Влияние препарата БЕСТФертил на репродуктивную функцию у мужчин с идиопатическим бесплодием

Д.Г. Кореньков¹, А.Л. Павлов², Э.Д. Казимзаде³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²СПбГБУЗ «Городская Александровская больница»; Россия, 193312 Санкт-Петербург, просп. Солидарности, 4;

³Центр репродукции и планирования семьи «Медика»; Россия, 194017 Санкт-Петербург, просп. Тореза, 72

Контакты: Дмитрий Георгиевич Кореньков dkoren@mail.ru

Цель исследования — оценка влияния комплекса БЕСТФертил на фертильность мужчин с идиопатической патоспермией.

Материалы и методы. В открытом проспективном контролируемом исследовании участвовали 90 мужчин в возрасте от 25 до 45 лет: 60 мужчин с идиопатическим бесплодием, которые принимали препарат БЕСТФертил (по 2 капсулы «Утро» и 2 капсулы «Вечер» в сутки в течение 3 мес), и 30 здоровых мужчин, которые составили контрольную группу. Критерием эффективности терапии служило улучшение основных показателей спермограммы: объема эякулята, концентрации сперматозоидов, доли сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В), доли дегенеративных форм сперматозоидов.

Результаты. Через 3 мес терапии препаратом БЕСТФертил у мужчин с идиопатическим бесплодием наблюдались следующие положительные изменения: объем эякулята увеличился в 1,7 раза по сравнению со значениями до лечения и показателями контрольной группы; концентрация сперматозоидов повысилась в 3 раза по сравнению со значениями до лечения и составила 39 % от показателя контрольной группы; доля сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В) увеличилась в 6 раз по сравнению с исходной и составила 89,8 % от показателя контрольной группы; доля дегенеративных форм сперматозоидов уменьшилась на 32,3 % по сравнению с исходной и оказалась на 2,9 % меньше, чем в контрольной группе.

Заключение. Использование препарата БЕСТФертил в лечении идиопатического мужского бесплодия — перспективный вид терапии, позволяющий улучшить основные показатели спермограммы и способствующий естественному зачатию у супружеских пар.

Ключевые слова: идиопатическое мужское бесплодие, спермограмма, антиоксиданты, препарат БЕСТФертил

Для цитирования: Кореньков Д.Г., Павлов А.Л., Казимзаде Э.Д. Влияние препарата БЕСТФертил на репродуктивную функцию у мужчин с идиопатическим бесплодием. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(4):54–9.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-54-59

The influence of BESTFertil towards male reproductive function in idiopathic fertility

D.G. Korenkov¹, A.L. Pavlov², E.D. Kazimzade³

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

²City Alexandrovskaya Hospital; 4 Solidarnosti Ave., Saint Petersburg 193312, Russia;

³Center of Reproduction and Family Planning «Medica»; 72 Toreza Ave., Saint Petersburg 194017, Russia

The study objective is to evaluate the influence of complex BESTFertil on the fertility in men with idiopathic pathospermia.

Materials and methods. Ninety males (from 25 to 45 years old) took part in the open prospective controlled study: 60 males with idiopathic fertility were given BESTFertil (2 caps “Morning” and 2 caps “Evening” per day for the period of 3 month). Other 30 males belong to controls. The efficacy of therapeutics was evaluated according to spermatogram analysis (volume of ejaculate, sperm concentration, percentage of progressive-motile sperm (grade A + B), and percentage of degenerated forms).

Results. After 3 month of treatment the ejaculate volume increased to 1,7 time, and exceeded controls up. The sperm concentration increased to 33 % (before treatment) and exceeded controls to 39 %. The percentage of progressive-motile sperm (grade A + B) was 6 times more as it was before treatment, and 89,8 % as compare to the controls. The percentage of degenerated forms of spermatozooids decreased to 32,3 % (before treatment) and was 2,9 % less then in the control group.

Conclusions. Administration of BESTFertil in treatment plan of male idiopathic fertility may consider to be a promising type of therapy, which increased the records of spermatogram and promotes conception among the married couples.

Key words: male idiopathic fertility, spermatogram, antioxidants, pharmaceutical product BESTFertil

For citation: Korenkov D.G., Pavlov A.L., Kazimzade E.D. The influence of BESTFertil towards male reproductive function in idiopathic fertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(4):54–9.

Введение

К мужскому бесплодию относят состояния, при которых обнаруживается изменение параметров спермы или эякуляторной функции. Мужская инфертильность в России выявляется в 45 % бесплодных браков, причем от 40 до 70 % случаев приходится на идиопатическое мужское бесплодие [1–3].

