



Наш опыт комбинированного лечения идиопатического мужского бесплодия с применением низкоинтенсивной лазерной терапии и комплексных пептидов предстательной железы

© Мария К. Потапова, Сергей Ю. Боровец, Сальман Х. Аль-Шукри

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова [Санкт-Петербург, Россия]

Аннотация

Введение. Большой интерес представляет изучение эффективных и безопасных комбинированных методов консервативного лечения идиопатического мужского бесплодия.

Цель исследования. Оценка эффективности комбинированного использования низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ) в инфракрасном (ИК) спектре и биорегулирующей терапии комплексными пептидами предстательной железы на параметры эякулята и фрагментацию ДНК сперматозоидов (ФДНКС) у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования и лечения 97 мужчин с идиопатическим бесплодием. До начала лечения все пациенты путём рандомизации были разделены на три группы. Пациентам 1-й группы ($n = 34$) проводили курс НИЛТ в ИК спектре, состоящий из 10 процедур через день. Пациентам 2-й группы ($n = 31$) назначали комплексные пептиды предстательной железы Простатилена® АЦ в свечах (30 + 180 мг) ректально ежедневно, на ночь, в течение 10 дней, с повтором курса лечения через 5 дней. Пациентам 3-й группы ($n = 32$) проводили комбинированное лечение: сеансы НИЛТ в ИК спектре (10 процедур через день) и курс Простатилена® АЦ в свечах (30 + 180 мг) ректально ежедневно, на ночь, в течение 10 дней, с повтором курса лечения пептидами по той же схеме через 5 дней. Контрольное обследование пациентов во всех группах проводили через два месяца после окончания лечения.

Результаты. В результате лечения больных 1-й, 2-й и 3-й групп наблюдали достоверное улучшение основных показателей спермограммы, снижение степени патологической ФДНКС, повышение концентрации общего и свободного тестостерона в плазме крови ($p < 0,05$). Проведённый сравнительный статистический анализ результатов в трёх группах больных показал, что комбинированное лечение пациентов 3-й группы, которым назначали курс НИЛТ в сочетании с комплексными пептидами предстательной железы Простатилена® АЦ, оказалось достоверно эффективнее в отношении улучшения концентрации ($p < 0,01$) и прогрессивной подвижности сперматозоидов ($p < 0,01$), а также снижения степени патологической ФДНКС ($p < 0,05$), чем в 1-й и 2-й группах больных.

Заключение. Комбинированная терапия пептидами простаты и НИЛТ в ИК спектре способствует улучшению основных показателей спермограммы и снижению степени патологической ФДНКС у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Ключевые слова: идиопатическое мужское бесплодие; низкоинтенсивная лазерная терапия; комплексные пептиды предстательной железы

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Протокол № 156 от 26 ноября 2018 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** М.К. Потапова — обзор литературы, разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, анализ данных, статистическая обработка результатов, написание текста рукописи; С.Ю. Боровец — концепция исследования, научное руководство, научное редактирование; С.Х. Аль-Шукри — критический обзор, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей Юрьевич Боровец; sborovets@mail.ru

Поступила в редакцию: 05.02.2023. **Принята к публикации:** 11.04.2023. **Опубликована:** 26.06.2023.

Для цитирования: Потапова М.К., Боровец С.Ю., Аль-Шукри С.Х. Наш опыт комбинированного лечения идиопатического мужского бесплодия с применением низкоинтенсивной лазерной терапии и комплексных пептидов предстательной железы. *Вестник урологии*. 2023;11(2):99-109. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-99-109.

Combined treatment of idiopathic male infertility using low-intensity laser therapy and complex prostate peptides: single-centre experience

© Maria K. Potapova, Sergey Yu. Borovets, Salman Kh. Al-Shukri

Pavlov First St. Petersburg State Medical University [St. Petersburg, Russian Federation]

Abstract

Introduction. The study of effective and safe combined methods of conservative treatment of idiopathic male infertility is of great interest.

Objective. To evaluate the effectiveness of the combined use of low-level laser therapy (LLLT) in the infrared (IR) spectrum and bioregulatory therapy with complex prostate peptides on the semen parameters and sperm DNA fragmentation (SDNAF) in men with idiopathic infertility.

Materials & methods. The study is based on the results of examination and treatment of 97 men with idiopathic infertility. Prior to the start of treatment, all patients were divided into three groups by randomization. Patients in group 1 (n = 34) underwent a course of LLLT in the IR spectrum consisting of 10 procedures q.o.d. Patients in group 2 (n = 31) were prescribed complex prostate peptides Supp. Prostatilen® AC (30 + 180 mg) PR q.h.s. FXD, with a repeat of the course of treatment after 5 days. Patients in group 3 (n = 32) underwent combined treatment: LLLT sessions in the IR spectrum (10 procedures q.o.d.) and a course of Supp. Prostatilen® AC (30 + 180 mg) PR q.h.s. FXD, with a repeat of the course of treatment with peptides according to the same scheme after 5 days. Control examination of patients in all groups was carried out two months after the end of treatment.

Results. As a result of treatment of patients in groups 1, 2, and 3, a significant improvement in the main semen parameters, a decrease in the grade of pathological SDNAF, an increase in serum total and free testosterone concentration ($p < 0.05$) were observed. A comparative statistical analysis of the results obtained in three groups of patients showed that the combined treatment of patients of group 3, who were prescribed a course of LLLT in combination with complex prostate peptides Supp. Prostatilen® AC, was significantly more effective in improving concentration ($p < 0.01$) and progressive sperm motility ($p < 0.01$), as well as a decrease in the grade of pathological SDNAF ($p < 0.05$), than in groups 1 and 2.

Conclusion. Combined therapy that includes complex prostate peptides and LLLT in the IR spectrum improves the main semen parameters and reduces the grade of pathological SDNAF in men with idiopathic infertility.

