



Отдаленные результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов

С.Ю. Боровец¹, М.А. Рыбалов¹, А.Г. Горбачев¹, С.Х. Аль-Шукри¹, А.В. Левина²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России»; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

Контакты: Сергей Юрьевич Боровец borovets@mail.ru

Цель исследования – оценить результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции через 1, 2 и 3 мес после окончания терапии.

Материалы и методы. Обследованы 35 мужчин 21–46 лет (в среднем $31,3 \pm 4,3$ года) с верифицированным диагнозом: «хронический абактериальный простатит, связанные с ним нарушения репродуктивной функции, эпизод замершей на ранних сроках беременности у супруги/полового партнера в анамнезе». Все больные получали Простатилен® АЦ в виде ректальных свечей в течение 10 сут ежедневно с проведением повторного курса через 20 дней. До и после лечения, а также через 1, 2 и 3 мес после его окончания у всех пациентов определяли долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК методом анализа структуры хроматина сперматозоидов (sperm chromatin structure assay) с использованием проточной цитофлюориметрии. Риск нарушений фертильности считали низким при числе сперматозоидов с фрагментированной ДНК 15 % и менее (данное значение принято за норму). При числе 16 % и более степень фрагментации ДНК сперматозоидов считали повышенной.

Результаты. Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК в процессе лечения статистически значительно уменьшилась и составила через 1 мес после окончания терапии $7,5 \pm 4,2$ % (до лечения – $17,8 \pm 6,7$ %) ($p < 0,005$). До лечения Простатиленом® АЦ усиление фрагментации ДНК сперматозоидов имело место у 18 (51 %) больных, а через 1 мес после лечения – только у 6 (17 %), данные различия статистически значимы ($p < 0,001$). Через 2 мес с момента окончания лечения повышенная степень фрагментации ДНК сперматозоидов выявлена у 7 (20 %), через 3 мес – у 15 (42 %) пациентов. Кроме того, если доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК до лечения составляла более 30 %, то снижение данного показателя в процессе лечения оказалось статистически незначимым.

Заключение. Простатилен® АЦ способствует снижению степени фрагментации ДНК сперматозоидов при лечении больных хроническим абактериальным простатитом. Стойкий положительный эффект сохраняется в течение 2 мес с тенденцией к ослаблению к концу 3-го месяца, что свидетельствует о целесообразности проведения повторных курсов лечения Простатиленом® АЦ через 2 мес с момента окончания терапии.

Ключевые слова: Простатилен® АЦ, хронический абактериальный простатит; нарушения репродуктивной функции, фрагментация ДНК, сперматозоиды

Для цитирования: Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г. и др. Отдаленные результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):52–57.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-52-57

Long-term results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and increased level of sperm DNA fragmentation with the Prostatilen® AC drug

S. Yu. Borovets¹, M. A. Rybalov¹, A. G. Gorbachev¹, S. Kh. Al'-Shukri, A. V. Levina²

¹I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Institute of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency; 1 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia

The study objective is to evaluate the results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis, increased level of sperm DNA fragmentation, and concomitant reproductive function disorders with the Prostatilen® AC drug 1, 2, and 3 months after the end of therapy.

Materials and methods. Thirty five men aged 21–46 years (mean age 31.3 ± 4.3 years) with a verified diagnosis of “chronic nonbacterial prostatitis, associated reproductive function disorders, history of early-stage missed miscarriage in a wife/sex partner” were examined. All

patients received Prostatilen® AC as rectal suppositories daily for 10 days with a repeat course 20 days later. Before and after the treatment, as well as after 1, 2, and 3 months after its end, the fraction of spermatozoa with fragmented DNA was measured in all patients using sperm chromatin structure assay with flow cytometry. The risk of decreased fertility was considered low if the number of spermatozoa with fragmented DNA was 15 % or lower (this value is considered the norm). If DNA fragmentation was 16 % or higher, it was considered increased.

Results. The fraction of spermatozoa with fragmented DNA significantly decreased during the treatment, and 1 month after the end of the therapy it was 7.5 ± 4.2 % (prior to treatment it was 17.8 ± 6.7 %) ($p < 0.005$). Prior to Prostatilen® AC treatment, enhanced DNA fragmentation was observed in 18 (51 %) patients, 1 month after treatment – only in 6 (17 %); the difference is statistically significant ($p < 0.001$). Two months after the end of treatment, increased level of DNA fragmentation was detected in 7 (20 %) patients, 3 months after – in 15 (42 %) patients. Aside from that, if the fraction of spermatozoa with fragmented DNA was more than 30 % before treatment, then a decrease in this value during treatment wasn't statistically significant.