Нарушения сперматогенеза развиваются вследствие существенных изменений гомеостаза в целом, а также нарушения биохимических процессов, клеточных структур и биологических мембран. Негативную роль в функционировании сперматозоидов играют продукты свободнорадикального окисления, оксидативного стресса, часто встречающегося у пациентов с бесплодием [4–10].

В последние годы в лечении мужской инфертильности используют комплексы биологически активных веществ, обладающие антиоксидантными свойствами [11–15]. Применение антиоксидантов у пациентов с идиопатическим бесплодием нацелено на улучшение показателей спермограммы, которое обусловлено действием каждого антиоксиданта в отдельности на оксидативный стресс. Однако использования антиоксидантов часто оказывается недостаточно для естественного зачатия у супружеских пар.

К современным многокомпонентным комплексам для улучшения сперматогенеза и повышения мужской фертильности относится комбинированный препарат БЕСТФертил (ООО «Фармакор Продакшн», Россия), который не только обладает антиоксидантными свойствами, но и дополнительно воздействует на различные звенья нарушения сперматогенеза.

Свойства компонентов, входящих в состав БЕСТФертила

L-карнитин — наиболее важный биохимический маркер нормального созревания сперматозоидов, который продуцируется придатком яичка [16, 17]. Установлено, что L-карнитин обладает антиоксидантной активностью благодаря удалению токсичного внутриклеточного ацетилкофермента А и стабилизации клеточной мембраны сперматозоидов. Ее целостность нарушается под действием активных форм кислорода, гиперпродукция которых считается важным патогенетическим фактором патоспермии у мужчин [18, 19].

L-аргинин — непосредственный предшественник оксида азота (NO), который улучшает подвижность и морфологию сперматозоидов.

Коэнзим Q₁₀ играет ключевую роль в энергетическом обмене, улучшает морфологию и подвижность сперматозоидов.

Фолиевая кислота (фолаты) принимает участие в синтезе ДНК, препятствует ее фрагментации.

Глутатион улучшает подвижность сперматозоидов, препятствует фрагментации ДНК.

Селен (в составе селенометионина) — микроэлемент, способный уменьшать выраженность оксидативного стресса, при котором происходит аномальное накопление молекул, содержащих кислород в невосстановленной форме, — активных форм кислорода (reactive oxygen species) в сперме. Также селен необходим для созревания сперматозоидов и нормального развития яичек. При дефиците селена процесс сперматогенеза нарушается из-за атрофии сперматогенного эпителия. Патологические изменения, по-видимому, локализуются преимущественно в средней части и головке сперматозоида. Показано, что дополнительный прием данного микроэлемента в природной органической форме селенометионина способствует увеличению подвижности сперматозоидов и снижению степени их повреждения свободными радикалами.

Витамин С (аскорбиновая кислота) — антиоксидант, который участвует в ингибировании перекисного окисления липидов, запуская 2 различных механизма: во-первых, восстанавливает окисленную форму витамина Е и таким образом поддерживает необходимую концентрацию этого антиоксиданта непосредственно в мембранах клеток, а во-вторых, будучи водорастворимым витамином и сильным восстановителем, взаимодействует с водорастворимыми активными формами кислорода и инактивирует их.

Экстракт женьшеня (содержащий гинсенозиды) — природный адаптоген, антиаггегант, который увеличивает количество сперматозоидов и их подвижность.

Докозагексаеновая кислота улучшает состав мембран, препятствует фрагментации ДНК, увеличивает подвижность и выживаемость сперматозоидов.

Витамин Е (α-токоферол) — жирорастворимый витамин, улучшающий репродуктивную функцию у мужчин благодаря стимуляции выработки семенной жидкости и восстановлению активности сперматозоидов. Токоферол получил свое название от греческих слов *tokos* («роды, потомство») и *phero* («несу») и в переводе означает «дарящий потомство». Витамин Е — универсальный протектор клеточных мембран от окислительного повреждения, способный инактивировать свободные радикалы непосредственно в гидрофобном слое мембран и таким образом предотвращать развитие перекисного окисления. Различают 8 типов токоферола, из которых α-токоферол наиболее активный. Он улучшает гормональный баланс у мужчин, так как способствует увеличению секреции тестостерона.

