

Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов Национального медицинского исследовательского центра радиологии

А.Д. Каприн¹, В.А. Бирюков², А.В. Черниченко³, А.В. Корякин⁴, В.А. Поляков³, О.Б. Карякин²,
В.Н. Галкин², О.И. Аполихин⁴, С.А. Иванов², А.В. Сивков⁴, В.Н. Ощепков⁵, Б.Я. Алексеев¹,
Д.В. Неледов², Г.Н. Гришин², О.Г. Лепилина², А.А. Обухов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, корп. 4;

⁵ГАОУ ТО МКМЦ «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Контакты: Виталий Александрович Бирюков vitbirukov@mail.ru

Брахитерапия является одним из методов лучевой терапии, позволяющим с помощью малоинвазивного вмешательства подводить к опухолевому очагу высокоэффективную дозу облучения. В зависимости от используемого источника различают низко- и высоко-мощностную брахитерапию. В статье отражены основные этапы развития и становления брахитерапии рака предстательной железы как за рубежом, так и в России. Описываются основные методики брахитерапии, используемые в современной медицине. Приводятся ссылки на рекомендации ведущих радиотерапевтических организаций по низкоэнергетической брахитерапии. Описываются основные показания и противопоказания к выполнению брахитерапии источниками низкой мощности дозы при раке предстательной железы. Представлены обобщенные данные по эффективности метода в зависимости от прогноза течения рака предстательной железы. Публикуются результаты работы по низкоэнергетической брахитерапии филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Ключевые слова: рак предстательной железы, внутритканевая лучевая терапия, брахитерапия, показание, противопоказание, группа прогноза, объединенные результаты

Для цитирования: Каприн А.Д., Бирюков В.А., Черниченко А.В. и др. Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов Национального медицинского исследовательского центра радиологии. Онкоурология 2018;14(1):94–99.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-94-99

Prostate cancer brachytherapy. Experience of the branches of the National Medical Research Center of Radiology

A.D. Kaprin¹, V.A. Biryukov², A.V. Chernichenko³, A.V. Koryakin⁴, V.A. Polyakov³, O.B. Karyakin², V.N. Galkin², O.I. Apolikhin⁴,
S.A. Ivanov², A.V. Sivkov⁴, V.N. Oshepkov⁵, B.Ya. Alekseev¹, D.V. Neledov², G.N. Grishin², O.G. Lepilina², A.A. Obukhov²

¹National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Center of Radiology,
Ministry of Health of Russia; 4 Korolyova St., Obninsk 249031, Russia;

³P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology,
Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Center
of Radiology, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

⁵Medical City; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen' 625000 Russia

Brachytherapy is one of the methods of radiotherapy allowing to deliver a highly effective radiation dose to a tumor through a minimally invasive intervention. Depending on the source, brachytherapy can be low- and high-energy. The article describes the main stages of development of prostate cancer brachytherapy both in Russia and abroad. The main methods of brachytherapy used in modern medicine are described. References to recommendations of the leading radiological organizations on low-energy brachytherapy are provided. The main indications and contraindications for brachytherapy for treatment of prostate cancer using low-energy sources are described. Summary data on the ef-

fectiveness of the method depending on prostate cancer prognosis are presented. The results of using low-energy brachytherapy at the branches of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia are described.

Key words: prostate cancer, intratissue radiotherapy, brachytherapy, indication, counterindication, prognosis group, summary results

For citation: Kaprin A.D., Biryukov V.A., Chernichenko A.V. et al. Prostate cancer brachytherapy. Experience of the branches of the National Medical Research Center of Radiology. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):94–9.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ), по данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, занимает 2-е место после рака трахеи, бронхов и легкого среди мужского населения страны. В то же время удельный вес больных с I–II стадиями РПЖ составляет 52,5 % [1].

