

Использование Сафоцида в клинической практике (обзор результатов российских исследований)

А.А. Хрянин¹, О.В. Решетников²

¹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

В систематическом обзоре представлены данные об использовании комплексного препарата Сафоцид в терапии сочетанной или неустановленной патологии урогенитального тракта, а также с целью профилактики до- и послеоперационных осложнений при урогинекологических вмешательствах. В результате анализа 39 статей показано, что эффективность препарата в подавляющем большинстве публикаций оценена как высокая при минимальном количестве побочных эффектов.

Ключевые слова: **Сафоцид, систематический обзор, гинекология, венерология, урология, терапия, профилактика.**

Контактная информация: khryanin@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (2): 83—88.

Application of Safocid in clinical practice (review of the results of studies carried out in Russia)

A.A. Khryanin¹, O.V. Reshetnikov²

¹ Novosibirsk State Medical University
Krasny prospekt, bldg 52, Novosibirsk, 630091, Russia

² Research Institute of therapy and preventive medicine, Siberian Department of the Russian Academy of Medical Sciences
Boris Bogatkov str, 175/1, Novosibirsk, 630089, Russia

This systematic review presents the data on using the Safocid complex drug for the treatment of a combination or unknown pathology of the urogenital tract as well as for the prevention of pre- and post-surgical complications in case of urologic and gynecologic interventions. According to the review of 39 articles, the authors of most of the publications assess the drug efficacy as high while the amount of adverse effects is minimum.

Key words: **Safocid, systematic review, gynecology, venereology, urology, therapy, prevention.**

Corresponding author: khryanin@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 2: 83—88.

В эпоху начала антимикробной терапии антибиотиками при инфекциях, передаваемых половым путем (ИППП), назначались многократно в течение суток, а также в продолжение недель и даже месяцев. Последние десятилетия убедили медицинскую общественность, что большая часть часто встречающихся ИППП, таких как гонорея, сифилис, хламидиоз, трихомониаз и другие могут быть излечены при однократном приеме, не говоря уже о некоторых заболеваниях половой сферы, которые обычно не рассматриваются как ИППП, например при бактериальном вагинозе/кандидозе. До недавнего времени лечение *C. trachomatis* и *M. genitalium* требовало многодозовых режимов, однако однократная доза азитромицина была признана эффективной и приемлемой альтернативой [1—5]. Основным преимуществом однократной терапии является ее удобство, что позволяет обеспечить практически 100% комплаентность. Однако однократные режимы имеют свои недостатки, например токсичность в случае использования метронидазола для однократной терапии трихомониаза или бактериального вагиноза, когда может наблюдаться повышенная частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [6].

В последние два десятилетия в мире доминирует концепция доказательной медицины, которая использует и систематизирует данные многочисленных исследований для их научно-практической интерпретации и, самое главное, их использования в ежедневной работе врача [7]. Наиболее значимыми считаются мета-анализы и систематические обзоры.

С 2008 г. в отечественной научно-медицинской литературе опубликовано несколько десятков исследований, посвященных применению препарата Сафоцид в урогинекологической и дерматовенерологической практике.

Авторами предпринят систематический анализ эффективности применения препарата Сафоцид и его переносимости пациентами при применении в стандартной дозировке в Российской Федерации с целью обобщения имеющихся данных.

В состав набора таблеток Сафоцид входят три препарата для лечения и профилактики различных видов инфекций: азитромицин 1 г (1 таблетка), секнидазол 1 г (2 таблетки), флуконазол 150 мг (1 таблетка).