Цинк (лактат цинка) — важный микроэлемент, который необходим для нормального функционирования мужской репродуктивной системы. Его дефицит приводит к снижению уровня тестостерона и, соответственно, патозооспермии. Цинк входит в состав супероксиддисмутазы, одного из ключевых антиоксидантных ферментов. Концентрация цинка в мужской половой системе значительно превышает таковую в других

органах и тканях. Цинк преимущественно секретируется в предстательной железе, в большом количестве содержится в созревающих сперматозоидах, поскольку его количество коррелирует с уровнем потребления кислорода и стабильностью ядерного хроматина [20].

Цель исследования — оценить влияние комплекса БЕСТФертил на фертильность мужчин с идиопатической патоспермией.

Материалы и методы

Исследование проводилось в центре репродукции и планирования семьи «Медика» (Санкт-Петербург). В открытом проспективном контролируемом исследовании приняли участие 90 мужчин в возрасте от 25 до 45 лет, из которых 60 мужчин с идиопатическим бесплодием составили основную группу, 30 здоровых мужчин — контрольную группу.

Критерии включения в основную группу:

- отсутствие беременности в браке при половой жизни без контрацепции в течение 12 мес и более;
- идиопатическая форма бесплодия (олигоастенотератозооспермия);
- отсутствие инфекций репродуктивного тракта (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*), выявленных методом полимеразной цепной реакции;
- отсутствие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса в дополнительных половых железах;
- отсутствие аутоиммунных реакций против сперматозоидов, сопровождающихся выработкой антиспермальных антител;
- концентрация сперматозоидов ≥ 10 млн/мл;
- отсутствие эякуляторных нарушений;
- отсутствие травм половых органов;
- отсутствие выраженной соматической патологии;
- способность пациента понять суть клинического исследования и дать письменное согласие на участие в нем.

Критерии исключения из исследования:

- обтурационная (кроме варикоцеле) или иммунологическая форма бесплодия;
- бесплодие супруги (непроходимость маточных труб, нарушения овуляции, распространенный эндометриоз и др.);
- возраст моложе 20 или старше 45 лет;
- индивидуальная непереносимость компонентов препарата БЕСТФертил;
- азооспермия секреторного и обструктивного типов;
- наличие урогенитальной инфекции;
- наличие психического заболевания, не позволяющего оценить эффективность лечения; алкоголизм, наркомания в анамнезе;
- соматические заболевания в стадии обострения;

- участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 3 мес;
- хронические заболевания печени;
- почечная недостаточность.

Пациенты основной группы принимали препарат БЕСТФертил по рекомендованной схеме: 2 капсулы «Утро» в 1-й половине дня и 2 капсулы «Вечер» во 2-й половине дня во время приема пищи. Продолжительность курса терапии, обусловленная длительностью созревания сперматозоидов (74 дня), составила 3 мес.

В качестве основного метода оценки фертильности использовали анализ показателей спермограммы. Критерием эффективности терапии БЕСТФертилом служило улучшение основных показателей спермограммы: объема эякулята, концентрации сперматозоидов, доли сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В), морфологии сперматозоидов (по строгим критериям Крюгера), доли дегенеративных форм сперматозоидов. Исследование спермы проводили по стандартной методике до лечения, через 1 мес и через 3 мес от начала приема препарата БЕСТФертил. Результаты сравнивали с референсными значениями, отраженными в стандартах Всемирной организации здравоохранения [21].

Статистическую значимость различий между средними значениями определяли по критерию Стьюдента. Различия считались малодостоверными при $p < 0,05$, достоверными при $p < 0,01$ и высокодостоверными при $p < 0,001$.

Результаты

Полученные данные свидетельствуют о существенных статистически значимых изменениях основных показателей спермограммы у пациентов, принимавших БЕСТФертил. Объем эякулята у пациентов контрольной ($2,8 \pm 0,6$ мл) и основной групп до лечения ($2,7 \pm 0,5$ мл) был практически одинаков, а через 1 мес терапии он увеличился у пациентов основной группы, но незначительно и малодостоверно: с $2,7 \pm 0,5$ до $3,5 \pm 0,4$ мл ($p < 0,05$). Однако через 3 мес приема препарата БЕСТФертил объем эякулята высокодостоверно увеличился до $4,8 \pm 0,2$ мл ($p < 0,001$), что в 1,7 раза превышает показатель основной группы до лечения и показатель контрольной группы (см. табл.).

