

УДК 311

<http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-4-82-88>

© Гржибовский А.М., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Виноградов К.А., 2020 г.

НЕОБХОДИМЫЙ ОБЪЕМ ВЫБОРКИ ДЛЯ СРАВНЕНИЙ СРЕДНИХ ВЕЛИЧИН В ДВУХ ПАРНЫХ ГРУППАХ

¹⁻²А. М. Гржибовский, ¹М. А. Горбатова, ³А. Н. Наркевич, ³К. А. Виноградов

¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

²Северо-Восточный федеральный университет, г. Якутск

³Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

В настоящей работе мы продолжаем рубрику для начинающих исследований по расчету необходимых объемов выборок для применения наиболее часто встречающихся в русскоязычной биомедицинской литературе статистических критериев. Для сравнения количественных данных в парных выборках чаще всего в русскоязычной биомедицинской литературе встречается парный критерий Стьюдента, а для категориальных данных — критерий Мак-Нимара. Как и в наших предыдущих статьях данной рубрики, представлен алгоритм расчета необходимого размера выборки для сравнения средних арифметических в двух независимых группах с помощью программного обеспечения WinPepi и Stata. Также в помощь начинающим исследователям мы составили таблицу минимальных размеров выборки, необходимых для применения парного критерия Стьюдента, чтобы выявить статистически значимые различия в двух парных группах на уровне доверительной вероятности 95% и статистической мощности 80%.

Ключевые слова: морская медицина, размер выборки, среднее арифметическое, парный критерий Стьюдента, статистическая мощность, Stata

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гржибовский А.М., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Необходимый объем выборки для сравнения средних величин в двух парных группах // *Морская медицина*. 2020. Т. 6, № 4. С. 82–88, <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-4-82-88>.

*Контакт: Гржибовский Андрей Мечиславович, Andrej.Grijbovski@gmail.com

© Grijbovski A.M., Gorbatova M.A., Narkevich A.N., Vinogradov K.A., 2020

REQUIRED SAMPLE SIZE FOR COMPARING MEANS IN TWO PAIRED SAMPLES

¹⁻²Andrej M. Grijbovski, ¹Maria A. Gorbatova, ³Artem N. Narkevich, ³Konstantin A. Vinogradov

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

³Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

This paper continues our series of articles for beginners on required sample size for the most common basic statistical tests used in biomedical research. The most common statistical test for comparing means in paired samples is Student's paired t-test. In this paper we present a simple algorithm for calculating required sample size for comparing two means in paired samples. As in our earlier papers we demonstrate how to perform calculations using WinPepi and Stata software. Moreover, we have created a table with calculated minimal sample sizes required for using Student's t-tests for different scenarios with the confidence level of 95% and statistical power of 80%.

Key words: Sample size, mean, paired t-test, statistical power, Stata

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Grijbovski A.M., Gorbatova M.A., Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Required sample size for comparing means in two paired samples // *Marine medicine*. 2020. Vol. 6, No. 4. P. 82–88, <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-4-82-88>.

*Contact: Grijbovski Andrej Mechislavovich, Andrej.Grijbovski@gmail.com

Парный критерий Стьюдента (paired t-test) и критерий Мак-Нимара являются наиболее часто встречающимися статистическими критериями для сравнения средних арифметических и долей, соответственно, не только в отечественной, но и в иностранной биомедицинской литературе. В наших более ранних работах серии о размере выборок мы детально представляли алгоритмы расчета для определения минимально необходимого количества участников исследования для проведения корреляционного анализа, сравнения средних арифметических в двух независимых группах, а также для сравнения дихотомических переменных в двух независимых выборках.

Данная статья посвящена парным выборкам, то есть выборкам, которые не являются независимыми. К ситуациям, в которых выборки не являются независимыми, можно отнести исследования типа «до — после», в которых изучаемый признак оценивается до и после вмешательства или просто в два разных момента времени. О независимых выборках нельзя говорить при проведении близнецовых исследований, а также в тех случаях, когда поводится сравнение одного и того же признака несколькими исследователями.