Keywords: male infertility; idiopathic; low-level laser therapy; complex prostate peptides

Financing. The study was not funded. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Pavlov First St. Petersburg State Medical University (Protocol No. 156 dated November 26, 2018). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** M.K. Potapova — study design development, literature review, clinical data acquisition, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript; S.Yu. Borovets — research concept, supervision, scientific editing; S.Kh. Al-Shukri — critical review, scientific editing.

✉ **Corresponding author:** Sergey Yu. Borovets; sborovets@mail.ru

Received: 02/05/2023. **Accepted:** 04/11/2023. **Published:** 06/26/2023.

For citation: Potapova M.K., Borovets S.Yu., Al-Shukri S.Kh. Combined treatment of idiopathic male infertility using low-intensity laser therapy and complex prostate peptides: single-centre experience. *Urology Herald*. 2023;11(2):99-109. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-99-109.

Введение

В настоящее время бесплодием страдает около 15% семейных пар во всем мире, или каждая шестая пара репродуктивного возраста [1]. В России количество бесплодных браков составляет от 17 до 24% в разных регионах, что, по данным ВОЗ, является критическим уровнем в аспекте демографии [2, 3]. При этом на долю мужского фактора infertility приходится около 50%, из которых 40 – 50% случаев являются идиопатическими [1].

Вследствие недостаточной результативности консервативной терапии идиопатического мужского бесплодия во многих случаях прибегают к использованию процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако, по данным литературы, результативность программ ВРТ недостаточно высока. В результате применения процедур ВРТ беременность наступает в 32 – 45% случаев. При оценке демографического потенциала протоколов ВРТ определено, что их вклад в общее число

рождений составляет лишь 2% [4]. В связи с этим большой интерес представляет разработка и изучение новых эффективных и безопасных методов консервативного лечения мужского бесплодия, включая методы эфферентного воздействия.

К современным перспективным методам консервативного лечения идиопатического мужского бесплодия относят низкоинтенсивную лазерную терапию (НИЛТ), а также пептидную биорегулирующую терапию препаратами, полученными из тканей предстательной железы [5, 6].

Для биостимуляции процессов сперматогенеза с помощью НИЛТ используют лазеры малой мощности, применяемые в красном и ближнем ИК спектрах с длиной волны лазерного излучения 600 – 1100 нм. При этом оптимальная энергетическая плотность лазерного излучения для безопасного и эффективного индуцирования положительных биологических эффектов находится в диапазоне от 1 до 5 Дж/см² [7].

Ранее проведенные исследования отечественных и зарубежных авторов демонстрируют, что механизмы действия НИЛТ весьма многообразны. Под воздействием НИЛТ на органы мошонки происходит поглощение энергии фотона внутриклеточными компонентами, что запускает каскад ответных реакций, приводящих к улучшению микроциркуляции в тканях яичка, активации клеток Leydig и Sertoli, что приводит к увеличению выработки собственного тестостерона и повышению его общей свободной фракции в плазме крови, что способствует стимуляции сперматогенеза [5, 8, 9].

Кроме того, НИЛТ оказывает влияние на экспрессию генов, регулирующих клеточную пролиферацию, а возникающий синтез нуклеиновых кислот и белков приводит к активации клеточного цикла [10]. Фотостимуляция цитохром с-оксидазы митохондрий сперматозоидов стимулирует синтез АТФ [11]. Эти механизмы обеспечивают достоверное улучшение основных параметров спермограммы [12 – 14].

Биорегуляторные пептиды, полученные из тканей предстательной железы, в настоящее время широко применяют в клинической практике. Доказано, что они оказывают значимое системное действие на важнейшие физиологические процессы на молекулярном и клеточном уровнях [6,

15]. Известно, что пептидные препараты из тканей предстательной железы обладают широким спектром биологического действия, являются органотропными, обладают иммуномодулирующим влиянием (воздействуют на Т-лимфоциты, стимулируют активность аденилатциклазы, осуществляют регуляцию лимфопоэза), изменяют функциональную активность генома на различных стадиях клеточного цикла, контролируют экспрессию генов и синтез белка [15, 16].

Эффективность пептидных лекарственных препаратов, полученных из тканей предстательной железы, обусловлена следующими факторами: 1) способностью улучшать микроциркуляцию за счёт антиагрегантного, антикоагулянтного, фибринолитического и тромборезистентного действия; 2) иммуномодулирующим действием вследствие стимуляции синтеза антител к гистамину и серотонину, снижения числа циркулирующих иммунных комплексов в плазме крови и активации фагоцитарной активности; 3) противоотёчным действием за счёт снижения чувствительности тканей простаты к медиаторам воспаления; 4) прямым миотропным действием на гладкомышечные клетки, приводящим к увеличению базального тонуса и сократительной активности, амплитуды фазических сокращений гладких мышц в органах и тканях малого таза [15].

Результаты современных экспериментальных и клинических исследований доказывают, что лечение биорегуляторными пептидами предстательной железы является патогенетическим, способствующим устранению патозооспермии у больных хроническим простатитом [17, 18].

Для повышения эффективности лечения больных с нарушениями репродуктивной функции на основе ранее зарегистрированного препарата «Простатилен®» (суппозитории ректальные, 30 мг), была разработана новая форма препарата «Простатилен® АЦ» (суппозитории ректальные), в состав которого помимо регуляторных пептидов предстательной железы была добавлена композиция субстанции L-аргинина (100 мг) и цинка (23 мг) в виде хелатного соединения цинка аргинил глицината (180 мг) [17]. Доклиническое исследование эффективности хелатного комплекса цинка аргинил-глицината дигидрохлорид в мо-

дели патозооспермии, вызванной введением этопозида, выявило фармакологическую активность тестируемого соединения при олигозооспермии, астенозооспермии и тератозооспермии [19]. Эффективность Простатилена® АЦ при лечении мужского бесплодия у больных хроническим простатитом была подтверждена достаточно большим числом научных исследований [17, 18, 20].

Таким образом, учитывая полученные ранее данные о результативности изолированного применения НИЛТ и пептидов предстательной железы в преодолении мужского фактора бесплодия, особый интерес представляет анализ эффективности их комбинированного применения.