Концентрация сперматозоидов у пациентов основной группы до лечения была значительно и высокодостоверно ($p < 0,001$) снижена (до $10,4 \pm 3,0$ млн/мл) и составляла только 13 % от значений контрольной группы ($80,5 \pm 10,3$ млн/мл). Через 1 мес приема препарата БЕСТФертил концентрация сперматозоидов увеличилась, но мало-значительно и малодостоверно ($p < 0,01$) — до $15,2 \pm 1,8$ млн/мл. Через 3 мес приема препарата БЕСТФертил концентрация сперматозоидов у пациентов основной группы высокодостоверно ($p < 0,001$) увеличилась более чем в 3 раза — до $31,5 \pm 2,8$ млн/мл (см. табл.).

Изменения основных показателей спермограммы у больных с бесплодием на фоне применения препарата БЕСТФертил
Dynamics of the main spermatogram analysis in patients with infertility during treatment with the BESTFertil

Показатель Parameter	Контрольная группа (n = 30) Control group (n = 30)	Основная группа (n = 60) Treated group (n = 60)		
		до лечения before treatment	через 1 мес 1 month after the start of therapy	через 3 мес 3 months after the start of therapy
Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	2,8 ± 0,6	2,7 ± 0,6	3,5 ± 0,4*	4,8 ± 0,2***
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mil/ml	80,5 ± 10,5	10,4 ± 3,0***	15,2 ± 0,8*	31,5 ± 2,8***
Доля сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В), % Percentage of progressive-motile sperm (grade A + B), %	78,3 ± 5,2	11,5 ± 2,0***	18,42 ± 1,6*	70,3 ± 1,6***
Доля дегенеративных форм сперматозоидов, % Percentage of degenerated forms, %	28,6 ± 2,2	58 ± 2,4***	39,2 ± 2,7**	25,7 ± 2,0***

Примечание. Значения до лечения у пациентов основной группы сравнивали с показателями контрольной группы, значения через 1 и 3 мес — с показателями до лечения. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$.

Note. Level before treatment in patients of the treated group were compared with those of the control group, levels after 1 and 3 months — with those before treatment. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$.

Доля сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В) до лечения у пациентов основной группы была значительно и высокодостоверно ($p < 0,001$) снижена ($11,5 \pm 2,0$ %) и составляла 14,7 % от значений контрольной группы ($78,3 \pm 5,2$ %). Через 1 мес приема препарата БЕСТФертил доля подвижных сперматозоидов увеличилась по сравнению с исходными показателями, но незначительно и малодостоверно ($p < 0,01$) — до $18,4 \pm 1,6$ %. Через 3 мес приема препарата БЕСТФертил доля подвижных сперматозоидов у пациентов основной группы ($70,3 \pm 1,6$ %) увеличилась в 6 раз по сравнению с исходной и составила 89,8 % от показателей контрольной группы (см. табл.).

Доля дегенеративных форм сперматозоидов у пациентов основной группы до лечения ($58,0 \pm 2,4$ %) была в 2 раза больше, чем в контрольной группе ($28,6 \pm 2,2$ %) ($p < 0,001$). Через 1 мес лечения препаратом БЕСТФертил доля дегенеративных форм достоверно уменьшилась на 18,8 % по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,01$). Через 3 мес приема препарата БЕСТФертил доля дегенеративных форм сперматозоидов у пациентов основной группы уменьшилась

на 32,3 % по сравнению с показателями до лечения и составила $25,7 \pm 2,0$ % ($p < 0,001$). Доля дегенеративных форм сперматозоидов у пациентов основной группы при этом была даже меньше (на 2,9 %), чем в контрольной группе (см. табл.).

Ни одного случая непереносимости препарата БЕСТФертил зафиксировано не было. Супруга одного из пациентов основной группы забеременела через 11 нед после начала терапии препаратом БЕСТФертил. Для оценки отдаленных результатов лечения следует продолжить наблюдение за пациентами.

Заключение

Использование препарата БЕСТФертил в лечении идиопатического мужского бесплодия — перспективный вид терапии, позволяющий улучшить основные показатели спермограммы и способствующий естественному зачатию у супружеских пар. На основании полученных данных можно сделать вывод, что БЕСТФертил эффективен для улучшения репродуктивной функции у мужчин при идиопатическом бесплодии, при этом принимать препарат необходимо не менее 3 мес.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stone B.A., Alex A., Werlin L.B., Marrs R.P. Age thresholds for changes in semen parameters in men. Fertil Steril 2013;100(4):952–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.046. PMID: 23809502.
- Irvine D.S. Epidemiology and aetiology of male infertility. Hum Reprod 1998;13(Suppl 1):33–44. PMID: 9663768.
- Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М.: Эксмо, 2008. [Sukhikh G.T., Bozhedomov V.A. Male infertility. Moscow: Eksmo, 2008. (In Russ.).]
- Рутинский А.И. Особенности диагностики идиопатического мужского бесплодия (обзор литературы). Медико-социальные проблемы семьи 2013;18(1):116–21. [Rutinsky A.I. Diagnostic features of idiopathic male infertility (literature review). Mediko-