Как и в предыдущих статьях нашей серии, мы не будем останавливаться на том, как «работают» изучаемые статистические критерии, а постараемся дать ответ на вопрос, который задают (или должны задавать) себе практически все исследователи при планировании научной работы: «Сколько человек (лабораторных животных) мне надо включить в выборку, чтобы было достаточно для ответа на поставленные задачи?».

Исследования, в которых используются парные выборки, являются более чувствительными, то есть для выявления статистически значимых различий либо в X единиц на непрерывной шкале измерений, либо в $Y\%$ для долей, потребуется меньшее количество участников исследования, чем в исследовании, в котором используются независимые выборки. Сравнения в парных выборках могут быть частью поперечных исследований [1, с. 46–59], когортных исследований [2, с. 56–64], экспериментальных исследований [3, с. 50–58], а также исследований случай-контроль методом подобранных пар [4, с. 53–60].

Рассмотрим, как рассчитать необходимый размер выборки для определения распростра-

ненности признака в бесконечной совокупности с помощью программы WinPepi [5, с.1]. Программа бесплатна и может быть скачана с адреса: <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>.

При запуске программы появляется стартовое окно (рис. 1), в котором необходимо отметить, как показано стрелкой, раздел «PAIRSetc (analysis of matched observations)».

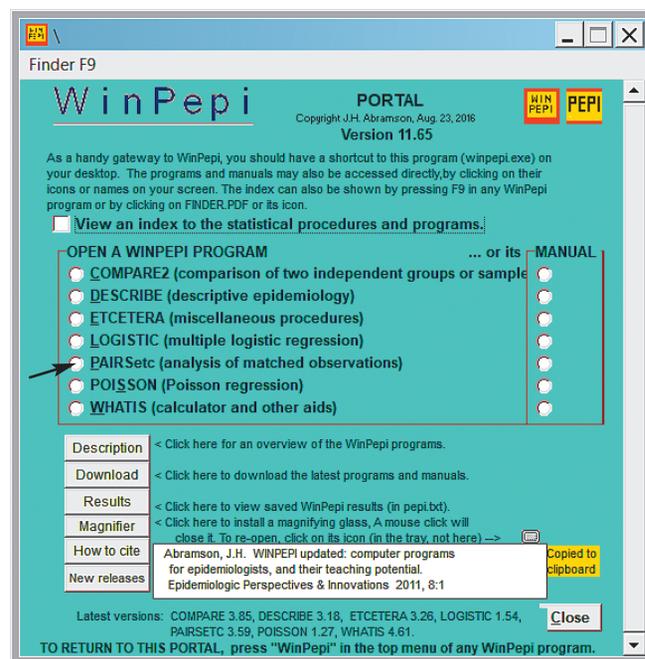


Рис. 1. Стартовое окно программы WinPepi

Fig. 1. WinPepi start menu

После этого появится окно для анализа парных наблюдений (рис. 2), в верхней части которого имеется строка с разделами, из которых необходимо выбрать раздел «Sample size» (размер выборки).

В появившемся окне (рис. 3), в котором желтым выделено «FIRST CLICK ON TOPIC OF STUDY» (сначала выберите тип исследования) надо выбрать пятую сверху строку — «S5: Numerical data: Difference (Paired t-test)» (количественные данные: парный критерий Стьюдента).

После выбора строки «S5» диалоговое окно останется в основном прежним, но появятся ячейки, часть из которых будет заполнена по умолчанию, а в часть необходимо будет ввести данные для расчета (рис. 4).

В данном диалоговом окне (рис. 4) по умолчанию стоит критический уровень значимости 5% и статистическая мощность 80%. Эти уровни обычно считаются общепринятыми в биомедицинских исследованиях, но их можно

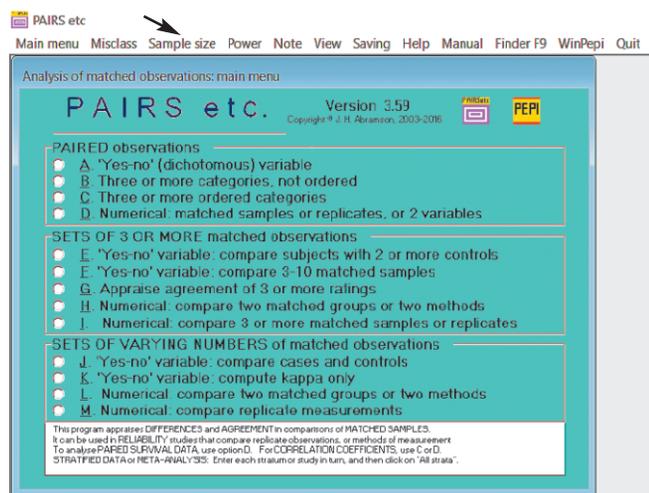


Рис. 2. Окно раздела «Pairs etc.»
Fig. 2. «Pairs etc.» menu in WinPepi software

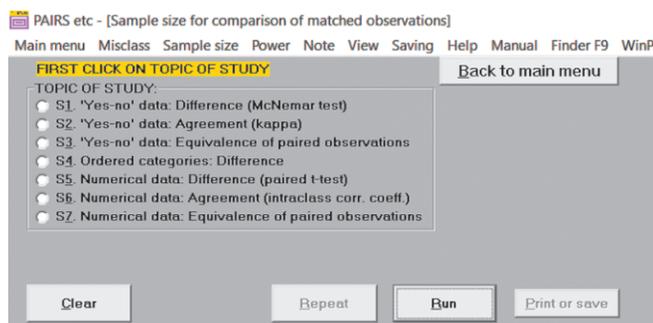


Рис. 3. Диалоговое окно для выбора цели исследования — определения размера выборки для сравнения средних арифметических с помощью парного критерия Стьюдента
Fig. 3. Menu for selecting study aim — sample size calculation for two paired means

менять в зависимости от целей исследования. При планировании научной работы нам необходимо предположить, какие различия между средними будут для нас иметь практическое значение (иметь клиническую важность). Например, если мы планируем сравнить средние значения систолического артериального давления (САД) до и после вмешательства, то нам необходимо знать, какие различия средних значений САД для нас являются важными. Если это, скажем, 5 мм рт.ст, то в ячейку «Difference to be detected» (определяемая разность между средними) вводим число 5. Далее на выбор предлагается ввести либо стандартное отклонение для изучаемой разности, которое мы не знаем, но можем предположить на основании данных литературы и/или проведенных ранее исследований. Если мы не имеем ни малейшего представления о том, какое значение может иметь стандартное от-

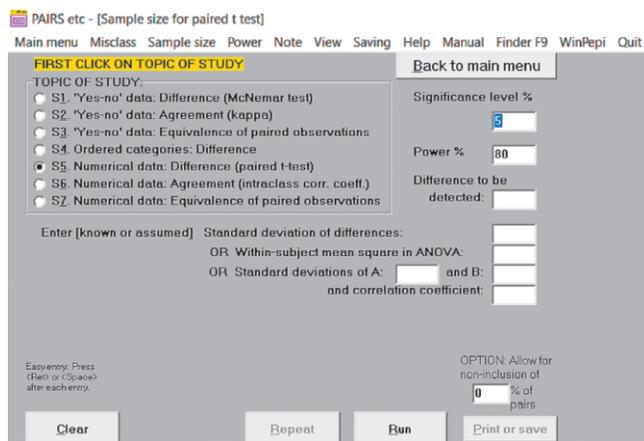


Рис. 4. Диалоговое окно ввода для определения размера выборки для сравнения средних арифметических в двух парных выборках
Fig. 4. Menu for selecting study aim — sample size calculation for comparing two paired means

клонение для разности, программа предлагает два альтернативных варианта, из которых второй проще и понятнее для начинающих исследователей. В нем предлагается ввести значения стандартных (среднеквадратических) отклонений в каждой из групп (Standard deviations in A and B), а также коэффициент корреляции между ними (correlation coefficient). Значения стандартных отклонений можно найти в литературе. Так, например, для САД можно ввести значение 15 мм рт.ст., а для массы тела новорожденных — 500 г. Коэффициент корреляции, однако, придется предположить, опять же на основании либо данных литературы, либо собственных исследований. Для наиболее консервативной оценки размера выборки (выборка будет наибольшей) можно ввести коэффициент корреляции, равный 0.

Для примера рассчитаем минимальный размер выборки, который позволит нам получить статистически значимые различия для разности средних значений САД 5 мм рт.ст., если мы знаем по данным литературы, что стандартное отклонение для САД можно считать равным 15 мм рт.ст. Для наиболее консервативной оценки коэффициент корреляции представим равным 0. Введение данных осуществим, как показано на рис. 5.

Запуск расчетов осуществляется нажатием на кнопку «Run». Программа выдает два ответа — для одностороннего (113 пар) и для двустороннего (144 пары) теста. Под парой подразумеваются измерения одного признака у одного и того же человека в два разных момента

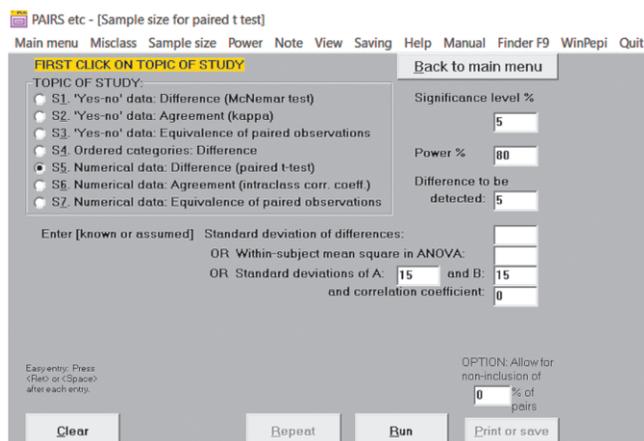


Рис. 5. Диалоговое окно ввода для определения размера выборки для сравнения средних арифметических в двух парных выборках с введенными данными примера. Пояснения в тексте

Fig. 5. Menu for selecting study aim — sample size calculation for comparing two paired means using the data from the example (see text)

времени, например, до и после вмешательства. В подавляющем большинстве случаев следует использовать расчеты для двустороннего теста. Для представленного примера ответ будет звучать следующим образом: для обнаружения различий в 5 мм рт.ст. между средними арифметическими значениями САД до и после вмешательства на уровне доверительной вероятности 95% при статистической мощности 80% размер выборки должен составлять минимум 144 человека. Напомним, что это наиболее консервативная оценка. В реальности можно предположить коэффициент корреляции между измерениями в два момента времени на уровне 0,3–0,4. При введении в соответствующее поле коэффициента корреляции 0,4 размер выборки уже будет не 144, а 87 человек (рис. 6). В программе WinPepi десятичные отделяются точкой, а не запятой.

Интересно отметить, что для решения задачи по определению размера выборки для выявления на тех же уровнях статистической мощности (80%) и доверительной вероятности (95%) таких же различий между средними (5 мм рт.ст.) в независимых выборках с таким же стандартным отклонением (15 мм рт.ст.) потребовалось бы 284 человека (по 142 в каждую из групп).

Каждый новый анализ начинаем с нажатия кнопки «Repeat». Программа дает возможность распечатать или сохранить результаты. Для этого нажимаем кнопку «Print or save».

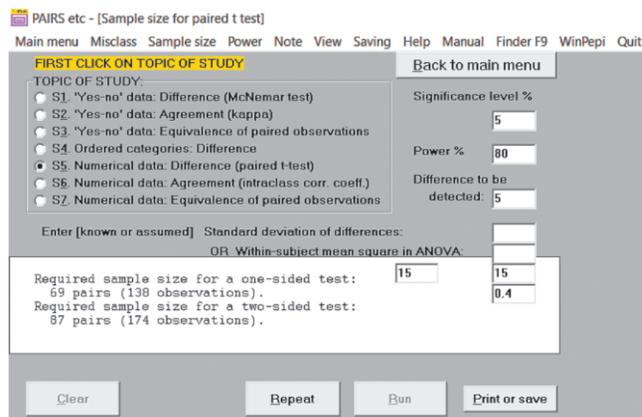


Рис. 6. Результаты расчета размера выборки для примера с коэффициентом корреляции 0,4 между значениями признака в два момента времени на уровне (см. текст)

Fig. 6. Results of sample size calculations for the example with correlation coefficient of 0.4 between the measurements taken at two time points (see text)

Статистический пакет Stata [6, с. 60–63] дает многочисленные опции для расчета как размера выборки для парных наблюдений, так и для ретроспективного расчета статистической мощности. Для примера, представленного выше, достаточно в командной строке записать «**power pairedmeans, altdiff (5) corr (0) sd1(15) sd2(15)**» для наиболее консервативной оценки и «**power pairedmeans, altdiff (5) corr(0.4) sd1(15) sd2(15)**» для оценки с коэффициентом корреляции 0,4 между наблюдениями. Ответ (рис. 7) будет идентичен тому ($n=87$), что дает программа WinPepi (см. рис. 6).

В командной строке Stata можно рассчитать размер выборки для парных выборок для нескольких сценариев одновременно. Например, синтаксис «**power pairedmeans, altdiff (5(1)10) corr(0.4) power(0.8 0.9) sd1(15) sd2 (15) graph**» позволит сгенерировать график, на котором будут отображены необходимые размеры выборки для обнаружения различий между средними в интервале от 5 до 10 мм рт.ст. с шагом 1 мм рт.ст. для тех же значений стандартных отклонений и коэффициента корреляции, но для двух уровней статистической мощности — 80 и 90% (рис. 8). Если слово «graph» в командной строке не указывать, то результаты будут представлены в виде таблицы. График более информативен в плане демонстрации того, что чем меньше различия нас интересуют, тем более крупные выборки нам необходимы.

Для того чтобы облегчить задачу начинающим исследователям, мы составили таблицу

```
. power pairedmeans , altdiff (5) corr(0.4) sd1(15) sd2(15)

Performing iteration ...

Estimated sample size for a two-sample paired-means test
Paired t test
Ho: d = d0 versus Ha: d != d0

Study parameters:

alpha = 0.0500          sd1 = 15.0000
power = 0.8000          sd2 = 15.0000
delta = 0.3043          corr = 0.4000
d0 = 0.0000
da = 5.0000
sd_d = 16.4317

Estimated sample size:

N = 87
```

Рис. 7. Синтаксис и ответ в программе Stata для примера, представленного в тексте
Fig. 7. Syntax and output generated by Stata software for the example presented in the text

(таблица) для необходимого размера выборки для определения различий от 1 до 5 единиц с стандартным отклонением (SD) для разности от 1 до 10 единиц на общепринятом уровне альфа- и бета-ошибок 0,05 и 0,20, соответственно, согласно методике, описанной в работах [7–9] с помощью программы PASS-2000.

Дихотомические переменные (есть признак/нет признака) в парных выборках сравнивают с помощью критерия Мак-Нимара, однако он применяется значительно реже, чем парный критерий Стьюдента, а его расчет несколько сложнее для понимания, так как связан с понятием дискордантных пар, а расчеты чаще проводятся при

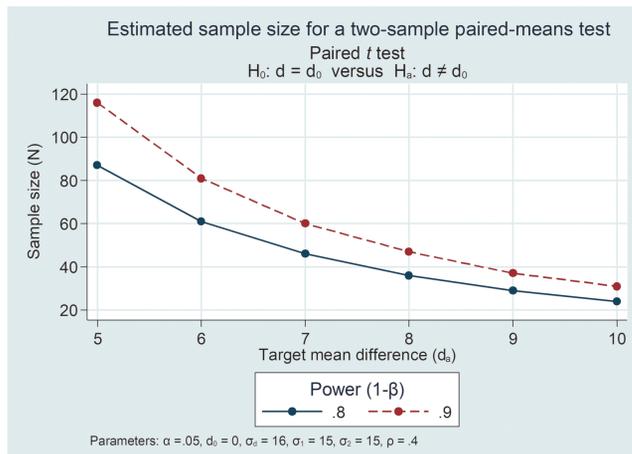


Рис. 8. График, построенный в программе Stata для различных ожидаемых значений разности между средними при двух уровнях статистической мощности. Пояснения в тексте
Fig. 8. Sample size vs. Target mean difference for two levels of statistical power computed using Stata software (see text for details)

планировании исследований «случай-контроль» методом подобранных пар. WinPeri и Stata также позволяют рассчитать необходимый размер выборки для сравнения долей в парных выборках. Детальное описание расчетов представлено в работе D. Machin и соавт. (1997) [8].

Таким образом, в нашей серии, состоящей из четырех статей в журнале «Морская медицина», мы рассмотрели практические аспекты, связанные с расчетом необходимого размера

Необходимый размер выборки для выявления разности между средними значениями от 1 до 5 для значений стандартного отклонения (SD) для разности от 1 до 10 на уровне альфа- и бета-ошибок 0,05 и 0,20, соответственно

Таблица

Table

Required sample size to detect difference between the means in paired samples from 1 to 5 with standard errors from 1 to 5 with 0.05 and 0.20 alpha- and beta errors, respectively

Мощность	N	Разность	SD	Effect size	Alpha	Beta
1	2	3	4	5	6	7
0,80310	10	1,0	1,0	1,000	0,050	0,19690
0,80778	34	1,0	2,0	0,500	0,050	0,19222
0,80230	73	1,0	3,0	0,333	0,050	0,19770
0,80151	128	1,0	4,0	0,250	0,050	0,19849
0,80169	199	1,0	5,0	0,200	0,050	0,19831
0,80071	285	1,0	6,0	0,167	0,050	0,19929
0,80049	387	1,0	7,0	0,143	0,050	0,19951
0,80058	505	1,0	8,0	0,125	0,050	0,19942
0,80001	636	1,0	9,0	0,111	0,050	0,19999
0,80044	786	1,0	10,0	0,100	0,050	0,19956
0,90888	5	2,0	1,0	2,000	0,050	0,09112
0,80310	10	2,0	2,0	1,000	0,050	0,19690

Окончание таблицы						
1	2	3	4	5	6	7
0,80729	20	2,0	3,0	0,667	0,050	0,19271
0,80778	34	2,0	4,0	0,500	0,050	0,19222
0,80779	52	2,0	5,0	0,400	0,050	0,19221
0,80230	73	2,0	6,0	0,333	0,050	0,19770
0,80370	99	2,0	7,0	0,286	0,050	0,19630
0,80151	128	2,0	8,0	0,250	0,050	0,19849
0,80032	161	2,0	9,0	0,222	0,050	0,19968
0,80169	199	2,0	10,0	0,200	0,050	0,19831
0,96700	4	3,0	1,0	3,000	0,050	0,03300
0,83253	6	3,0	2,0	1,500	0,050	0,16747
0,80310	10	3,0	3,0	1,000	0,050	0,19690
0,80056	16	3,0	4,0	0,750	0,050	0,19944
0,80367	24	3,0	5,0	0,600	0,050	0,19633
0,80778	34	3,0	6,0	0,500	0,050	0,19222
0,80282	45	3,0	7,0	0,429	0,050	0,19718
0,80165	58	3,0	8,0	0,375	0,050	0,19835
0,80230	73	3,0	9,0	0,333	0,050	0,19770
0,80379	90	3,0	10,0	0,300	0,050	0,19621
0,90849	3	4,0	1,0	4,000	0,050	0,09151
0,90888	5	4,0	2,0	2,000	0,050	0,09112
0,83437	7	4,0	3,0	1,333	0,050	0,16563
0,80310	10	4,0	4,0	1,000	0,050	0,19690
0,82131	15	4,0	5,0	0,800	0,050	0,17869
0,80729	20	4,0	6,0	0,667	0,050	0,19271
0,81542	27	4,0	7,0	0,571	0,050	0,18458
0,80778	34	4,0	8,0	0,500	0,050	0,19222
0,80298	42	4,0	9,0	0,444	0,050	0,19702
0,80779	52	4,0	10,0	0,400	0,050	0,19221
0,97546	3	5,0	1,0	5,000	0,050	0,02454
0,89861	4	5,0	2,0	2,500	0,050	0,10139
0,89877	6	5,0	3,0	1,667	0,050	0,10123
0,85644	8	5,0	4,0	1,250	0,050	0,14356
0,80310	10	5,0	5,0	1,000	0,050	0,19690
0,82156	14	5,0	6,0	0,833	0,050	0,17844
0,81479	18	5,0	7,0	0,714	0,050	0,18521
0,81711	23	5,0	8,0	0,625	0,050	0,18289
0,80889	28	5,0	9,0	0,556	0,050	0,19111
0,80778	34	5,0	10,0	0,500	0,050	0,19222

выборки для корреляционного анализа, сравнения средних значений в независимых выборках, сравнения долей в независимых выборках, а также сравнения средних в парных выборках, то есть для наиболее встречающихся в отечественной биомедицинской литературе статистических критериев. Этот набор практических навыков позволит начинающим исследователям в планировании своих первых научных работ, а также поможет критически оценивать публи-

кации на предмет достаточности выборки для ответа на поставленные задачи. Планирование исследований, предназначенных для ответов на несколько научных вопросов, а также исследований с большим количеством переменных, анализируемых с помощью многомерных методов статистики, требует более совершенных методов расчета размера выборки, о которых мы постараемся рассказать в наших последующих публикациях.

Литература / References

1. Холматова К.К., Горбатова М.А., Харьковская О.А., Гржибовский А.М. Поперечные исследования: планирование, размер выборки, анализ данных // *Экология человека*. 2016. № 2. С. 49–56. [Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Kharkova O.A., Grjibovski A.M. Cross-sections studies: planning, sample size, data analysis. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*, 2016, No. 2, pp. 49–56 (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-2-49-56.
2. Холматова К.К., Харьковская О.А., Гржибовский А.М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении // *Экология человека*. 2016. № 4. С. 56–64. [Kholmatova K.K., Kharkova O.A., Grjibovski A.M. Cohort studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*, 2016, No. 4, pp. 56–64 (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-4-56-64.
3. Холматова К.К., Харьковская О.А., Гржибовский А.М. Экспериментальные исследования в медицине и здравоохранении: планирование, обработка данных, интерпретация результатов // *Экология человека*. 2016. № 11. С. 50–58 [Kholmatova K.K., Kharkova O.A., Grjibovski A.M. Experimental studies in medicine and public health: planning, data analysis and interpretation of results. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*, 2016, No. 11, pp. 50–58. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-11-50-58.
4. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Применение исследований «случай-контроль» в медицине и общественном здравоохранении // *Экология человека*. 2016. № 8. С. 53–60. [Kholmatova K.K., Grjibovski A.M. Case-control studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*, 2016, No. 8, pp. 53–60 (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-8-53-60.
5. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential // *Epidemiologic Perspectives & Innovations*. 2011. No. 8. P. 1.
6. Унгуряну Т.Н., Гржибовский А.М. Программное обеспечение для статистической обработки данных STATA: введение // *Экология человека*. 2014. № 1. С. 60–63. [Unguryanu T.N., Grjibovski A.M. Introduction to Stata software for statistical data analysis. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*, 2014, No. 1, pp. 60–63 (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2014-1-60-63.
7. Chow S.C., Shao J., Wang H., Lohknygina Y. *Sample Size Calculations in Clinical Research*, 3rd ed. Taylor & Francis/CRC. Boca Raton, Florida, 2018.
8. Machin D., Campbell M., Fayers P., Pinol A. *Sample Size Tables for Clinical Studies*, 2nd ed. Blackwell Science. Malden, MA., 1997.
9. Zar J.H. *Biostatistical Analysis*. 2nd ed. Prentice-Hall. Englewood Cliffs, New Jersey, 1984.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 04.12.2020 г.

Авторство:

Все авторы внесли существенный вклад в планирование работы, проведение анализа и представление результатов, равнозначно участвовали в подготовке первого варианта статьи, а также на всех этапах ее доработки. Все авторы утвердили окончательную версию рукописи.

Сведения об авторах:

Гржибовский Андрей Мечиславович — доктор медицины, заведующий ЦНИЛ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163000, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения, общей гигиены и биоэтики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова»; 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, д. 58; e-mail: Andrej.Grjibovski@gmail.com; ORCID 0000-0002-5464-0498; SPIN: 5118-0081;

Горбатова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, доцент, магистр общественного здоровья, доцент кафедры стоматологии детского возраста Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163000, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; e-mail: marigora@mail.ru; ORCID 0000-0002-6363-9595, SPIN 7732-0755;

Наркевич Артем Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент, декан медико-психолого-фармацевтического факультета, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики, заведующий лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: narkevichart@gmail.com; ORCID 0000-0002-1489-5058, SPIN 9030-1493;

Виноградов Константин Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: vinogradov16@yandex.ru; ORCID 0000-0001-6224-5618, SPIN 6924-0110.