факторов, приводящих к развитию мужского гипогонадизма.

Цель исследования: изучить взаимосвязи между концентрацией глобулина, связывающего половые гормоны в сыворотке крови, возрастом мужчины, уровнем общего и свободного тестостерона крови.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное поперечное исследование. Проанализированы результаты лабораторных исследований 162 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 56 лет (медиана – 34 года). Уровень общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) определяли методом хемилуминесцентного иммуноанализа (ИХЛА). Уровень свободного тестостерона определяли расчетным методом по Vermeulen. Статистический анализ проводили с использованием SPSS Statistics v23.

Результаты. Корреляционный анализ не выявил достоверной взаимосвязи между возрастом и уровнем ГСПГ, а также между возрастом и уровнем общего тестостерона. Сывороточная концентрация ГСПГ показала достоверную ($p < 0,001$) сильную положительную ($r = 0,61$) корреляцию с уровнем общего и достоверную ($p = 0,042$), но очень слабую ($r = 0,162$) корреляцию с уровнем свободного тестостерона. Уровень свободного тестостерона достоверно не отличался у пациентов со значениями ГСПГ ниже 16 нмоль/л, от 16 до 69 нмоль/л и выше 69 нмоль/л ($p = 0,163$). У всех пациентов с уровнем свободного тестостерона менее 225 нмоль/л уровень общего тестостерона находится ниже 12 нмоль/л, при этом только у 27% мужчин с общим тестостероном менее 12 нмоль/л уровень свободного тестостерона был ниже 225 нмоль/л.

Заключение. Сывороточный уровень ГСПГ у мужчин 18-56 лет достоверно не связан с возрастом. Увеличение концентрации ГСПГ сыворотки крови у мужчин сопровождается ростом уровня общего тестостерона, но не оказывает существенного влияния на концентрацию свободного тестостерона. Определение уровня ГСПГ и расчет свободного тестостерона целесообразно проводить при уровне общего тестостерона менее 12 нмоль/л, так как при значениях общего тестостерона более 12 нмоль/л концентрация свободного тестостерона всегда соответствует нормальным значениям, а при значениях общего тестостерона менее 12 нмоль/л только у 27% пациентов наблюдается сниженная концентрация свободного тестостерона.

Ключевые слова: глобулин; связывающий половые гормоны; ГСПГ; мужской гипогонадизм; свободный тестостерон.

Для цитирования: Рыжков А.И., Соколова С.Ю., Васильева А.Е., Шорманов И.С. Взаимосвязь сывороточной концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, с возрастом и уровнем тестостерона у мужчин. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):30-35; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-30-35>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-30-35>

Relationship of serum concentration of sex hormone binding globulin with age and testosterone level in men

CLINICAL STUDY

A.I. Ryzhkov^{1,2}, S.Yu. Sokolova², A.E. Vasilyeva¹, I.S. Shormanov¹

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, st. Revolutionary, Yaroslavl, 150000, Russia

² Mother and Child Clinic Yaroslavl; 17, st. 5th Yakovlevskaya, Yaroslavl, 150062, Russia

Contacts: Ryzhkov I. Alexey, 1129682@gmail.com

Summary:

Introduction. An age-associated increase in serum levels of sex hormone binding globulin (SHBG) is considered to be one of the factors leading to the development of male hypogonadism.

Aim of the study: to study the relationship between the concentration of sex hormone-binding globulin in the blood serum and the age of the man, the level of total and free testosterone.

Materials and methods. A single-center retrospective cross-sectional study was conducted. The results of laboratory tests of 162 male patients aged from 18 to 56 years (median – 34 years) were analyzed. The level of total testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) was determined by chemiluminescent immunoassay. The level of free testosterone was determined by the calculation method according to Vermeulen. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics v23.