- sotsialnie problemy semyi = Medical and Social Problems of Family 2013;18(1):116–21. (In Russ.).
5. Sabanegh E.J., Agarwal A. Male infertility. In: Campbell-Walsh urology. 10th edn. Eds.: M.F. Campbell, P.C. Walsh, A.J. Wein. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. Pp. 616–647.
 6. Jung J.H., Seo J.T. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: Promise or panacea? Clin Exp Reprod Med 2014;41(3):108–14. DOI: 10.5653/serm.2014.41.3.108. PMID: 25309854.
 7. Imamovic Kumalic S., Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. Biomed Res Int 2014;2014:426951. DOI: 10.1155/2014/426951. PMID: 24800224.
 8. Божедомов В.А., Николаева М.А., Теодорович О.В. Нормализация акросомальной реакции сперматозоидов в результате комплексной терапии карнитином, фруктозой и лимонной кислотой. Проблемы репродукции 2005;(4):84–9. [Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Teodorovich O.V. Normalization of sperm acrosome reaction as a result of combination therapy with carnitine, fructose, and citric acid. Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction 2005;(4):84–7. (In Russ.).]
 9. Lenzi A., Lombardo F., Sgrò P. et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. Fertil Steril 2003;79(2):292–300. PMID: 12568837.
 10. Sigman M., Glass S., Compagnone J., Pryor J.L. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2006;85(5):1409–14. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.055. PMID: 16600222.
 11. Навиочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака. Урология 2015;(3):71–4. [Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Antioxidant therapy for infertile couples. Urologiya = Urology 2015;(3):71–4. (In Russ.).]
 12. Сухих Г.Т., Попова А.Ю., Овчинников Р.И., Ушакова И.В. Влияние комплекса Сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патоспермией. Проблемы репродукции 2016;22(4):106–10. [Sukhikh G.T., Popova A.Yu. Ovchinnikov R.I., Ushakova I.V. The influence of Speroton on functional characteristics of sperm in men with idiopathic patozoospermia. Problemy Reprodukcii = Problems of Reproduction 2016;22(4):106–10. (In Russ.).] DOI: 10.17116/repro2016224106-110.
 13. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Practical andrology. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2009. (In Russ.).]
 14. Гамидов С., Авакян А. Идиопатическое бесплодие у мужчин: эпидемиология, этиология, патогенез, лечение. Врач 2013;(7):2–4. [Gamidov S., Avakyan A. Idiopathic male infertility: Epidemiology, etiology, pathogenesis, treatment. Vrach = The Doctor 2013;(7):2–4. (In Russ.).]
 15. Marnett L.J., Riggins J.N., West J.D. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. J Clin Invest 2003;111(5):583–93. DOI: 10.1172/JCI18022. PMID: 12618510.
 16. Jeulin C., Lewin L.M. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. Hum Reprod Update 1996;2(2):87–102. PMID: 9079406.
 17. Vicari E., Calogero A.E. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatic-vesiculo-epididymis. Hum Reprod 2001;16(11):2338–42. PMID: 11679516.
 18. Loumbakis P., Anezinis P., Evangelou A. et al. Effect of L-carnitine in patients with asthenospermia. Eur Urol 1996;30(2):255.
 19. Balercia G., Regoli F., Armeni T. et al. Placebo-controlled double blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. Fertil Steril 2005;84(3): 662–71. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.064. PMID: 16169400.
 20. Kruczynski D., Passia D., Haider S.G., Glassmeyer M. Zinc transport through residual bodies in the rat testis; a histochemical study. Andrologia 1985;17:98–103. PMID: 3994006.
 21. WHO laboratory manual for the examination of human sperm and semen-cervical mucus interaction. 4th edn. Cambridge: Press Syndicate of the University of Cambridge, 1999.

Вклад авторов

Д.Г. Кореньков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.Л. Павлов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Э.Д. Казимзаде: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

D.G. Korenkov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.L. Pavlov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
E.D. Kazimzade: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Г. Кореньков / D.G. Korenkov: <https://orcid.org/0000-0001-6215-8098>
А.Л. Павлов / A.L. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-9838-4174>

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: 08.09.2018. **Принята к публикации:** 18.10.2018.

Article received: 08.09.2018. **Accepted for publication:** 18.10.2018.