Основными методами лечения локализованного РПЖ являются хирургический (радикальная простатэктомия в различных вариантах исполнения) и лучевой (современная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и брахитерапия). Брахитерапия (от греческого слова *βραχύς*, что в переводе означает «короткий, близкий») представляет собой вид лучевой терапии, при котором радиоактивный источник излучения оказывает воздействие непосредственно внутри пораженного органа.

Брахитерапия в своем развитии насчитывает более 100 лет, с 1901 г., когда французский врач-дерматолог Danlos впервые провел лечение опухоли кожи радиоактивным радием. Pasteau и Degrais в 1914 г., а позднее Barringer в 1917 г. применили брахитерапию для лечения РПЖ. И только с начала 80-х годов XX века был разработан и внедрен в практику метод контактной лучевой терапии под контролем трансректального ультразвука.

Впервые в России в 2000 г. в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина была выполнена брахитерапия РПЖ источниками ^{125}I . В 2004 г. в МРНЦ им А.Ф. Цыба впервые в России проведена брахитерапия с использованием стереотаксической трехмерной приставки под контролем компьютерного томографа. В настоящее время внутритканевая лучевая терапия при лечении РПЖ активно используется во всех филиалах ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Внутритканевая лучевая терапия рака предстательной железы

В лечении РПЖ применяют 2 основных вида брахитерапии: низкомощностную (используются источники низкой мощности дозы с изотопами ^{125}I , ^{103}Pd , ^{131}Cs на постоянной основе) и высокомощностную (с помощью временного контакта с тканью предста-

тельной железы источников высокой мощности дозы, содержащих изотопы ^{192}Ir , ^{60}Co , ^{137}Cs).

По сравнению с хирургическим лечением и ДЛТ брахитерапия имеет ряд преимуществ в виде сокращения времени пребывания пациента в стационаре, снижения числа осложнений со стороны мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта, что повышает качество жизни больных при сопоставимых результатах лечения.

Методика лечения

Основным способом проведения низкомощностной брахитерапии в мире является имплантация радиоактивных источников под контролем ультразвука чреспростежностным доступом. Существуют также методы визуального контроля с помощью компьютерного и магнитно-резонансного томографа. В России официально зарегистрированы 2 методики брахитерапии: под контролем ультразвука и компьютерного томографа [2, 3].

Показания к применению

В настоящее время существующие ведущие рекомендации по лечению пациентов методом брахитерапии основаны на совокупности факторов прогноза течения заболевания. Основными являются: уровень простатического специфического антигена (ПСА), градация по шкале Глисона (Всемирная организация здравоохранения, 2016) и стадия Т (местная распространенность процесса). Европейская ассоциация урологов (EAU) считает возможным выполнение брахитерапии у пациентов с благоприятным прогнозом: клиническая стадия T1–T2aN0M0, общая сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≤ 6 либо 7 (3 + 4) в $<33\%$ биоптатов, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл [4]. Согласно Американской ассоциации брахитерапии (ABS) показания для проведения контактной лучевой терапии расширены и позволяют включать пациентов с III стадией, индексом Глисона до 10 и уровнем ПСА до 50 нг/мл [5]. В то же время при неблагоприятном и промежуточном прогнозе течения рака ABS рекомендует сочетание брахитерапии с ДЛТ или гормональной терапией либо мультимодальное лечение, включающее все эти 3 метода (табл. 1).

Абсолютными противопоказаниями к проведению брахитерапии источниками низкой мощности дозы являются наличие метастазов, ожидаемая продолжи-