Results. Correlation analysis did not reveal a significant relationship between age and SHBG levels, as well as between age and total testosterone

levels. Serum SHBG concentration showed a significant ($p < 0.001$) strong positive ($r=0.61$) correlation with the total level and a significant ($p=0.042$) but very weak positive ($r=0.162$) correlation with the level of free testosterone. Comparison of free testosterone levels in groups of patients with SHBG levels below 16 nmol/l, from 16 to 69 nmol/l and above 69 nmol/l did not reveal significant differences ($p=0.163$). All patients with free testosterone levels less than 225 pmol/l have total testosterone levels below 12 nmol/l. Among men with total testosterone less than 12 nmol/L, only 27% had free testosterone levels below 225 pmol/l.

Conclusion. Serum SHBG levels in men 18-56 years old are not significantly associated with age. An increase in serum SHBG concentration in men is accompanied by an increase in the level of total testosterone, but does not have a significant effect on the concentration of free testosterone. Determining the level of SHBG and calculating free testosterone is advisable to carry out in patients with total testosterone levels less than 12 nmol/l, since with total testosterone values more than 12 nmol/l, the concentration of free testosterone always corresponds to normal values, and with total testosterone values less than 12 nmol/l only 27% of patients have a reduced concentration of free testosterone.

Key words: sex hormone binding globulin; SHBG; male hypogonadism; free testosterone.

For citation: Ryzhkov A.I., Sokolova S.Yu., Vasilyeva A.E., Shormanov I.S. Relationship of serum concentration of sex hormone binding globulin with age and testosterone level in men. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):30-35; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-30-35>

ВВЕДЕНИЕ

Ассоциированное с возрастом повышение сыровоточного уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), рассматривается рядом авторов как один из факторов, приводящих к развитию мужского гипогонадизма [1, 2]. Предполагается, что увеличение уровня ГСПГ в крови приводит к снижению концентрации свободного тестостерона, при этом уровень общего тестостерона может оставаться в пределах референсного интервала [3]. Нам не удалось найти убедительных исследований, подтверждающих данную точку зрения. Кроме того, данное мнение противоречит наиболее убедительной на сегодняшний день концепции, объясняющей физиологию стероидных гормонов – «гипотезе о свободных гормонах», согласно которой только свободная фракция стероидных гормонов может проникать в клетки и оказывать биологические эффекты [4]. Из данной гипотезы следует, что только свободный тестостерон способен оказывать антигонадотропный эффект, т.е. воздействовать на выработку лютеинизирующего гормона. Соответственно, работа механизма отрицательной обратной связи направлена на поддержание стабильной концентрации свободного, а не общего тестостерона. Следовательно, при любой концентрации ГСПГ в условиях нормально функционирующей оси гипоталамус-гипофиз-яички уровень свободного тестостерона должен оставаться нормальным. Для уточнения роли ГСПГ в развитии мужского гипогонадизма мы предприняли собственное исследование, целью которого явилось изучение взаимосвязи между концентрацией глобулина, связывающего половые гормоны в сыворотке крови, возрастом мужчины, уровнем общего и свободного тестостерона крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное поперечное исследование. Проанализированы резуль-

таты исследований уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны у 162 пациентов мужского пола, проходивших обследование в клинике «Мать и Дитя Ярославль» в период с апреля 2022 по ноябрь 2023 года. Возраст пациентов находился в интервале от 18 до 56 лет (медиана – 34 года), Уровень общего тестостерона (норма 12-30 нмоль/л), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (норма 16-69 нмоль/л) определяли методом хемилуминесцентного иммуноанализа (ИХЛА). Уровень свободного тестостерона (норма 225-900 пмоль/л) определяли расчетным методом по Vermeullen [5]. Статистический анализ проводили с использованием SPSS Statistics v23. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Холмогорова-Смирнова. Значимость различий между подгруппами пациентов оценивали по критерию Манна-Уитни (для 2-х групп) и Краскела-Уоллиса (для 3-х и более групп). Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Для построения линейной регрессии распределение зависимой переменной приведено к нормальному за счет удаления выбросов. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, у обследованных мужчин варьировал в интервале от 5,8 до 109,7 (медиана 28,9, интерквартильная широта от 21,15 до 37,85) нмоль/л. Уровень общего тестостерона находился в диапазоне от 4,7 до 50,4 (медиана 17,83, интерквартильная широта от 13,26 до 23,44) нмоль/л. Расчетный свободный тестостерон колебался от 0,342 до 0,503 нмоль/л (медиана 0,396 интерквартильная широта от 21,15 до 37,85).