Целью исследования явилась оценка эффективности комбинированного использования НИЛТ в ИК спектре и биорегулирующей терапии пептидами предстательной железы (Простатиленом® АЦ) на параметры эякулята и фрагментацию ДНК сперматозоидов (ФДНКС) у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования и лечения 97 мужчин с идиопатическим бесплодием. Критериями включения в исследование были бесплодие в семейной паре, ненаступление беременности на фоне проведенной консервативной терапии супругу в течение года и более, возраст мужчин от 18 до 45 лет, нарушения параметров спермограммы (олиго- и/или терато-, и/или астенозооспермия) и/или повышение ФДНКС более 15%. Критериями невключения были экскреторное бесплодие, азооспермия, криптозооспермия, аутоиммунное бесплодие, гемоспермия, гипо- и гипергонадотропный гипогонадизм, варикоцеле, воспалительные болезни уретры и мужских половых органов в фазе активного воспаления (уретрит, простатит, орхит, эпидидимит), гидроцеле, новообразования органов мошонки и предстательной железы, гиперпролактинемия, тяжёлая сопутствующая патология (сахарный диабет, гипо- и гиперпаратиреоз и др.) и системные заболевания, а также женский фактор infertility.

Обследование пациентов до лечения включало сбор анамнеза, объективный

осмотр, спермограмму (ВОЗ 5-е издание, 2010 год), MAR-тест, определение степени ФДНКС (методом SCSA — Sperm Chromatin Structure Assay), посев эякулята и PCR-Real Time («Андрофлор»), оценку гормонального статуса — определение в плазме крови концентрации фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), общей и свободной фракций тестостерона, пролактина, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Для исключения вероятности новообразований органов мошонки и предстательной железы всем больным до начала лечения определяли уровень онкомаркеров в плазме крови (α -фетопротеин, β -хорионический гонадотропин человека, лактатдегидрогеназа, простатоспецифический антиген). Нормативным значением MAR-теста считали $\leq 10\%$, ФДНКС $\leq 15\%$. Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование органов мошонки в режиме цветового доплеровского картирования.

До начала лечения все пациенты путём рандомизации были разделены на три группы. Пациентам 1-й группы ($n = 34$) проводили курс НИЛТ в ИК спектре, состоящий из 10 процедур через день. Пациентам 2-й группы ($n = 31$) назначали комплексные пептиды предстательной железы Простатилена® АЦ в свечах (30 + 180 мг) ректально ежедневно, на ночь в течение 10 дней с повтором курса лечения через 5 дней. Пациентам 3-й группы ($n = 32$) проводили комбинированное лечение: сеансы НИЛТ в ИК спектре (10 процедур через день) и курс Простатилена® АЦ в свечах (30 + 180 мг) ректально ежедневно на ночь в течение 10 дней, с повтором курса лечения пептидами по той же схеме через 5 дней.

НИЛТ проводили с использованием отечественного лазерного аппарата Рубин-Ц (ООО «Медлаз-Нева», Санкт-Петербург, РФ) воздействовали на 6 точек каждого яичка, по 1,5 мин на каждую (рис. 1). Основными параметрами применяемого нами лазерного излучения являлись: длина волны — 870 нм, непрерывный режим, установленная выходная мощность — 2,6 мВт, энергетическая плотность — 1,1 Дж/см².

Контрольное обследование пациентов во всех группах проводили через два месяца после окончания лечения. Оно включало спермограмму, определение ФДНКС, MAR-тест, оценку гормонального статуса.

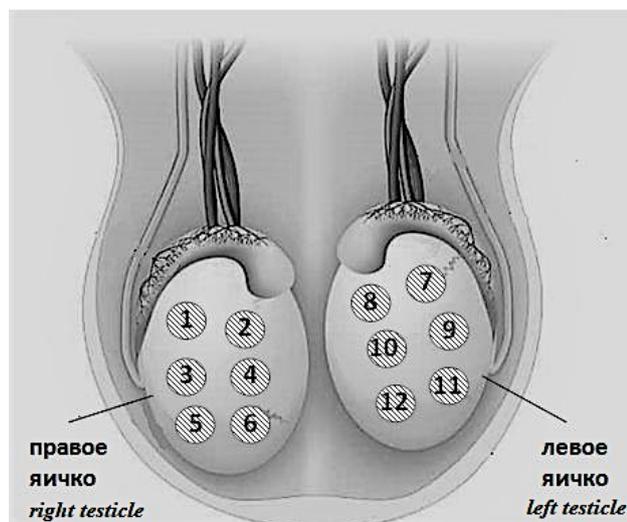


Рисунок 1. Схематическое изображение зон воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на ткани правого и левого яичек
Figure 1. Schematic of low-intensity laser irradiation areas on right and left testicular tissue

Статистический анализ. Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием IBM® SPSS Statistics 20.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Так как выборочные распределения были согласованы с нормальным (согласно тесту Колмогорова-Смирнова), то использовали методы параметрической статистики. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) \pm стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$. При сравнении связанных выборок для оценки результатов до и после лечения в каждой группе применяли парный Т-критерий Student. Для определения различий эффективности между двумя разными группами пациентов использовали параметрический Т-критерий Student. Принятый уровень значимости $p < 0,05$ при $\alpha = 0,05$.

Результаты

До лечения пациенты 1-й, 2-й и 3-й групп достоверно не различались по возрасту, давности заболевания, основным параметрам спермограммы, концентрации пролактина, половых и гонадотропных гормонов в плазме крови ($p > 0,05$). Средний возраст больных 1-й, 2-й и 3-й групп составил $34,0 \pm 5,3$; $33,6 \pm 5,0$ и $34,2 \pm 4,9$ года, соответственно. Давность заболевания мужчин 1-й, 2-й и 3-й групп, в среднем, составила $25,5 \pm 16,5$; $26,3 \pm 17,1$, $25,9 \pm 16,8$ месяцев, соответственно.