Таблица 1. Показания для применения брахитерапии

Table 1. Indications for brachytherapy

Рекомендации Европейской ассоциации урологов и радио-онкологов (ESTRO/EAU/EORTC) Recommendations of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO/EAU/EORTC)	Рекомендации Американской ассоциации брахитерапии (ABS) Recommendation of the American Brachytherapy Society (ABS)
Уровень ПСА ≤10 нг/мл PSA level ≤10 ng/ml	Уровень ПСА ≤50 нг/мл PSA level ≤50 ng/ml
Сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3) или 7 (3 + 4) в <33 % биоптатов Total Gleeson score 6 (3 + 3) or 7 (3 + 4) in <33 % of biopsies	Сумма баллов по шкале Глисона ≤10 Total Gleeson score ≤10
Клиническая стадия T1c–T2aN0M0 Clinical stage T1c–T2aN0M0	Клиническая стадия T1–T2c, выборочно T3N0M0 Clinical stage T1–T2c, selectively T3N0M0
Объем предстательной железы ≤50 см ³ Prostate volume ≤50 cm ³	Объем предстательной железы <60 см ³ Prostate volume <60 cm ³
≤50 % положительных биоптатов ≤50 % of positive biopsies	При промежуточном и неблагоприятном прогнозе – комбинированное лечение: брахитерапия + дистанционная лучевая терапия/гормонотерапия For intermediate and poor prognosis – combined treatment: brachytherapy + external-beam radiotherapy/hormonal therapy
≤12 баллов по Международной шкале оценки простатических симптомов ≤12 on the International Prostate Symptom Score	

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПСА – простатический специфический антиген.

Note. Here and in Table 2: PSA – prostate-specific antigen.

тельность жизни <5 лет. Относительные противопоказания: наличие острого простатита, большой объем предстательной железы (более 50–60 см³), заболевания прямой кишки (язвенный колит, проктит и т. д.), выраженные дизурические явления (высокий балл по шкале IPSS, наличие остаточной мочи).

Современные методики имплантации позволяют выполнять брахитерапию больным с трансуретральной резекцией предстательной железы в анамнезе и большим объемом предстательной железы [6, 7]. S. Hughes и соавт. в своей работе продемонстрировали, что наличие простатита не влияет на качество мочеиспускания после проведения брахитерапии [8]. В то же время A. Grann и соавт. показали отсутствие статистически значимого увеличения гастроинтестинальной токсичности у пациентов с воспалительными заболеваниями прямой кишки [9]. Благодаря нарабатанному опыту и статистическим данным возраст пациента также не является ограничением для выполнения брахитерапии, так как переносимость процедуры практически сравнима для различных возрастных групп, а обнадеживающие результаты безрецидивной выживаемости среди молодых пациентов расширяют возможности применения методики [10].

Брахитерапия рака предстательной железы в группах благоприятного и промежуточного прогноза

В соответствии с рекомендациями ведущих мировых организаций (ESTRO/EAU/EORTC, ABS) использование брахитерапии в монорежиме показано больным РПЖ с благоприятным прогнозом: уровень

ПСА <10 нг/мл, индекс Глисона 6 или 7 (3 + 4) в <33 % биоптатов, стадии T1c–T2a. Стандартный изотоп при выборе источника излучения у этой группы пациентов – ¹²⁵I. Преимуществ применения микроисточников ¹⁰³Pd документально не получено. Минимально допустимая терапевтическая доза на предстательную железу составляет 145 Гр.

При анализе данных зарубежных специалистов, проводивших брахитерапию в монорежиме у группы пациентов с низкой степенью риска, 10-летняя выживаемость без увеличения уровня ПСА составила 87–98 % [11–14]. В крупном исследовании M.J. Zelefsky и соавт. среди 2693 пациентов со стадиями T1–2, пролеченных без добавления гормонотерапии, 8-летняя безрецидивная выживаемость в группе благоприятного и промежуточного прогноза составила 74 и 61 % соответственно [15].

В группе пациентов с промежуточным прогнозом (уровень ПСА >10 нг/мл, или индекс Глисона >7, или стадия T2b) при использовании низкомощностной брахитерапии в монорежиме J.C. Blasko и соавт. отметили, что 9-летняя безрецидивная выживаемость составила 82 % [16]. При этом добавление ДЛТ не увеличило показатели выживаемости (84 % против 85 % соответственно) [11]. В работе L. Potters и соавт. 12-летняя беспрогрессивная выживаемость составила порядка 80 % как в группе монотерапии, так и в группе комбинированного лечения [12]. N.N. Stone и соавт. также показали эффективность брахитерапии в монорежиме: 12-летняя безрецидивная выживаемость – 79,2 % [13]. Таким образом, сопоставив эти

Таблица 2. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов, которым была проведена брахитерапия в филиалах ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Table 2. Results of 5-year relapse-free survival among patients who underwent brachytherapy at the branches of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia

Показатель Characteristic	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Результат, % Result, %
ПСА-безрецидивная выживаемость на срок 60 мес в группе благоприятного прогноза PSA relapse-free survival in 60 months in the favorable prognosis group	806 (67,9)	98,5
ПСА-безрецидивная выживаемость на срок 60 мес в группе промежуточного прогноза PSA relapse-free survival in 60 months in the intermediate prognosis group	275 (23,2)	90,0
ПСА-безрецидивная выживаемость на срок 60 мес в группе неблагоприятного прогноза PSA relapse-free survival in 60 months in the poor prognosis group	106 (8,9)	98,1
Общая безрецидивная выживаемость на срок 60 мес (5-летняя безрецидивная выживаемость) Total relapse-free survival in 60 months (5-year relapse-free survival)	1187 (100)	96,0

данные, можно сделать вывод об отсутствии явных преимуществ комбинации брахитерапии с ДЛТ перед брахитерапией в монорежиме у пациентов с промежуточным прогнозом.

Собственный опыт применения низкомоментной брахитерапии

С 2000 по 2016 г. силами 3 филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России были выполнены 1187 имплантаций микроисточников ^{125}I как под ультразвуковым контролем, так и под контролем спиральной компьютерной томографии.

Средний возраст пациентов, которым была проведена брахитерапия, составлял 60,5 года (47–77 лет). Индекс Глисона варьировал от 6 до 8. Среднее значение уровня ПСА до лечения составило 8,3 нг/мл. Средний объем предстательной железы перед имплантацией — 35,8 см³ (13,0–91,4 см³). В среднем максимальная скорость потока мочи — 17,8 мл/с.

Доля пациентов с благоприятным прогнозом заболевания по D'Amico составила 67,9 % ($n = 806$), с промежуточным прогнозом — 23,2 % ($n = 275$), с неблагоприятным прогнозом — 8,9 % ($n = 106$). При проведении брахитерапии использовали микроисточники ^{125}I производства Amersham и Bebig с активностью от 0,2 до 0,65 мКи. Для имплантации применяли программное обеспечение VarySeed 7.1, 8.1 и PSID.

По данным уровня ПСА общая безрецидивная выживаемость (выживаемость без биохимического рецидива) на срок наблюдения 60 мес составила 96,0 %. При этом в группе благоприятного прогноза доля больных без рецидива по уровню ПСА была

98,5 %, в группе промежуточного прогноза — 90,0 % и в группе неблагоприятного прогнозом — 98,1 % (табл. 2). Следует отметить, что больные в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза получали гормональное лечение в адъювантном режиме сроком от 6 до 24 мес.

Из осложнений наблюдалась острая задержка мочеиспускания у 13 (1,1 %) больных. Эпицистостомия в постимплантационном периоде проведена в 0,4 % ($n = 5$) случаев. Постлучевой уретрит III степени (по классификации RTOG) был зарегистрирован у 4 (0,34 %) пациентов, стриктура уретры — у 3 (0,25 %), явления лучевого ректита II степени (по классификации RTOG) — у 1 (0,1 %), III степени — у 1 (0,1 %).

Таким образом, собственный опыт работы филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России показал результаты лечения, сравнимые с данными имеющихся публикаций зарубежных авторов. Количество и характер осложнений контактной лучевой терапии оказались ожидаемыми и сравнительно невысокими.

В заключение хотелось бы отметить, что современная брахитерапия благодаря профессионализму и командной работе врачей-клиницистов и медицинских физиков играет значимую роль в лечении РПЖ. Созданный на базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Центр брахитерапии планирует расширить возможности применения внутритканевой лучевой терапии в различных областях онкологии, продолжить традиционные направления научной деятельности Центра в целях улучшения качества и увеличения продолжительности жизни онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2014. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2015. 236 p. (In Russ.)].
2. Каприн А.Д., Паньшин Г.А., Альбицкий И.А. и др. Новая медицинская технология: брахитерапия (локализованного) рака предстательной железы. Разрешение ФС № 2009/218 от 27.07.2009. [Kaprin A.D., Panshin G.A., Albitsky I.A. et al. New medical technology: Brachytherapy of (localized) prostate cancer. FS license No. 2009/218 from 27.07.2009. (In Russ.)].
3. Цыб А.Ф., Карякин О.Б., Бирюков В.А. и др. Новая медицинская технология: внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы. Разрешение ФС № 2010/180 от 17.05.2010. [Tsyb A.F., Karyakin O.B., Biryukov V.A. et al. New medical technology: Intratissue radiotherapy (brachytherapy) of prostate cancer. FS license No. 2010/180 from 17.05.2010. (In Russ.)].
4. Guidelines on Prostate Cancer — European Association of Urology. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
5. American Brachytherapy Society (ABS): Brachytherapy Guidelines. Available at: <https://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/>.
6. Merrick G.S., Butler W.M., Lief J.H., Dorsey A.T. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):121–8. PMID: 10758313.
7. Wallner K., Lee H., Wasserman S., Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):565–9. PMID: 9112454.
8. Hughes S., Wallner K., Merrick G. et al. Preexisting histologic evidence of prostatitis is unrelated to postimplant urinary morbidity. *Int J Cancer* 2001;96:79–82. DOI: 10.1002/ijc.10351. PMID: 11992389.
9. Grann A., Wallner K. Prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):135–8. PMID: 9422569.
10. Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E. et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004;64(4):754–9. DOI: 10.1016/j.urol.2004.04.054. PMID: 15491715.
11. Grimm P.D., Blasko J.C., Sylvester J.E. et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(1):31–40. PMID: 11516848.
12. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173(5):1562–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000154633.73092.8e. PMID: 15821486.
13. Stone N.N., Stone M.M., Rosenstein B.S. et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. *J Urol* 2011;185(2):495–500. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.099. PMID: 21167528.
14. Vargas C., Swartz D., Vashi A. et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients treated with intraoperatively planned prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12(2):120–5. DOI: 10.1016/j.brachy.2012.08.002. PMID: 23062705.
15. Zelefsky M.J., Kuban D.A., Levy L.B. et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):327–33. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.056. PMID: 17084558.
16. Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvester J.E., Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiation Oncol* 2000;57(3):273–8. PMID: 11104885.

Вклад авторов

А.Д. Каприн: координация и разработка дизайна исследования;

В.А. Бирюков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.В. Черниченко, А.В. Корякин, В.А. Поляков: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

О.Б. Карякин, В.Н. Галкин, О.И. Аполихин, С.А. Иванов, А.В. Сивков, Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования;

В.Н. Ощепков, Г.Н. Гришин: получение данных для анализа;

Д.В. Неледов, О.Г. Лепилина: анализ полученных данных;

А.А. Обухов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.D. Kaprin: coordination and developing the research design;

V.A. Biryukov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.V. Chernichenko, A.V. Koryakin, V.A. Polyakov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

O.B. Karyakin, V.N. Galkin, O.I. Apolikhin, S.A. Ivanov, A.V. Sivkov, B.Ya. Alekseev: developing the research design;

V.N. Oshchepkov, G.N. Grishin: obtaining data for analysis;

D.V. Neledov, O.G. Lepilina: analysis of the obtained data;

A.A. Obukhov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

А.Д. Каприн: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

В.А. Бирюков: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>

О.Б. Карякин: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Б.Я. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

ORCID of authors

A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>

O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

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.

Статья поступила: 17.10.2017. **Принята к публикации:** 15.12.2017.

Article received: 17.10.2017. **Accepted for publication:** 15.12.2017.