Корреляционный анализ не выявил достоверных взаимосвязей между возрастом и уровнем ГСПГ и между возрастом и уровнем общего тестостерона, но отмечена достоверная ($p=0,01$) отрицательная корреляция между возрастом и уровнем свободного

тестостерона (рис. 1). Коэффициент корреляции составил 0,205, что соответствует очень слабой взаимосвязи по шкале Чеддока.

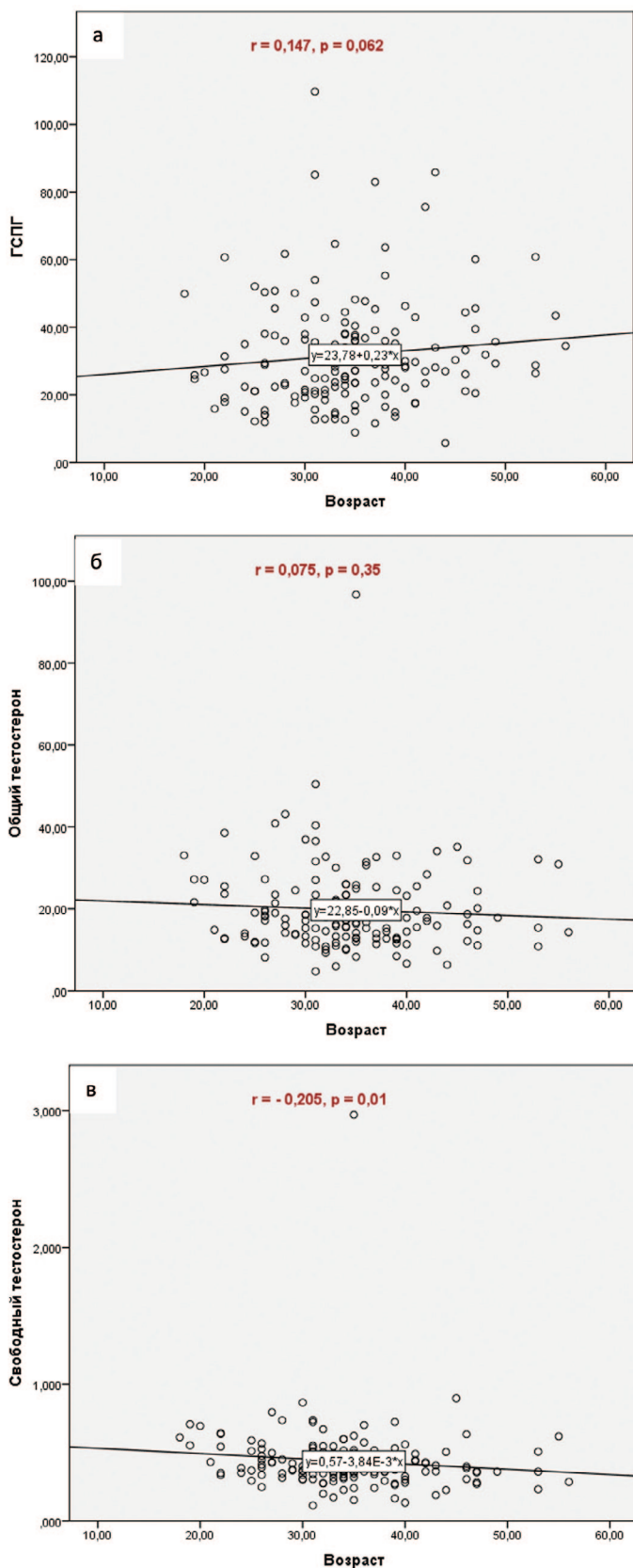


Рис. 1. Результаты корреляционного анализа между возрастом обследуемых и сывороточным уровнем ГСПГ (а), уровнем общего (б) и свободного тестостерона (в)
Fig. 1. The results of the correlation analysis between the age of the subjects and the serum level of SHBG (a), the level of total (б) and free testosterone (в)