Conclusion. Prostatilen® AC promotes a reduction in the level of sperm DNA fragmentation in patients with chronic nonbacterial prostatitis. A steady positive effect persists for 2 months with a tendency to weaken at the end of month 3 which indicates advisability of repeated courses of Prostatilen® AC treatment 2 months after the end of therapy.

Key words: Prostatilen® AC, chronic nonbacterial prostatitis; reproductive function disorders, DNA fragmentation, spermatozoa

For citation: Borovets S. Yu., Rybalov M.A., Gorbachev A.G. et al. Long-term results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and increased level of sperm DNA fragmentation with the Prostatilen® AC drug. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(2):52–57.

Введение

Фрагментацию ДНК определяют как наличие одно- и/или двунитевых разрывов молекулы ДНК [1]. Основными причинами фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДНКС) считают нарушение упаковки хроматина в процессе спермиогенеза, окислительный стресс и усиление процессов апоптоза [2]. ФДНКС – одна из основных причин остановки развития, дезинтеграции и элиминации эмбриона на ранних этапах эмбриогенеза [3, 4]. Идиопатическое мужское бесплодие в 20 % случаев обусловлено ФДНКС [5]. Прекращение развития плода на ранних сроках (замершая беременность) в 25 % случаев ассоциировано с повышенной степенью ФДНКС у супруга или полового партнера [6]. С повышением степени ФДНКС снижаются шансы на естественную фертилизацию и растет вероятность потери беременности на ранних сроках [7].

Следует отметить, что высокая степень ФДНКС снижает уровень рождаемости и в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий [8].

В проспективных и наблюдательных клинических исследованиях продемонстрировал положительное влияние на основные показатели спермограммы, MAR-теста и степень ФДНКС у больных хроническим абактериальным простатитом препарат Простатилен® АЦ (суппозитории ректальные), разработанный на основе ранее зарегистрированного препарата Простатилен® (суппозитории ректальные), 30 мг, РУ ЛС-000925 от 31.05.2010 и отличающийся введением в композицию хелатного комплекса, содержащего 100 мг L-аргинина и 23 мг цинка [9, 10].

Цель исследования – оценить результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью

ФДНКС и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции через 1, 2 и 3 мес после окончания терапии.

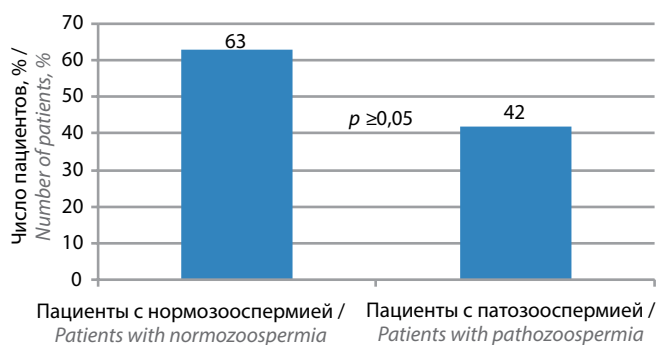
Материалы и методы

Обследованы 35 мужчин в возрасте от 21 до 46 лет (в среднем $31,3 \pm 4,3$ года) с верифицированным диагнозом: «хронический абактериальный простатит, связанные с ним нарушения репродуктивной функции, эпизод замершей на ранних сроках беременности у супруги/полового партнера в анамнезе».

Критериями исключения из исследования являлись азооспермия, аспермия, варикоцеле, перенесенные в недавнем прошлом урогенитальные инфекции (вызванные вирусом Эпштейна–Барр, вирусом папилломы человека, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Herpes simplex virus* I и II типов, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* и др.), количество условно-патогенных бактерий в эякуляте более 1×10^3 КОЕ/мл.

Пациенты получали Простатилен® АЦ ежедневно в виде ректальных свечей. Проводили 2 курса лечения длительностью 10 дней каждый с интервалом между ними 20 дней. Никаких других препаратов пациентам не назначали.

До и после лечения, а также через 1, 2 и 3 мес после его окончания определяли степень ФДНКС. Для этого подсчитывали долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК методом анализа структуры хроматина сперматозоидов (sperm chromatin structure assay) с использованием проточной цитофлюориметрии на аппарате FACSCantoll (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител (Roche, Швейцария). Степень ФДНКС считали нормальной при доле сперматозоидов с фрагментированной ДНК не более 15 % (низкий риск нарушений фертильности).