Азитромицин является представителем подгруппы макролидных антибиотиков класса азалидов, при создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие в отношении хламидийной (*C. trachomatis*) инфекции и инфекции, вызванной *M. genitalium*. Азитромицин хорошо проникает в органы и ткани урогенитального тракта. При пероральном приеме антибиотик очень быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь, не вызывает обычных для антибиотиков побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, транс-

портируется в очаг воспаления полиморфноядерными нейтрофилами. В плазме крови длительно поддерживается его высокая концентрация, а максимальная концентрация достигается через 2—3 ч. после приема. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 сут. после прекращения приема. Способность препарата преимущественно накапливаться в лизосомах играет важную роль в элиминации внутриклеточных микроорганизмов. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%), и коррелирует со степенью воспалительного отека. Азитромицин имеет весьма длительный период полувыведения — 34—68 ч., поэтому эффект продолжается и после окончания антибиотикотерапии. Азитромицин является антибиотиком широкого спектра действия и соответствует международному стандарту лечения различных инфекционных заболеваний, особенно урогенитальной патологии. Преимуществом препарата считают однократность приема, высокую эффективность и короткий курс приема.

Секнидазол относится к синтетическим производным нитроимидазола. Его фармакологическое действие объединяет противомикробный и противопротозойный эффекты. Проникая в клетку и трансформируясь в ней с образованием свободных радикалов, препарат взаимодействует с ДНК, вызывая ее дегенерацию, подавляет синтез нуклеиновых кислот, что обуславливает деградацию клеток простейших.

Преимуществом препарата перед другими производными нитроимидазола считают однократность приема, высокую эффективность, короткий курс приема.

Флуконазол — представитель класса триазольных противогрибковых средств, 80% которого выводится с мочой в неизменном виде. При этом в моче создается концентрация препарата, достаточная для лечения инфекции, вызванной *Candida spp.* Высокая биодоступность (более 90%) при приеме внутрь и длительный период полувыведения (около 30 ч.) делают этот противогрибковый препарат удобным для применения. Для лечения кандидоза флуконазол назначают в дозе 3 мг/кг в сутки (для взрослых 150 мг/сут.).

Таким образом, в систематическом обзоре было важно установить область применения терапии Сафоцидом, выявить категории пациентов, у которых применение препарата приемлемо и вызывает отчетливо позитивный эффект.

Методология

Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) — это национальная информационно-аналитическая система, аккумулирующая более 2 миллионов публикаций российских авторов, а также информацию о цитировании этих публикаций из более 3300 российских журналов.

При использовании базы данных РИНЦ было обнаружено 39 статей с ключевым словом «Сафоцид». Были проанализированы все рефераты публикаций, в значительной части случаев удалось получить полнотекстовые статьи.

Использовали такие критерии оценки, как показателя к применению (нозологический или синдромный подход), пол пациентов, количество обследованных, актуальность и современность диагностических тестов, режим приема препарата, наличие после лечения аномальных лабораторных тестов, клинические побочные эффекты, лабораторная и клиническая эффективность препарата.

Результаты

Опубликованные исследования использования Сафоцида в акушерско-гинекологической, а также дерматовенерологической практике в Российской Федерации были проведены с 2008 до 2013 г.

В некоторых публикациях резюме ограничивалось 1—2 предложениями без конкретных статистических данных, в некоторых резюме отсутствовало. Отмечались дубликаты одного и того же материала в двух разных журналах с немного измененными названиями. В результате представлены данные о 35 статьях.

Количество пациентов в разных исследованиях варьировалось от 20 до 128. Среднее число обследованных и пролеченных пациентов составило $55,8 \pm 5,2$.

Лабораторные исследования включали обследование на сифилис, ВИЧ, клинический анализ крови и мочи, исследование на хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, микроскопию мазков, окрашенных по Граму, отделяемого цервикального канала, уретры, прямой кишки — для женщин; микроскопию мазков, окрашенных по Граму, отделяемого уретры, прямой кишки — для мужчин. В большинстве случаев применяли исследование микрофлоры влагалища, цервикального канала и уретры методом полимеразной цепной реакции, в ряде случаев ПЦР в режиме реального времени, лазерную доплеровскую флоуметрию.