Для уточнения взаимосвязи между возрастом мужчин и уровнем ГСПГ мы разделили пациентов на 7 подгрупп по возрасту: 18-24 года (n=13), 25-29 лет (n=23), 30-34 года (n=51), 35-39 лет (n=40), 40-44 года (n=17), 45-49 лет (n=12), 50-56 лет (n=5) и сравнили значения сывороточной концентрации ГСПГ в указанных подгруппах (рис. 2).

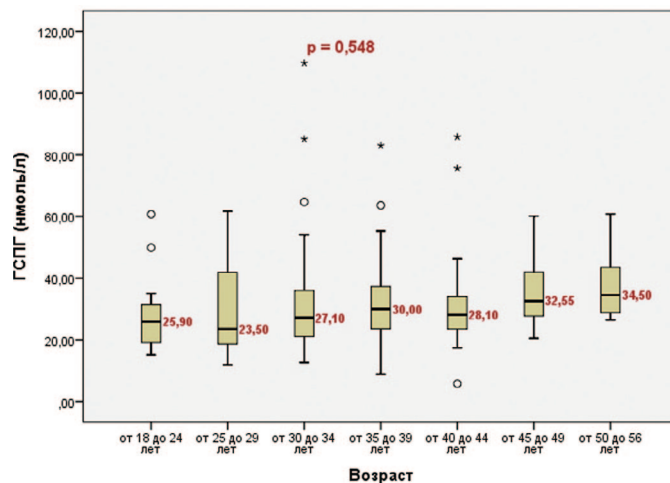


Рис. 2. Значения уровня ГСПГ крови в различных возрастных группах
Fig. 2. Values of blood SHBG levels in different age groups

Достоверных различий по уровню ГСПГ между данными группами не выявлено ($p=0,548$), что в сочетании с результатами корреляционного анализа позволяет говорить об отсутствии связи уровня ГСПГ с возрастом среди мужчин 18-56 лет.

Оценка взаимосвязи сывороточной концентрации ГСПГ с уровнем общего и свободного тестостерона выявила достоверную положительную корреляцию концентрации ГСПГ с уровнем как общего ($p<0,001$), так и свободного тестостерона ($p=0,042$) (рис. 3).

Для общего тестостерона выявленная взаимосвязь с концентрацией ГСПГ была сильной (коэффициент корреляции составил 0,61). Линейный регрессионный анализ позволил построить статистически значимую модель ($p<0,001$), согласно которой при увеличении концентрации глобулина, связывающего половые гормоны на 1 нмоль/л концентрация общего тестостерона увеличивается на 0,275 нмоль/л. Коэффициент R^2 для построенной модели составил 0,358, что не позволяет рассматривать данную модель как приемлемую.

Для свободного тестостерона выявленная корреляция была очень слабой, а достоверность различий близка к пороговому значению, что позволило нам констатировать отсутствие взаимосвязи между уровнем ГСПГ и концентрацией свободного тестостерона. Полученные данные позволяют сделать вывод, что увеличение концентрации ГСПГ в крови ведет к увеличению уровня общего тестостерона, но не приводит к снижению концентрации свободного тестостерона.