Результатом лечения пациентов 1-й группы, получавших курс НИЛТ в ИК спектре, и 2-й группы, получавших комплексные пептиды предстательной железы, явилось повышение следующих основных параметров сперматозоидов: концентрации (в среднем с $50,9 \pm 36,1$ млн/мл до $53,2 \pm 31,0$ млн/мл ($p = 0,52$) и с $47,1 \pm 39,8$ млн/мл до $52,1 \pm 34,2$ млн/мл ($p = 0,04$) соответственно), доле [%] прогрессивной подвижности сперматозоидов (в среднем с $28,6 \pm 13,5\%$ до $33,3 \pm 13,6\%$ ($p = 0,011$) и с $31,8 \pm 14,6\%$ до $36,4 \pm 13,8\%$ ($p < 0,01$) соответственно), доле [%] морфологически нормальных форм сперматозоидов (в среднем с $2,9 \pm 1,8\%$ до $3,5 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$) и с $3,1 \pm 1,5\%$ до $3,9 \pm 1,4\%$ ($p < 0,01$) соответственно). Также у пациентов 1-й и 2-й групп мы наблюдали достоверное снижение степени патологической ФДНКС: в среднем с $20,0 \pm 4,0\%$ до $8,3 \pm 4,2\%$ ($p < 0,001$) и с $21,2 \pm 5,3\%$ до $9,8 \pm 4,9\%$ соответственно ($p < 0,001$).

У пациентов 3-й группы в результате проведенного комбинированного лечения НИЛТ и комплексными пептидами предстательной железы наблюдали повышение концентрации сперматозоидов (в среднем, с $49,8 \pm 35,2$ млн/мл до $56,4 \pm 29,7$ млн/мл ($p = 0,016$)), доле [%] прогрессивной подвижности сперматозоидов (в среднем с $29,2 \pm 12,7\%$ до $37,1 \pm 11,6\%$ ($p < 0,01$)), доле [%] морфологически нормальных форм сперматозоидов (в среднем, с $2,8 \pm 1,7\%$ до $3,6 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$)), а также снижение степени патологической ФДНКС (в среднем, с $20,8 \pm 3,9\%$ до $7,4 \pm 3,5\%$ ($p < 0,001$)).

Кроме того, в результате лечения пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп мы отметили достоверное повышение средних показателей общей и свободной фракций тестостерона в плазме крови ($p < 0,05$) (табл.). При этом достоверных изменений концентрации всех остальных определяемых гормонов после проведенного лечения мы не наблюдали.

В процессе лечения и последующего наблюдения побочных эффектов у пациентов всех 3-х групп отмечено не было.

Сравнительный статистический анализ результатов в трех группах больных показал, что комбинированное лечение пациентов 3-й группы, которым назначали курс НИЛТ в сочетании с комплексными пептидами предстательной железы Про-

Таблица. Динамика тестостерона в плазме крови до и после лечения у больных 1-й, 2-й и 3-й групп
Table. Dynamics of serum testosterone before and after treatment in patients of groups 1, 2, and 3

Группы Groups	Общий тестостерон, нмоль/л Total testosterone, nmol/l		Свободный тестостерон, пмоль/л Free testosterone, pmol/l	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Группа 1 Group 1	15,3 ± 5,6	18,2 ± 4,9*	39,2 ± 18,0	45,6 ± 13,4*
Группа 2 Group 2	14,9 ± 5,2	17,3 ± 5,1*	41,9 ± 16,6	46,3 ± 15,1*
Группа 3 Group 3	15,6 ± 4,9	19,4 ± 4,1*	40,8 ± 17,1	46,7 ± 14,2*

Примечание. * — различия до и после лечения достоверны ($p < 0.05$), парный Т-критерий Student
Note. * — differences before and after treatment are significant ($p < 0.05$), paired Student's T test

статиленом® АЦ, оказалось достоверно эффективнее в отношении улучшения концентрации ($p < 0,01$) и прогрессивной подвижности сперматозоидов ($p < 0,01$), а также снижения степени патологической ФДНКС ($p < 0,05$), чем в 1-й и 2-й группах больных (рис. 2 – 4).

Обсуждение

Результаты лечения больных 1-й группы, которым назначали НИЛТ в ИК спектре, и 2-й группы, которым назначили лечение Простатиленом® АЦ, продемонстрировали достоверное улучшение основных параметров эякулята: концентрации, прогрессивной подвижности, числа морфологи-

чески нормальных форм сперматозоидов, а также снижение степени патологической ФДНКС. Они оказались сопоставимы с результатами, полученными нами в ранее выполненных исследованиях [17, 19, 21], а также с данными, полученными другими авторами [6, 20, 22].

Однако наилучший клинический эффект мы наблюдали в 3-й группе больных, получавших комбинированное лечение: НИЛТ в ИК спектре и лечение комплексными биорегуляторными пептидами предстательной железы (Простатиленом® АЦ). В проанализированной нами отечественной и зарубежной литературе подобных исследований мы не встретили. Более вы-