Представлена широкая география городов, где исследователи использовали Сафоцид. Это Астрахань, Барнаул, Волгоград, Казань, Киров, Москва, Новосибирск, Ростов-на-Дону, Самара, Ставрополь, Тюмень, Хабаровск, Челябинск.

Режим приема препарата колебался от однократного до двух-трех приемов с интервалом 5—7 дней и даже 5 раз в неделю.

Вероятно, пятикратная доза (Сафоцид по 4 таблетки ежедневно в течение 5 дней) [8] эффективна в некоторых случаях, однако возможное появление побочных эффектов требует дополнительных исследований.

Эффективность препарата в подавляющем большинстве публикаций оценена как высокая. Показатели излеченности варьировались от 76,0 до 100% в зависимости от возбудителя.

Побочные эффекты описаны редко, лишь в единичных случаях была отмечена головная боль, которая купировалась самостоятельно.

Показатели биохимической гепатограммы и общего анализа крови по завершении терапии оставались в пределах нормы. По результатам общеклинического обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) изменений, характеризующих токсическое действие препарата, не зарегистрировано.

Нельзя не отметить несколько исследований, наиболее интересных по дизайну и показательных с точки зрения доказательной медицины [5, 9—12].

В исследовании, проведенное в Санкт-Петербурге, были включены 80 пациентов в возрасте 18—40 лет, разделенных на две группы. 30 супружеских пар (60 пациентов) были включены в группу 1; при их лечении использовался Сафоцид, применяемый обоими супругами однократно. Группу 2 составили 20 супружеских пар, в которых только женщины однократно принимали Сафоцид, а их половой партнер терапию не получал.

M. hominis обнаружена у 44% обследованных женщин, *M. genitalium* — у 6% и *U. urealyticum* — у 62%. Выраженный клинический эффект выявлен у 87% пациенток (88,9% в группе 1 и 84,2% в группе 2). Элиминация микроорганизмов отмечена у 84,8% пациенток (88,9% в группе 1 и 78,9% в группе 2). 89,1% пациенток (92,6% в группе 1 и 84% в группе 2) сочли препарат удобным в применении.

В ходе исследования у мужчин были выявлены следующие инфекции: *M. genitalium* у 10%, *U. urealyticum* у 27%, *M. hominis* у 30%. После лечения только у одного (3,7%) пациента сохранялось инфицирование *U. urealyticum* в группе, где лечение получали оба половых партнера, инфицированность женщин *G. vaginalis* и *M. hominis* была ниже, чем в группе, где лечение получали только женщины [5].

Изучение эффективности, безопасности и переносимости Сафоцида, применяемого однократно, а также его влияния на клиническое течение и лабораторные показатели при лечении урогенитального трихомониаза и ассоциированных уретрогенных инфекций проведено у 34 мужчин с диагнозом уретрита или уретропростатита в возрасте от 21 года до 52 лет (средний возраст $35,2 \pm 2,1$ года). У всех пациентов отмечалась микст-инфекция, включающая 2—3 патогена. Наиболее частым было сочетание *T. vaginalis* + *C. trachomatis* + *M. genitalium* (35%). Лечение проводили по схеме, рекомендованной фирмой-производителем: однократный прием внутрь одновременно 4 таблеток, входящих в состав блистера Сафоцида, за 1 час до или через 2 часа после еды. Контроль излеченности по трихомониазу осуществляли через 7—10 суток после окончания терапии Сафоцидом,

по хламидийной инфекции и инфекции, вызванной *M. genitalium* и *Ureaplasma spp.* — через 30 суток после окончания антибиотикотерапии. Эффективность лечения с использованием Сафоцида составила при *T. vaginalis* — 94,2%, при *C. trachomatis* — 97,1, при *M. genitalium* — 94,2, при *U. urealyticum* — 97,1, при *C. albicans* — 97,1% [9].