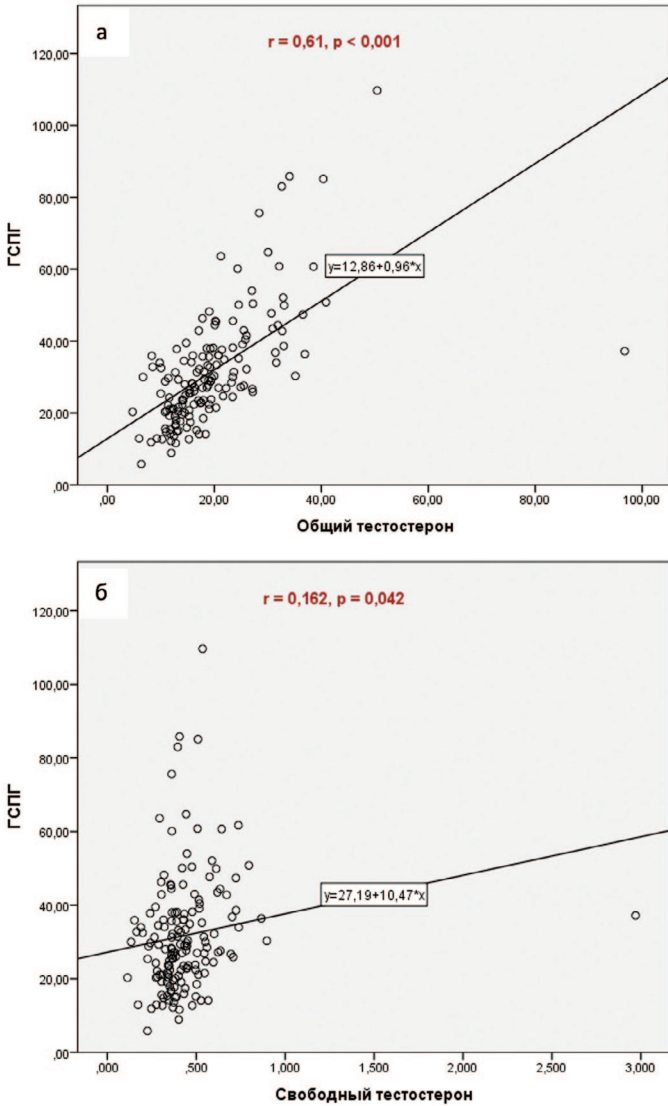


Рис. 3. Корреляция между сывороточной концентрацией ГСПГ и уровнем общего (а) и свободного (б) тестостерона
Fig. 3. Correlation between serum SHBG concentration and the level of total (a) and free (b) testosterone

Для оценки влияния аномальных концентраций ГСПГ на уровень общего и свободного тестостерона мы разделили пациентов на 3 группы со значениями ГСПГ, укладывающимися в референсный интервал (16-69 нмоль/л) (n=136), значениями ГСПГ ниже 16 нмоль/л (n=20) и выше 69 нмоль/л (n=6). Достоверных различий концентрации свободного тестостерона между пациентами с нормальными и аномальными значениями ГСПГ выявлено не было (p=0,163) (рис. 4).

При этом значения общего тестостерона в указанных группах имели достоверные различия (p<0,0001) (рис. 5). У пациентов с низким ГСПГ уровень общего тестостерона был ниже, чем у пациентов с нормальной концентрацией ГСПГ, а у пациентов с аномально высокими цифрами ГСПГ концентрация общего тестостерона была выше, чем у мужчин с нормальными значениями ГСПГ. Полученные результаты подтверждают, что концентрация ГСПГ влияет на уровень общего, но не свободного тестостерона сыворотки крови.