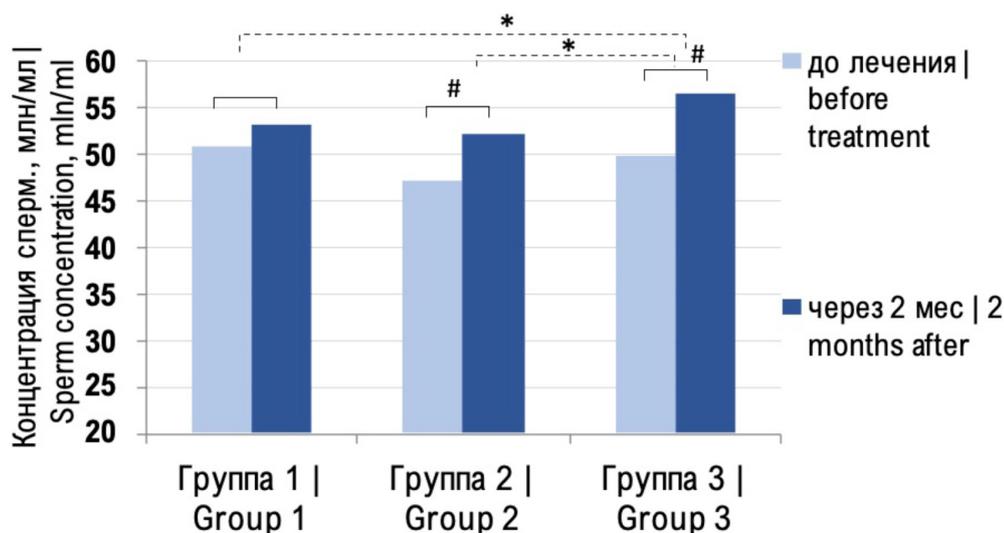


Рисунок 2. Динамика концентрации сперматозоидов [млн/мл] до и после лечения у больных 1-й, 2-й и 3-й групп; # $p < 0,05$ — различия до и после лечения достоверны; * $p < 0,01$ — различия в показателях прироста концентрации сперматозоидов значимы по сравнению с 1-й и 2-й группами
Figure 2. Dynamics of sperm concentration [mln/ml] before and after treatment in patients of groups 1, 2, and 3; # $p < 0.05$ — differences before and after treatment are significant; * $p < 0.01$ — differences in increase in sperm concentration are significant compared to groups 1 and 2

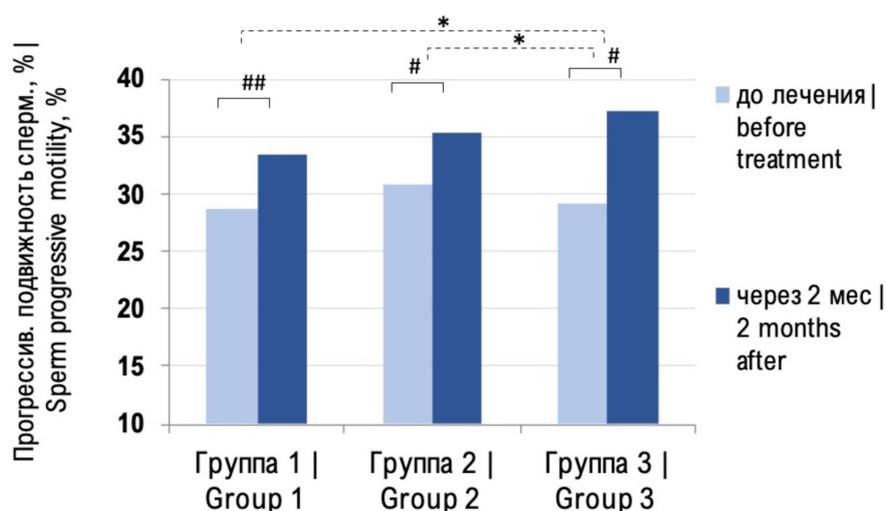


Рисунок 3. Динамика прогрессивной подвижности сперматозоидов [%] до и после лечения у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, %; # $p < 0,01$, ## $p < 0,05$ — различия до и после лечения достоверны; * $p < 0,01$ — различия в показателях прироста прогрессивной подвижности сперматозоидов значимы по сравнению с 1-й и 2-й группами

Figure 3. Dynamics of sperm progressive motility [%] before and after treatment in patients of groups 1, 2, and 3; # $p < 0.01$, ## $p < 0.05$ — differences before and after treatment are significant; * $p < 0.01$ — differences in the rate of increase in sperm progressive motility are significant compared to groups 1 and 2

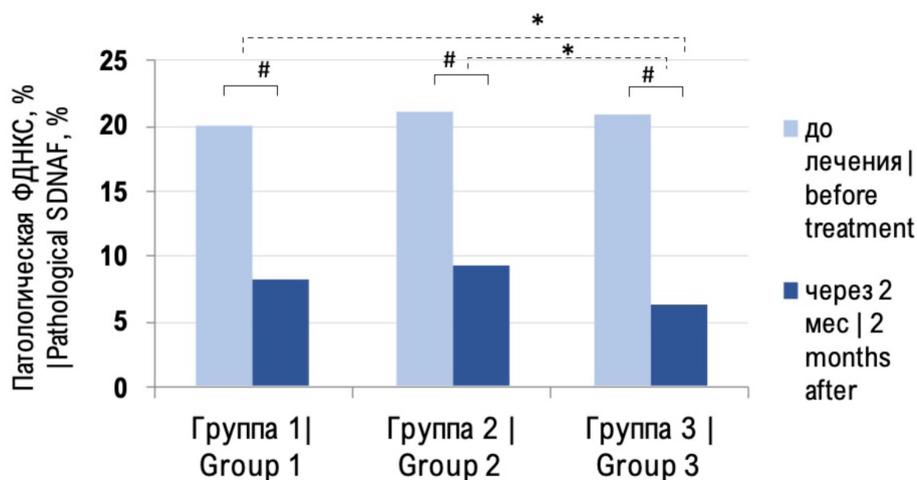


Рисунок 4. Динамика патологической фрагментации ДНК [%] сперматозоидов до и после лечения у больных 1-й, 2-й и 3-й групп (ФДНКС — фрагментация ДНК сперматозоидов); # $p < 0,001$ — различия до и после лечения достоверны; * $p < 0,05$ — различия в показателях снижения патологической фрагментации ДНК сперматозоидов значимы по сравнению с 1-й и 2-й группами

Figure 4. Dynamics of pathological sperm DNA fragmentation [%] before and after treatment in patients of groups 1, 2, and 3 (SDNAF — sperm DNA fragmentation); # $p < 0.001$ — differences before and after treatment are significant; * $p < 0.05$ — differences in the rate of decrease in pathological sperm DNA fragmentation of spermatozoa are significant compared to groups 1 and 2

сокую эффективность комбинированного лечения больных 3-й группы мы связываем с синергетическим действием лазерного излучения и комплексных пептидов простаты, направленным на улучшение микроциркуляции и повышение антиоксидантной активности в тканях яичка. В рандомизированном, многоцентровом исследовании

И.Б. Яковлев и соавт. (2022) была доказана возможность Простатилена® АЦ снижать общую антиоксидантную активность спермоплазмы, повышать концентрацию супероксиддисмутазы в эякуляте, что нивелирует проявления оксидативного стресса, проявляющиеся патологической ФДНКС [23]. Таким образом, можно предположить, что

применение комплексных пептидов предстательной железы потенцирует действие НИЛТ, повышая его эффективность.

Известно, что выделенные из органов молодых животных пептиды (в том числе, пептиды простаты) при введении в организм даже в течение короткого курса (10 дней) способны индуцировать синтез белка в органах и тканях, что сопровождается возникновением так называемого пептидного каскада, который обеспечивает пролонгацию терапевтического эффекта до 3-х месяцев после прекращения поступления пептидного препарата в организм [15]. В результате предложенной нами схемы лечения у больных 2-й и 3-й групп больных действие комплексных пептидных препаратов сохранялось в течение одного цикла сперматогенеза, длительность которого в среднем составляет 72 дня.

В работе О.Б. Жукова и соавт. (2021) было продемонстрировано умеренное снижение степени фрагментации ДНК сперматозоидов (на 10,9% у больных с хроническим абактериальным простатитом, на 10,3 % у больных с варикоцеле) после парентерального применения биорегуляторных пептидов простаты. Полученный эффект авторы связывают с компенсацией морфологических изменений и восстановлением метаболической активности митохондриального комплекса гамет. Кроме того, наблюдалось существенное снижение уровня свободных радикалов в эякуляте, что подтверждает антиоксидантное действие Простатилена® АЦ на сперматозоиды [6].

Большую роль в улучшении основных параметров эякулята, а также восстановлении целостности ДНК полового хроматина сперматозоидов оказывает хелатное соединение цинка аргинил глицината, являющееся основным действующим компонентом препарата Простатилена® АЦ. Известны возможности аминокислоты L-аргинина в процессе его биохимических превращений под действием конституциональной и индуцибельной синтазы оксида азота трансформироваться в оксид азота [24]. Последний способствует процессам синтеза АТФ, индуцирует акросомальную реакцию, стимулирует секрецию гонадотропин-рилизинг гормона (что приводит к повышению уровня ЛГ и ФСГ в плазме крови), а также всасыванию цинка в кишечнике, что в итоге оказывает благоприятное воздействие на

сперматогенез. Эффект цинка связывают с его антиоксидантным действием, направленным на подавление активности оксидазы, что сохраняет целостность структуры ДНК сперматозоидов [19].

В одном из исследований, посвященных изучению влияния Простатилена® АЦ на степень фрагментации ДНК сперматозоидов, под наблюдением находились больные хроническим абактериальным простатитом, обратившиеся по поводу замершей на ранних сроках беременности у супруги / половой партнерши. В результате двух курсов лечения препаратом Простатилена® АЦ (ежедневно, в виде ректальных свечей, в течение 10 дней, с повтором курса через 20 дней) авторы наблюдали достоверное снижение степени патологической ФДНКС в среднем с $18,99 \pm 6,87\%$ до $9,76 \pm 4,32\%$, а также улучшение фертильных свойств эякулята. При этом стойкий положительный эффект лечения сохранялся у больных в течение 2 мес. после его окончания с дальнейшей постепенной тенденцией к ослаблению позитивного терапевтического воздействия [18].

В другом исследовании авторы проводили оценку сравнительной эффективности препаратов с аргинином и цинком при лечении мужского бесплодия, назначая лекарственные средства *per os* и *per rectum*: Витомакс (L-аргинин, 500 мг, Zn – 4 мг), 1 капс. 2 р/сут — 20 дней) и Простатилена® АЦ (по 1 свече ректально 1 р/сут на ночь — 20 дней). Результаты исследования показали, что применение Простатилена® АЦ в большей степени увеличивало прогрессивную подвижность сперматозоидов, в большей степени улучшало морфологию и фрагментацию ДНК сперматозоидов, чем комплекс «Аргинин-цинк». Кроме того, содержание активных форм кислорода в эякуляте снижалось более значительно по сравнению с пациентами, принимавшими комплекс «Аргинин-цинк» *per os* ($p < 0,001$). По мнению авторов, Простатилена® АЦ способствовал более существенному восстановлению структуры митохондрий сперматозоидов, которые обеспечивают их энергией для движения [20].

Важно отметить, что НИЛТ в ближнем ИК спектре также активирует собственную систему антиоксидантной защиты и одновременно с этим стимулирует процессы репарации полового хроматина спермато-

зоидов, что объясняет возможности НИЛТ снижать степень фрагментации ДНК сперматозоидов [10].

Результатами проведенных отечественных и зарубежных экспериментальных исследований на нативной сперме являются увеличение жизнеспособности и прогрессивной подвижности сперматозоидов, улучшение акросомальной реакции, а также отсутствие негативного влияния НИЛТ в ИК спектре на фрагментацию ДНК сперматозоидов [13, 25, 26]. По данным проведенных ранее немногочисленных клинических исследований было отмечено положительное влияние НИЛТ на основные показатели спермограммы и, что немало важно, отсутствие повышения уровня онкомаркеров в плазме крови после курсов лазеротерапии [5, 22]. В проведенном ранее клиническом исследовании нами была доказана эффективность НИЛТ в ИК спектре в отношении достоверного улучшения прогрессивной подвижности, концентрации, морфологии сперматозоидов, снижения патологической ФДНКС по сравнению с плацебо-лазеротерапией. Кроме того, основным результатом, подтверждающим эффективность НИЛТ в ИК спектре, явилось наступление беременности у 29% супруг пациентов с секреторным бесплодием [21]. Это позволяет сделать заключение

о возможностях НИЛТ безопасно повышать фертильные свойства эякулята.

Мы считаем, что комплексный пептидный препарат из предстательной железы Простатилен® АЦ удовлетворяет требованиям, предъявляемым для прекоцепционной подготовки мужчин, поскольку является эффективным и безопасным, улучшающим фертильные свойства эякулята, способствует коррекции основных показателей спермограммы, MAR-теста, ФДНКС при мужском бесплодии у больных хроническим простатитом.

Учитывая продемонстрированную в настоящем исследовании эффективность и безопасность комбинированного лечения идиопатического мужского бесплодия с применением НИЛТ и комплексных пептидов предстательной железы можно рассматривать данную методику в качестве прекоцепционной подготовки мужчин при планировании зачатия в семейной паре.

Заключение

Комбинированная терапия пептидами простаты и НИЛТ в ИК спектре, способствующая улучшению основных показателей спермограммы и снижению степени патологической ФДНКС, является самостоятельным эффективным и безопасным подходом в лечении идиопатического мужского бесплодия.

Список литературы | References

- 1 Leung AK, Henry MA, Mehta A. Gaps in male infertility health services research. *Transl Androl Urol.* 2018;7(Suppl 3):S303-S309. DOI: 10.21037/tau.2018.05.03
- 2 Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;(4):4-12. Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000-2018. *Experimental and clinical urology.* 2019;(4):4-12. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
- 3 Осадчук Л.В., Осадчук А.В. Популяционные исследования мужского репродуктивного потенциала: качество сперматозоидов как маркер репродуктивного здоровья. *Урология.* 2020;(3):111-120. Osadchuk LV, Osadchuk AV. Epidemiological studies of the male reproductive potential: sperm quality as a marker of reproductive health. *Urologia.* 2020 Jun;(3):111-120. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2020.3.111-120
- 4 Нацун Л.Н., Калачикова О.Н. Вклад вспомогательных репродуктивных технологий в воспроизводство населения России и социальные аспекты их применения. *Экономическая социология.* 2022;23(3):109-128. Natsun L, Kalachikova O. Contribution of assisted reproductive technologies to the reproduction of the Russian population and social aspects of their application. *Journal of Economic Sociology.* 2022;23(3):109-128. (In Russian). DOI: 10.17323/1726-3247-2022-3-109-128
- 5 Москвин С.В., Боровец С.Ю., Торопов В.А. Клиническое обоснование эффективности лазерной терапии мужского бесплодия. *Урологические ведомости.* 2018;8(1):47-55. Moskvin S.V., Borovets S.J., Toropov V.A. Clinical justification of laser therapy efficiency of men's infertility. *Urology reports (St. - Petersburg).* 2018;8(1):47-55. (In Russian). DOI: 10.17816/uroved8147-55
- 6 Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Евдокимов В.В., Акрамов М.М., Шахов А.С., Васильев А.Е. Пептидный биорегулятор Сампрост® в коррекции патоспермии при различных видах секреторного бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия.* 2021;22(2):54-65. Zhukov O.B., Bragina E.E., Evdokimov V.V., Akramov M.M., Shakhov A.S., Vasiliev A.E. Peptide bioregulator amprost® in the correction of pathospermia in various types

- of secretory infertility. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(2):54-65. (In Russian).
DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-54-65
- 7 Владимирова Ю.А., Осипов А.Н., Клебанов Г.И. Фото-биологические принципы применения лазерного излучения. *Биохимия*. 2004;(9):81-103.
Vladimirov JuA, Osipov AN, Klebanov GI. Fotobiologicheskie principy primeneniya lazernogo izlucheniya. *Biohimija*. 2004;9:81-103. (In Russian).
- 8 Safian F, Ghaffari Novin M, Karimi M, Kazemi M, Zare F, Ghoreishi SK, Bayat M. Photobiomodulation with 810 nm Wavelengths Improves Human Sperms' Motility and Viability In Vitro. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020;38(4):222-231.
DOI: 10.1089/photob.2019.4773
- 9 Tsai SR, Hamblin MR. Biological effects and medical applications of infrared radiation. *J Photochem Photobiol B*. 2017;170:197-207.
DOI: 10.1016/j.jphotochem.2017.04.014
- 10 Migliaro M, Sabbatini M, Mortellaro C, Renò F. Near infrared low-level laser therapy and cell proliferation: The emerging role of redox sensitive signal transduction pathways. *J Biophotonics*. 2018;11(11):e201800025.
DOI: 10.1002/jbio.201800025
- 11 Karu TI. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol*. 2008;84(5):1091-9.
DOI: 10.1111/j.1751-1097.2008.00394.x
- 12 Ban Frangez H, Frangez I, Verdenik I, Jansa V, Virant Klun I. Photobiomodulation with light-emitting diodes improves sperm motility in men with asthenozoospermia. *Lasers Med Sci*. 2015;30(1):235-40.
DOI: 10.1007/s10103-014-1653-x
- 13 Yeste M, Castillo-Martín M, Bonet S, Rodríguez-Gil JE. Impact of light irradiation on preservation and function of mammalian spermatozoa. *Anim Reprod Sci*. 2018;194:19-32.
DOI: 10.1016/j.anireprosci.2018.02.004
- 14 Zupin L, Pascolo L, Luppi S, Ottaviani G, Crovella S, Ricci G. Photobiomodulation therapy for male infertility. *Lasers Med Sci*. 2020;35(8):1671-1680.
DOI: 10.1007/s10103-020-03042-x
- 15 Кузьмин И.В., Боровец С.Ю., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Простатический биорегуляторный полипептид простатилена: фармакологические свойства и опыт 30-летнего клинического применения в урологии. *Урологические ведомости*. 2020;10(3):243-258.
Kuzmin I.V., Borovets S.Y., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.K. Prostatic bioregulatory polypeptide prostatilen: pharmacological properties and 30-year experience of clinical application in urology. *Urology reports (St. - Petersburg)*. 2020;10(3):243-258. (In Russian).
DOI: 10.17816/uroved42472
- 16 Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):165-177.
Khavinson V.K. Peptide medicines: past, present, future. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(3):165-177. (In Russian).
DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177
- 17 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):54-58.
Borovets S.Yu., Rybalov M.A., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.K. Effect of Prostatilen® AC on sperm DNA fragmentation during treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and concomitant disorders of the reproductive function. *Andrology and Genital Surgery*. 2017;18(3):54-58. (In Russian).
DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-54-58
- 18 Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х., Левина А.В. Отдаленные результаты лечения препаратом Простатилена® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018;19(2):52-57.
Borovets S.Yu., Rybalov M.A., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.K., Levina A.V. Long-term results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and increased level of sperm DNA fragmentation with the Prostatilen® AC drug. *Andrology and Genital Surgery*. 2018;19(2):52-57. (In Russian).
DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-52-57
- 19 Рыбалов М.А., Боровец С.Ю., Аль-Шукри С.Х., Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Камалова С.И., Апрытина В.А. Эффективность комплекса цинка аргинил-глицинат при лечении мужского бесплодия в экспериментальных и клинических исследованиях. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):136-141.
Rybalov MA, Borovets SYu, Al-Shukri SKh, Borovskaya TG, Vyuchuzhanina AV, Kamalova SI, Apryatina VA. The efficacy of arginyl-glycinate zinc complex in the treatment of male infertility in experimental and clinical studies. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):136-141. (In Russian).
DOI: 10.17116/repro20222801136
- 20 Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Левина А.В., Евдокимов В.В., Терушкин Р.А., Акрамов М.М., Шахов А.С., Васильев А.Э. Сравнение эффективности препаратов, содержащих комбинацию аргинина и цинка, в лечении мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020;21(2):26-35.
Zhukov O.B., Bragina E.E., Levina A.V., Evdokimov V.V., Terushkin R.A., Akramov M.M., Shakhov A.S., Vasilyev A.E. Comparison of the effectiveness of medications containing a combination of zinc and arginine for treatment of male infertility. *Andrology and Genital Surgery*. 2020;21(2):26-35. (In Russian).
DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-26-35
- 21 Потапова М.К., Боровец С.Ю., Соколов А.В., Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. К вопросу об эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном спектре при секреторном бесплодии у мужчин. *Урологические ведомости*. 2019;9(4):11-17.
Potapova M.K., Borovets S.Y., Sokolov A.V., Al-Shukri S.K., Tkachuk V.N. Regarding the efficacy of low-level laser therapy in infrared spectrum in male secretory infertility. *Urology reports (St. - Petersburg)*. 2019;9(4):11-17. (In Russian).
DOI: 10.17816/uroved9411-17
- 22 Мазо Е.В., Силуянов К.А. Использование локальной низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении мужчин с секреторным бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия*. 2009;2:101-102.
Mazo E.B., Silujanov K.A. Ispol'zovanie lokal'noj nizkointensivnoj lazernoj terapii v kompleksnom lechenii muzhchin s sekretornym besplodiem. *Andrologija i genital'naja hirur-gija*. 2009;2:101-102. (In Russian).
eLIBRARY ID: 12838154; EDN: KUYJNN

- 23 Яковлев И.Б., Теплых С.В., Рыбалов М.А., Боровец С.Ю., Василюк В.Б., Фарапонова М.В., Краснов А.А., Петленко С.В., Апрытина В.А. Влияние препарата Простатилен® АЦ на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов и антиоксидантную активность спермоплазмы у пациентов с бесплодием. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022;85(2):11-15. Yakovlev I.B., Teplykh S.V., Vilesova V.V., Rybalov M.A., Borovets S.Yu., Vasilyuk V.B., Faraponova M.V., Krasnov A.A., Petlenko S.V., Apryatina V.A. Clinical study of the efficacy and safety of prostate extract preparation in combination with zinc arginyl glycinate for the correction of DNA fragmentation and oxidative activity of sperm plasma as factors of male infertility. Experimental and clinical pharmacology. 2022;85(2):11-15. (In Russian). DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-2-11-15
- 24 Боровец С.Ю., Закуцкий А.Н., Субботина Т.Ф. Биохимические и клинические аспекты влияния L-аргинина на функциональную активность мужской половой системы. Часть I. Метаболизм L-аргинина и его влияние на мужскую фертильность. *Учёные Записки*. 2005;12(3):2-17. Borovets S.Yu., Zakuckij A.N., Subbotina T.F. Biohimicheskie i klinicheskie aspekty vlijaniya L-arginina na funkcional'nuju aktivnost' muzhskoj polovoj sistemy. Chast' I. Metabolizm L-arginina i ego vlijanie na muzhskuju fertil'nost'. Uchjonye Zapiski. 2005;12(3):2-17. (In Russian).
- 25 Гизингер О.А., Летяева О.И., Францева О.В., Забирова М.Р. Применение лазера низкой интенсивности в репродуктологии. Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2014;4(27):29-33. Gizinger OA, Letyayeva OI, Frantseva OV, Zabirowa MR. Application of low-intensity laser in reproductology. Vestnik Chelyabinskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy. 2014;4(27):29-33. (In Russian). eLIBRARY ID: 28924090; EDN: YIYPDZ
- 26 Firestone RS, Esfandiari N, Moskovtsev SI, Burstein E, Videna GT, Librach C, Bentov Y, Casper RF. The effects of low-level laser light exposure on sperm motion characteristics and DNA damage. *J Androl*. 2012;33(3):469-73. DOI: 10.2164/jandrol.111.013458

Сведения об авторах

Мария Кирилловна Потапова — канд. мед. наук; ассистент кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0288-9777>
potapova_maria_92@mail.ru

Сергей Юрьевич Боровец — д-р мед. наук, доцент; профессор кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2162-6291>
sborovets@mail.ru

Сальман Хасунович Аль-Шукри — д-р мед. наук, профессор; заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2162-6291>
alshukri@mail.ru

Information about the authors

Maria K. Potapova — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist.Prof., Dept. of Urology with the Course of Urology with Clinic; Pavlov First St. Petersburg State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0288-9777>
potapova_maria_92@mail.ru

Sergey Yu. Borovets — M.D., Dr.Sc. (Med), Assoc.Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology with the Course of Urology with Clinic; Pavlov First St. Petersburg State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2162-6291>
sborovets@mail.ru

Salman Kh. Al-Shukri — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Urology with the Course of Urology with Clinic; Pavlov First St. Petersburg State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2162-6291>
alshukri@mail.ru