В аналогичном, но более крупном исследовании в Казани приняли участие 110 мужчин с клиникой уретрита. Средний возраст составил $34,1 \pm 1,8$ года. По сравнению с предыдущим исследованием выявляли большее количество патогенов с преобладанием моноинфекций, вызванных *U. urealyticum* (16,4%) и *M. hominis* (14,5%), далее *T. vaginalis* (10,9%), *C. trachomatis* и *G. vaginalis* (по 9,1%). Ассоциации возбудителей ИППП отмечены в 31,8%. Этиотропное лечение проведено Сафоцидом с интервалом 5 дней с учетом пролонгированного действия препарата.

Об эффективности санации уретры судили по содержанию лейкоцитов в мазках из уретры, результатам бактериологических исследований. Если до лечения повышенное содержание лейкоцитов определялось у 39,9% пациентов, то по его окончании — лишь у 0,8%. Комплексная оценка терапевтического эффекта на основе объективных показателей, результатов комплексного обследования специалистом и субъективной оценки своего состояния самим пациентом

проведена сразу после окончания лечения, через 2 недели и 1 месяц после окончания лечения. Через 1 месяц после окончания лечения ни по оценке пациента, ни по оценке врача неудовлетворительных результатов лечения не было.

Элиминации возбудителей удалось достичь в 96,4% наблюдений. После лечения *C. trachomatis* была выявлена в 1 случае и *M. hominis* в 1 случае (оба по 0,9%). *U. urealyticum*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, *C. albicans*, равно как и ассоциации возбудителей ИППП, не были обнаружены [10].

У 100 женщин репродуктивного возраста, страдающих хроническими эндометритами и хроническими циститами, осложненными синдромом тазовой боли, было проведено комплексное обследование и лечение. Лечение включало антибактериальную (Сафоцид), иммуномодулирующую (Лавомакс), местную (мочепузырные и маточные инстилляции, санацию влагалища), рассасывающую терапию (Лонгидаз), фитотерапию и физиолечение. После лечения признаки хронического эндометрита исчезли у 68 больных, признаки хронического цистита — у 72. Положительный эффект от комбинированного лечения был достигнут у 76% пациенток. Доказанная связь хронического эндометрита с рецидивирующим циститом диктует необходимость комплексного лечения — применения комбинированных антибактериальных препаратов для лечения воспалительных процессов

Таблица Основные области применения Сафоцида разделились на несколько категорий

Вмешательства (способы воздействия)	Диагноз (синдром)	Количество исследований
Терапия	Уретрит у мужчин	3
	Уретрит у женщин	1
	Изолированный трихомониаз	1
	Сочетанные ИППП	10
	ВЗОМТ	5
	Хронический тригонит и синдром тазовой боли	1
Профилактика	Несостоявшийся или неразвивающийся аборт	3
	Гистеректомия	1
	Манипуляции с доброкачественными заболеваниями шейки матки	1
	После малых гинекологических операций	2
	До проведения урологических эндоскопических оперативных вмешательств	2
	После проведения биопсии предстательной железы	1
Другое	Терапия половых партнеров	2
	Терапия розацеа	2
Итого		35

гениталий и мочевого пузыря, местных внутриматочных и внутривагинальных инстилляций [11].

В Челябинске проведено открытое, краткосрочное, рандомизированное, клинико-микробиологическое обследование 50 женщин репродуктивного возраста с ВЗОМТ. У 30 пациенток проводили терапию препаратами Сафоцид однократно и гексикон по 1 суппозиторию. Среди женщин, использовавших терапию Сафоцидом, жалобы и признаки цервицита выявлены у одной (3,3%) пациентки. У нее же выявлен рост *E. coli* и *E. durans* (в титре составил 10^3 и 10^4 КОЕ/мл соответственно). У остальных женщин наблюдаемой группы роста условно-патогенной флоры не выявлено. Данный факт можно объяснить тем, что условно-патогенные микроорганизмы более чувствительны к действию антисептиков, и снижение их количества создает благоприятные условия для восстановления лактобациллярной флоры. Результаты проведенного исследования показали увеличение среднего титра лактобактерий до 10^5 КОЕ/мл у пациенток, применявших комплексную терапию, что соответствовало показателям здоровых женщин [12].