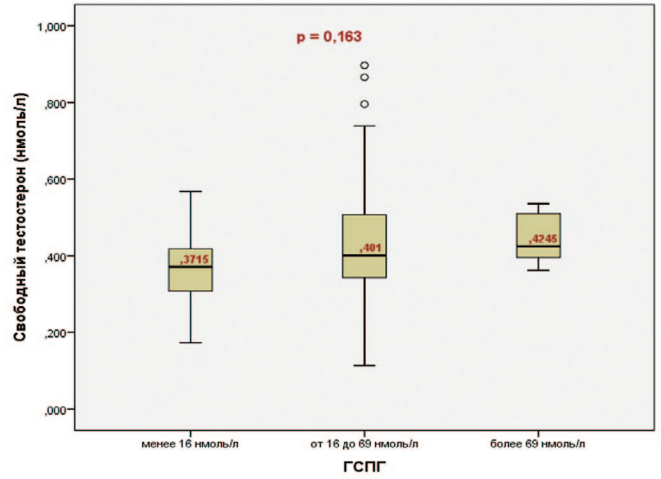


Рис. 4. Показатели свободного тестостерона у пациентов с нормальными и аномальными значениями ГСПГ
Fig. 4. Free testosterone levels in patients with normal and abnormal SHBG values

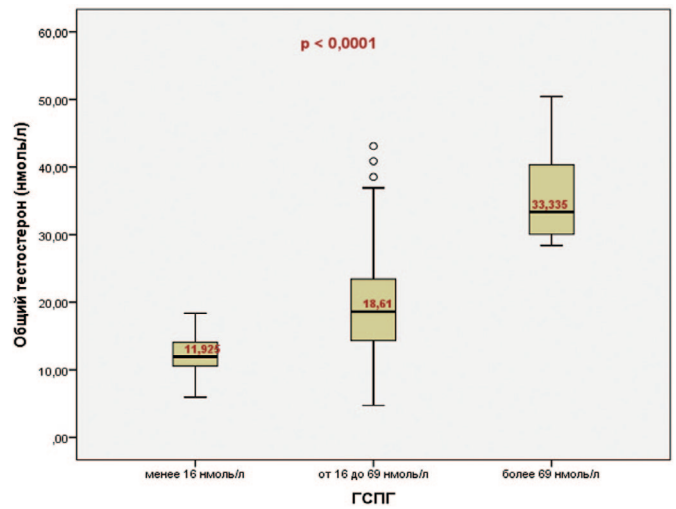


Рис. 5. Показатели общего тестостерона у пациентов с нормальными и аномальными значениями ГСПГ
Fig. 5. Total testosterone levels in patients with normal and abnormal SHBG values

Значения общего тестостерона у пациентов с уровнем свободного тестостерона выше 225 пмоль/л (n=147) и ниже 225 пмоль/л (n=7) достоверно различались (p<0,0001). У 100% пациентов со сниженным уровнем свободного тестостерона уровень общего тестостерона был ниже 12 нмоль/л (рис. 6).

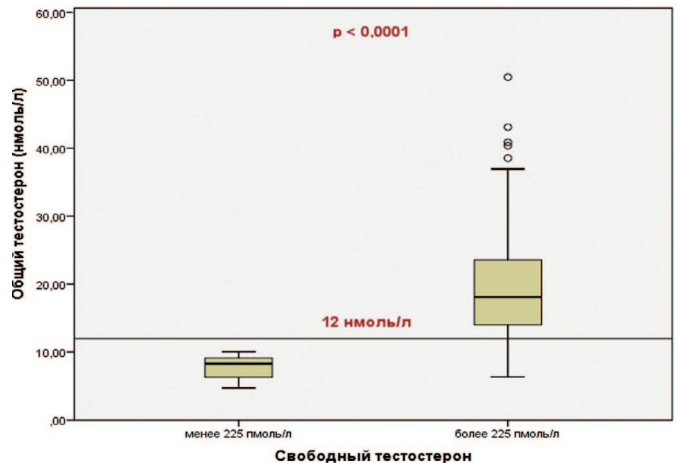


Рис. 6. Показатели общего тестостерона у пациентов со значениями свободного тестостерона выше и ниже 225 пмоль/л
Fig. 6. Total testosterone levels in patients with free testosterone values above and below 225 pmol/l