Число пациентов с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов при нормозооспермии и патозооспермии до лечения хронического абактериального простатита и связанных с ним нарушений репродуктивной функции

The number of patients with increased level of sperm DNA fragmentation in normozoospermia and pathozoospermia prior to treatment of chronic non-bacterial prostatitis and associated reproductive function disorders

Для статистического анализа данных использовали программы Microsoft Excel 2013, IBM SPSS Statistics 22.0. С целью проверки статистической значимости различий между выборками применяли критерий Пирсона χ^2 . Применяемый порог значимости принимался равным 95 %. Уровень достижения нулевой статистической гипотезы $p \geq 0,05$.

Результаты

До лечения патологическую степень ФДНКС диагностировали у 10 (63 %) из 16 больных при нормозооспермии и у 8 (42 %) из 19 — при патозооспермии ($p \geq 0,05$), соответственно повышение степени ФДНКС выявляли достаточно часто и при нормальных показателях

спермограммы, и при наличии в ней отклонений от нормы (см. рис.).

Доля фрагментированных ДНК сперматозоидов до лечения составляла от 1 до 55 % (в среднем $17,8 \pm 6,7$ %), а через 1 мес после него — от 1 до 27 % (в среднем $7,5 \pm 4,2$ %) ($p < 0,001$) (табл. 1).

Патологическая ФДНКС имела место у 18 из 35 (51 %) больных до лечения Простатиленом® АЦ и только у 6 из 35 (17 %) — после лечения ($p < 0,001$).

Повышение степени ФДНКС было выявлено у 7 (20 %) из 35 пациентов через 2 мес с момента окончания лечения и уже у 15 (42 %) из 35 — через 3 мес. При исходной высокой степени ФДНКС (доля фрагментированных ДНК более 30 %) уменьшение числа пациентов с патологической ФДНКС после лечения оказалось статистически незначимым (табл. 2).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что препарат Простатилен® АЦ (суппозитории ректальные) снижает степень ФДНКС у больных хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. Данный эффект сохраняется в течение 2 мес и начинает снижаться лишь к концу 3-го месяца.

Основным методом коррекции повышенной степени ФДНКС считается антиоксидантная терапия, которая способствует нормализации патологической ФДНКС, что, однако, далеко не всегда сопровождается наступлением спонтанной беременности [11]. По современным представлениям, продолжительность корректирующего патологическую ФДНКС и патозооспермию курса

Таблица 1. Динамика степени фрагментации ДНК сперматозоидов после лечения Простатиленом® АЦ

Table 1. Dynamics of sperm DNA fragmentation after Prostatilen® AC treatment

Срок исследования Time of examination	Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК, % Fraction of spermatozoa with fragmented DNA, %	
	Min – max	M ± m
До лечения Prior to treatment	1–55	$17,8 \pm 6,7$
Через 1 мес с момента окончания лечения 1 month after the end of treatment	1–27	$7,5 \pm 4,2^*$
Через 2 мес с момента окончания лечения 2 months after the end of treatment	2–31	$10,2 \pm 4,1^{**}$
Через 3 мес с момента окончания лечения 3 months after the end of treatment	2–48	$16,2 \pm 4,3^{***}$

*Различия между значениями до и через 1 мес после окончания лечения статистически значимы ($p < 0,001$). **Различия между значениями до и через 2 мес после окончания лечения статистически значимы ($p < 0,05$). ***Различия между значениями до и через 3 мес после окончания лечения статистически незначимы ($p \geq 0,05$).

*Difference between the values prior to treatment and 1 month after the treatment are statistically significant ($p < 0.001$). **Difference between the values prior to treatment and 2 months after the treatment are statistically significant ($p < 0.05$). ***Difference between the values prior to treatment and 3 months after the treatment aren't statistically significant ($p \geq 0.05$).