Обсуждение

В данном систематическом обзоре представлены результаты применения Сафоцида у разных категорий пациентов, включая лечение и профилактику (таблица). Препарат обладает высокой эффективностью и незначительным побочным действием в редких случаях.

Синдромный подход к ведению больных ИППП основан на выявлении относительно постоянной комбинации симптомов и синдромов и на знании наиболее распространенных возбудителей этих синдромов и их антимикробной восприимчивости. Синдромный подход не только находит применение в развивающихся странах, но также широко используется в промышленно развитых странах. Преимуществами такого метода являются назначение лечения при первом посещении, экономия затрат, избегая дорогостоящих лабораторных тестов, повышение удовлетворенности клиентов и отсутствие необходимости наблюдать за пациентом от начала и до конца лечения. Основным недостатком является вероятная гипердиагностика, когда несколько противомикробных препаратов назначаются пациенту с моноинфекцией, а также есть возможность развития устойчивости к антибиотикам [13].

В результате проведенного систематического обзора оказалось, что терапия Сафоцидом широко используется в разных регионах РФ у пациентов с разнообразными патологическими состояниями в дерматовенерологической, акушерско-гинекологической и урологической практике. Сафоцид применяется не только в терапии клинических случаев, но также

для пред- и постоперационного ведения пациентов. При этом показана высокая этиологическая и клиническая эффективность препарата, минимальное количество побочных эффектов и высокая комплаентность (приверженность лечению).

Заключение

Синдромный (эмпирический) подход к врачебному ведению сочетанной или неустановленной патологии урогенитального тракта в целом ряде случаев является наиболее рациональным.

Основными преимуществами такого метода являются:

1) возможность лечения пациентов в небольших городах и сельских поселениях, где недоступны технологические методы диагностики, особенно молекулярно-биологические;

2) комплаентность — однократный прием значительно повышает приверженность лечению;

3) фармакоэкономика (низкие затраты) — нет необходимости проводить дорогостоящие диагностические исследования;

4) несомненным преимуществом данной схемы является еще и то, что на фоне традиционного приема антибактериальных и антипротозойных препаратов развивается грибковая флора, и компонент этой триады антимикотик флуконазол подавляет кандидозную суперинфекцию;

5) эпидемиологический подход к терапии (во всех сомнительных случаях, когда можно лишь предположить возможность хламидийной инфекции, проводить все профилактические и лечебные мероприятия, как и при установленной диагнозе этой инфекции) с экономической точки зрения более целесообразен, учитывая возможные диагностические ошибки при выявлении хламидий и *M. genitalium* в неспециализированных лабораториях;

6) триада включенных в Сафоцид лекарственных препаратов используется более 20 лет в мировой клинической практике. Эффективность и безопасность азитромицина и флуконазола подтверждены многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями на десятках тысяч человек. Компоненты комбинированного препарата Сафоцид включены в многие ведущие международные и национальные стандарты лечения ИППП (урогенитальный хламидиоз, микоплазмоз (*M. genitalium*), уrogenитальный трихомониаз и кандидоз) у мужчин и женщин;

7) удобство применения препарата для пациента и его эффективность являются чрезвычайно важными для профилактики распространения ИППП среди лиц из групп риска (вступающих в незащищенные половые контакты с непроверенными половыми партнерами). ■