Вместе с тем, среди мужчин с общим тестостероном менее 12 нмоль/л ($n=26$) у 73% ($n=17$) концентрация свободного тестостерона оставалась выше, а у 27% ($n=9$) – ниже нижней границы референсного интервала. Полученные данные позволяют констатировать, что определение уровня глобулина, связывающего половые гормоны и расчет свободного тестостерона целесообразно проводить только у пациентов со сниженным уровнем общего тестостерона.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы не выявили взаимосвязи сывороточного уровня ГСПГ с возрастом у мужчин 18-56 лет, хотя в ряде крупных исследований отмечен рост концентрации ГСПГ с возрастом. В работе М. Muller и соавт. концентрация ГСПГ крови увеличивалась на 1,1% в год у мужчин в возрасте от 40 до 80 лет [6]. Р.У. Liu и соавт. оценили ежегодный прирост ГСПГ крови в среднем на 2,3-2,5% у мужчин 18-90 лет, при этом у мужчин пожилого возраста ежегодное увеличение ГСПГ было более значимым, чем у молодых мужчин [7]. В нашем исследовании более половины мужчин были моложе 35 лет, 2/3 моложе 40 лет и не было мужчин пожилого возраста. Представленные особенности возрастной структуры выборки, вероятно, объясняют отсутствие взаимосвязи ГСПГ с возрастом в нашем исследовании.

В нашем исследовании мы выявили сильную положительную корреляцию ГСПГ с уровнем общего тестостерона. Влияние концентрации ГСПГ на уровень свободного тестостерона в нашем исследовании было очень слабым, что мы трактовали как отсутствие взаимосвязи между уровнем ГСПГ и концентрацией свободного тестостерона. Данный результат согласуется с результатами исследований, изучавших популяцию мужчин с высокими концентрациями ГСПГ вследствие полиморфизма гена ГСПГ и показавших, что при увеличении концентрации сывороточного ГСПГ увеличивается концентрация общего тестостерона, но концентрация свободного тестостерона существенно не меняется [8, 9].

Интересно, что ни у одного из пациентов с уровнем общего тестостерона более 12 нмоль/л не выявлено сниженной концентрации свободного тестостерона, при этом у 27% мужчин со значением общего тестостерона менее 12 нмоль/л наблюдались сниженные концентрации свободного тестостерона. Удивительно похожие данные получены в европейском исследовании старения мужчин (EMAS), где по результатам обследования 3068 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет было показано, что низкие концентрации свободного тестостерона наблюдаются только у 27,3% мужчин с уровнем общего тестостерона менее 12 нмоль/л. Авторы так же отмечают, что именно низкие концентрации свободного, а не общего тестостерона связаны с симптомами гипогонадизма [10]. В этой связи представляется целесообразным определять уровень ГСПГ и рассчитывать уровень свободного тестостерона только у пациентов со сниженным уровнем общего тестостерона. Это позволит избежать гипердиагностики гипогонадизма, так как далеко не у всех пациентов со сниженным общим тестостероном будут низкие концентрации свободного тестостерона и симптомы гипогонадизма. С другой стороны, нет необходимости исследовать свободный тестостерон у мужчин с нормальными значениями общего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сывороточный уровень ГСПГ у мужчин 18-56 лет достоверно не связан с возрастом. Увеличение концентрации ГСПГ сыворотки крови у мужчин сопровождается ростом уровня общего тестостерона, но не оказывает существенного влияния на концентрацию свободного тестостерона. Определение уровня ГСПГ и расчет свободного тестостерона целесообразно проводить при уровне общего тестостерона менее 12 нмоль/л, так как при значениях общего тестостерона более 12 нмоль/л концентрация свободного тестостерона всегда соответствует нормальным значениям, а при значениях общего тестостерона менее 12 нмоль/л только у 27% пациентов наблюдается сниженная концентрация свободного тестостерона. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тишова Ю.А., Мсхалая Г.Ж., Калинин С.Ю. Возрастной гипогонадизм у мужчин с метаболическим синдромом. *Сахарный диабет* 2010;13(1):21-5. [Tishova Yu.A., Mskhalaya G.Zh., Kalinchenko S.Yu. Age-related hypogonadism in men with metabolic syndrome. *Sakharnyy diabet=Diabetes Mellitus* 2010;13(1):21-5. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6012>.
2. Паршин А.Г., Елов Р.А. Наш опыт обследования урологических больных с высоким уровнем глобулина, связывающего половые гормоны. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018(2):73-7. [Parshin A.G., Eloev R.A.

Our experience in examining urological patients with high levels of sex hormone binding globulin. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2018(2):73-7. (In Russian)].

3. Кузнецова Е.А., Адамчик А.С., Гончаров Н.П., Кацяя Г.В. Выбор метода диагностики гипогонадизма при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2015(3):10-6. [Kuznetsova E.A., Adamchik A.S., Goncharov N.P., Katsiya G.V. Choosing a method for diagnosing hypogonadism in obesity and metabolic syndrome in men. *Andrologiya i genital'*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- naya khirurgiya=Andrology and Genital Surgery 2015(3):10-6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-16-3-10-16>.
4. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocrine reviews* 1989;10(3):232-74.
5. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocr Metab* 1999;84(10):3666-72. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6079>.
6. Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol* 2003;149(6):583-9. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490583>.
7. Liu PY, Beilin J, Meier C, Nguyen TV, Center JR, Leedman PJ, et al. Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian men: longitudinal analyses of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocr Metab* 2007;92(9):3599-603. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0862>.
8. Ohlsson C, Wallaschofski H, Lunetta KL, Stolk L, Perry JR, Koster A, et al. Genetic determinants of serum testosterone concentrations in men. *PLoS genetics* 2011;7(10):e1002313. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002313>.
9. Svartberg J, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Njølstad I, Løchen ML, et al. Single-nucleotide polymorphism, rs1799941 in the Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) gene, related to both serum testosterone and SHBG levels and the risk of myocardial infarction, type 2 diabetes, cancer and mortality in men: the Tromsø Study. *Andrology* 2014;2(2):212-8. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00174.x>.
10. Rastrelli G, O'Neill TW, Ahern T. Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism: Prospective results from the EMAS. *Clin Endocrinol* 2018;89(4):459-69. <https://doi.org/10.1111/cen.13756>.

Сведения об авторах:

Рыжков А.И. – к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-уролог ООО «Мать и Дитя Ярославль»; Ярославль, Россия; RINЦ Author ID 715193, <https://orcid.org/0000-0001-7919-9830>

Соколова С.Ю. – врач-уролог ООО «Мать и Дитя Ярославль»; Ярославль, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3673-0713>

Васильева А.Е. – соискатель кафедры урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия

Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия; RINЦ Author ID 584874, <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Вклад авторов:

Рыжков А.И. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста, 40%
Соколова С.Ю. – сбор и анализ данных по теме исследования, написание текста, 25%
Васильева А.Е. – сбор данных по теме исследования, 10%
Шорманов И.С. – концепция и дизайн исследования, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 28.02.24

Результаты рецензирования: 17.04.24

Исправления получены: 05.06.24

Принята к публикации: 15.06.24

Information about authors:

Ryzhkov A.I. – PhD, assistant professor of the department of urology with nephrology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University», urologist LLC «Mother and Child Yaroslavl»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 715193, <https://orcid.org/0000-0001-7919-9830>

Sokolova S.Yu. – urologist LLC «Mother and Child Yaroslavl»; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3673-0713>

Vasilyeva A.E. – applicant for the Department of Urology and Nephrology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of Russia; Yaroslavl, Russia

Shormanov I.S. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology with Nephrology of the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 584874, <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Authors' contributions:

Ryzhkov A.I. – concept and design of the study, statistical processing, text writing, 40%
Sokolova S.Yu. – collection and analysis of data on the research topic, text writing, 25%
Vasilyeva A.E. – collection of data on the research topic, 10%
Shormanov I.S. – concept and design of the study, 25%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 28.02.24

Peer review: 17.04.24

Corrections received: 05.06.24

Accepted for publication: 15.06.24