Таблица 2. Динамика числа пациентов с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов после лечения Простатиленом® АЦ, n = 35

Table 2. Dynamics of the number of patients with increased level of sperm DNA fragmentation after Prostatilen® AC treatment, n = 35

Срок исследования Time of examination	Число пациентов с долей сперматозоидов с фрагментированной ДНК Number of patients with a fraction of spermatozoa with fragmented DNA			
	>15 %		>30 %	
	абс.	%	абс.	%
До лечения Prior to treatment	18	51,0	6	17,0
Через 1 мес с момента окончания лечения 1 month after the end of treatment	3	8,5*	5	14,0†
Через 2 мес с момента окончания лечения 2 months after the end of treatment	7	20,0**	6	17,0
Через 3 мес с момента окончания лечения 3 months after the end of treatment	15	42,0***	6	17,0

*Различия между значениями до и через 1 мес после окончания лечения статистически значимы ($p < 0,001$). **Различия между значениями до и через 2 мес после окончания лечения статистически значимы ($p < 0,05$). ***Различия между значениями до и через 3 мес после окончания лечения статистически незначимы ($p \geq 0,05$). †Различия между значениями до и через 1 мес после окончания лечения статистически незначимы ($p \geq 0,05$).

*Difference between the values prior to treatment and 1 month after the treatment are statistically significant ($p < 0.001$). **Difference between the values prior to treatment and 2 months after the treatment are statistically significant ($p < 0.05$). ***Difference between the values prior to treatment and 3 months after the treatment aren't statistically significant ($p \geq 0.05$). †Difference between the values prior to treatment and 1 month after the treatment aren't statistically significant ($p \geq 0.05$).

терапии должна составлять не менее 2–3 мес в связи с тем, что полный цикл сперматогенеза длится в среднем 72 дня [12]. Более предпочтительно продолжать курс терапии вплоть до наступления беременности [13]. В отличие от других антиоксидантов, цинк в комплексе со специфическими белками и протеогликанами непосредственно регулирует упаковку хроматина сперматозоидов [14]. L-аргинин играет ключевую роль в улучшении процессов микроциркуляции в органах мошонки и малого таза, а также обладает иммуномодулирующим действием, заключающимся в уменьшении воспалительного ответа [13].

Простатилен® АЦ эффективно уменьшает степень ФДНКС и улучшает показатели спермограммы у большинства мужчин, страдающих хроническим абактериальным простатитом, но в связи с тенденцией к снижению достигнутого положительного результата после прекращения приема препарата к концу 3-го месяца мы рекомендуем проводить повторные курсы спустя 2 мес с момента окончания лечения для поддержания высокого уровня фертильности. Особенно важно назначить повторные курсы Простатилена® АЦ при подготовке к процедурам вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения).

Препарат Простатилен® АЦ зарекомендовал себя не только как эффективное, но и как достаточно безопасное лекарственное средство. У обследованных нами пациентов не наблюдалось каких-либо побочных эффектов и нежелательных реакций, связанных с его применением. После снижения патологического уровня ФДНКС в результате 2 курсов препарата продолжительностью 10 дней каждый (с интервалом в 20 дней) естественная фертилизация наступила у 2 семейных пар, беременность после экстракорпорального оплодотворения — у 6.

Заключение

Простатилен® АЦ способствует снижению степени ФДНКС при лечении больных хроническим абактериальным простатитом. Стойкий положительный эффект (коррекция ФДНКС) сохраняется в течение 2 мес после окончания лечения, однако характеризуется тенденцией к снижению к концу 3-го месяца. В связи с этим через 2 мес после окончания курса лечения Простатиленом® АЦ мы рекомендуем проводить повторный курс, что будет способствовать продлению его корректирующего действия на степень ФДНКС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шильникова Е.М., Федорова И.Д., Гзгзян А.М. Анализ доли сперматозоидов с фрагментированной ДНК в эякуляте пациентов с нарушением фертильности. Журнал акушерства и женских болезней 2012;61(3):141–7. [Shil'nikova E.M., Fedorova I.D., Gzgyan A.M. Analysis of sperm DNA fragmentation in infertility patients. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases 2012;61(3):141–7. (In Russ.)].
2. Шильникова Е.М., Мазилина М.А., Федорова И.Д. Нарушение целостности ДНК сперматозоидов человека: причины, методы исследования, влияние на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий. Медицинская генетика 2014;13(4):11–9. Shil'nikova E.M., Mazilina M.A., Fedorova I.D. Human sperm DNA fragmentation: origins, methods and impact on reproductive outcome. [Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2014;13(4):11–9. (In Russ.)].
3. Muratori M., Marchiani S., Maggi M. et al. Origin and biological significance of DNA fragmentation in human spermatozoa. Front Biosci 2006;11:1491–9. PMID: 16368531.
4. Lewis S.E., Agbaje I., Alvarez J. Sperm DNA tests as useful adjuncts to semen analysis. Syst Biol Reprod Med 2008;54(3):111–25. DOI: 10.1080/19396360801957739. PMID: 18570047.
5. Sperm DNA Fragmentation. The role of the Urologist/Male Infertility Physician. SCSA Diagnostic, Business Briefing, 2005. P. 4.
6. Боровец С.Ю., Аль-Шукри С.Х., Осетник В.К. Зависит ли степень фрагментации ДНК сперматозоидов от показателей спермограммы и MAR-теста? Урологические ведомости 2017;7(специальный выпуск):18–9. [Borovets S.Y., Al'-Shukri S.K., Osetnik V.K. Does the level of sperm DNA fragmentation depend on spermogram values and MAR test? Urologicheskie vedomosti = Urological News Bulletin 2017;7(special issue):18–9. (In Russ.)].
7. Zini A., Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. J Androl 2009;30(3):219–29. DOI: 10.2164/jandrol.108.006908. PMID: 19059901.
8. Osman A., Alsomait H., Seshadri S. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2015;30(2):120–7. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.10.018. PMID: 25530036.
9. Аль-Шукри С.Х., Петленко С.В., Боровец С.Ю. и др. Влияние препаратов Простатилена АЦ и Простатилена на уровень антиспермальных антител в эякуляте при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(1):40–3. [Al'-Shukri S.Kh., Petlenko S.V., Borovets S.Yu. Effect of Prostatilene AC and Prostatilene on the ejaculate level of antisperm antibodies in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive dysfunctions. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2016;17(1):40–3. (In Russ.)].
10. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Влияние препарата «Простатилена АЦ» на фрагментацию ДНК сперматозоидов при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(3):45–9. [Borovets S.Yu., Rybalov M.A., Gorbachev A.G., Al'-Shukri S.Kh. Effect of Prostatilene AC on sperm dna fragmentation during treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and concomitant disorders of the reproductive function. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;18(3):45–9. (In Russ.)].
11. Брагина Е.Е., Арифалин Е.А., Лазарева Е.М. и др. Нарушение конденсации хроматина сперматозоидов и фрагментация ДНК сперматозоидов: есть ли корреляция? Андрология и генитальная хирургия 2017;18(1):48–61. [Bragina E.E., Arifulin E.A., Lazareva E.M. et al. Abnormal chromatin condensation in spermatozoa and DNA fragmentation in spermatozoa: is there a correlation? Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;18(1):48–61. (In Russ.)].
12. Пашкова Е.Ю., Калинин С.Ю. Мужское бесплодие в XXI веке – реалии и перспективы. Новые возможности использования комбинированной стимулирующей терапии гонадотропинами. Эффективная фармакотерапия 2013;(1):26–31. [Pashkova E.Yu., Kalinchenko S.Yu. Male infertility in the 21st century: reality and perspectives. New possibilities for combination stimulating gonadotropin therapy. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2013;(1):26–31. (In Russ.)].
13. Brody S.A. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок. Андрология и генитальная хирургия 2014;15(3):33–41. [Brody S.A. Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014;15(3):33–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
14. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Спорш Е.А. и др. Роль структурных нарушений хроматина и ДНК сперматозоидов в развитии бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2012;(3):83–91. [Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Sporish E.A. et al. The role of structural abnormalities of sperm chromatin and DNA in the development of infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2012;(3):83–91. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.Ю. Боровец: написание текста статьи;
М.А. Рыбалов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.Г. Горбачев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
С.Х. Аль-Шукри: разработка дизайна исследования;
А.В. Левина: анализ полученных данных.



Authors' contributions

S.Yu. Borovets: article writing;

M.A. Rybalov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

A.G. Gorbachev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

S.Kh. Al'-Shukri: developing the research design;

A.V. Levina: analysis of the obtained data.

ORCID авторов

С.Ю. Боровец: <https://orcid.org/0000-0003-2162-6291>

М.А. Рыбалов: <https://orcid.org/0000-0001-8951-5315>

А.Г. Горбачев: <https://orcid.org/0000-0002-6173-736X>

С.Х. Аль-Шукри: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>

А.В. Левина: <https://orcid.org/0000-0002-0395-2184>

ORCID of authors

S.Yu. Borovets: <https://orcid.org/0000-0003-2162-6291>

M.A. Rybalov: <https://orcid.org/0000-0001-8951-5315>

A.G. Gorbachev: <https://orcid.org/0000-0002-6173-736X>

S.Kh. Al'-Shukri: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>

A.V. Levina: <https://orcid.org/0000-0002-0395-2184>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.04.2018. **Принята к публикации:** 15.05.2018.

Article received: 21.04.2018. **Accepted for publication:** 15.05.2018.