Литература

1. Kubanova A.A., redactor. Dermatovenerologia. Klinicheskie rekomendatsii (Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov). M: DEKS-PRESS, 2010; 428. [Российское общество дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭКС-ПРЕСС. 2010; 428.]
2. Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. M: GEOTAR-Media. 2009; 703—710. [Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 3-е изд., испр. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 703—710.]
3. Kisina V.I. redactor. Treatment Protocol Infektivami, peredavaemyimi polovym putem. Urogenital chlamydial infection. M.; Nyudiamed. 2011; 164—191. [Протокол ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем». «Урогенитальная хламидийная инфекция». Под ред. В.И. Кисиной. М: Ньюдиамед. 2011; 164—191.]
4. Workowski K.A., Berman S.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010; 59 (RR-12): 1—10.
5. Varinova A.N., Raznatovsky K.I. The efficiency and tolerability of single-dose therapy for bacterial vaginosis associated with Mycoplasma infection Obstetrics and Gynecology 2012; 5: 83—87. [Баринова А.Н., Разнатовский К.И. Эффективность и переносимость однокурсовой терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с микоплазменной инфекцией. Акушерство и гинекология, 2012; 5: 83—87.]
6. Kingston M., Carlin E. Treatment of sexually transmitted infections with single-dose therapy: a double-edged sword. Drugs, 2002, Vol. 62, p. 871—878.
7. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Macrolides in the treatment of chlamydial infection in pregnant women (efficacy, safety, economy. Russian Medical Journal. 2008; 16; 1; 311: 23—27. [Хрянин А.А., Решетников О.В. Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, безопасность, экономичность). Русский медицинский журнал. 2008; 16; 1 (311). 23—27.]
8. Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Treatment of patients with refractory urogenital infections Urology 2011; 1: 17—21. [Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Лечение больных рефрактерными урогенитальными инфекциями. Урология, 2011; 1: 17—21.]
9. Leontev I.G., Leontev D.I. Current combination drugs in the treatment of urogenital trichomoniasis and associated urethrogonic infections in males. Clinical Dermatology and Venerology. 2013; 3: 62—66. [Леонтьев И.Г., Леонтьев Д.И. Современные комбинированные препараты при лечении урогенитального трихомониаза и ассоциированных уретрогенных инфекций у мужчин. Клин дерматол и венерол, 2013; 3: 62—66.]
10. Abdrakhmanov R.M., Khalilov B.V., Abdrakhmanov A.R. Clinical, laboratory and uretroscopic evaluation of the effectiveness of safocid in treatment of urethritis associated with sexually transmitted infections by using endoscopic techniques. Urology 2013; 5: 59—63. [Абдрахманов Р.М., Халилов Б.В., Абдрахманов А.Р. Клинико-лабораторно-уретроскопическая оценка эффективности Сафоцида в комплексном лечении уретритов, ассоциированных с инфекциями, передаваемыми половым путем. Урология, 2013; (5): 59—63.]
11. Neimark A.I., Shelkovnikova N.V. Chronic endometritis as a cause of recurrent cystitis complicated by pelvic pain syndrome in reproductive-age women Obstetrics and Gynecology 2011; 4: 100—103. [Неймарк А.И., Шелковникова Н.В. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология, 2011; 100—103.]
12. Letyaeva O.I., Dolgushin I.I. Clinical and microbiological rationale for combination therapy for nongonococcal inflammatory diseases of the urogenital tract in reproductive-aged women Obstetrics and Gynecology 2013; 6: 61—65. [Летяева О.И., Долгушин И.И. Клинико-микробиологическое обоснование комплексной терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта негонококковой этиологии у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология, 2013; (6): 61—65.]
13. Malhotra M., Sharma J.B., Batra S., Arora R., Sharma S. Ciprofloxacin-tinidazole combination, fluconazole-azithromycin-secnidazole-kit and doxycycline-metronidazole combination therapy in syndromic management of pelvic inflammatory diseases: a prospective randomized controlled trial. Indian J Med Sci 2003; 57: 549—55.

об авторах:

А.А. Хрянин — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

О.В. Решетников — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИИТПМ» СО РАМН, Новосибирск

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье