

Doi: 10.52341/20738080_2025_134_1_19

РЕЗУЛЬТАТЫ ИННОВАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОЙ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ ЯИЧКА



ГЕВОРКЯН А.Р.,

к.м.н., врач-уролог филиала № 6 ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, ashot_gevorkyan@mail.ru



МОСКВИЧЕВ Д.В.,

к.м.н., врач-уролог Клинического госпиталя Лапино «Мать и дитя» (ООО «ХАВЕН»), androlog-moskvichev@yandex.ru



ДАРЕНКОВ С.П.,

д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по урологии Главного медицинского управления УД Президента России, руководитель Центра урологии ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента России, заведующий кафедрой урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, darenkov@list.ru



МЕЛЬНИК К.П.,

д.м.н., доцент, главный внештатный уролог МВД России, начальник Центра урологии ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», профессор кафедры урологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. службы в отставке, uromel@yandex.ru

Работа посвящена лечению мужчин с тяжёлыми формами бесплодия (криптозооспермия, олигоастенотератозооспермия) с применением препарата, созданного на основе биорегуляторных пептидов. Результаты лечения позволяют сделать выводы о значительном увеличении количества случаев наступления беременности и живорождения у супружеских пар как в естественном цикле, так и в программе вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: мужской фактор бесплодия, биорегуляторные пептиды, сперматогенез, вспомогательные репродуктивные технологии.

OUTCOMES OF INNOVATIVE MALE FACTOR INFERTILITY TREATMENT WITH THE USE OF TESTICULAR REGULATORY PEPTIDES

Gevorkyan A., Moskvichev D., Darenkov S., Melnik K.

This work is dedicated to the treatment of the men with severe forms of infertility (cryptozoospermia, oligoasthenoteratozoospermia) with the use of a medicine created on the basis of bioregulatory peptides. The treatment outcomes allow conclusions to be drawn about considerable increase in the number of pregnancies and live births in married couples both in the natural cycle and in the assisted reproductive technology programs.

Key words: male factor infertility, bioregulatory peptides, spermatogenesis, assisted reproductive technologies.

Введение

На сегодняшний день диагноз «бесплодие» является глобальной проблемой здравоохранения: он затрагивает 187 млн пар репродуктивного возраста во всем мире и в 50% случаев ассоциирован с мужским фактором [1–3]. При этом мужское бесплодие остается малоизученным, а диагностические и лечебные алгоритмы далеки от совершенства, о чем может свидетельствовать высокая встречаемость так называемой идиопатической патоспермии (22–30%) [4–6]. Сложности в диагностике и лечении мужского

бесплодия во многом обусловлены политическими и социальными факторами.

В настоящее время репродуктивное здоровье населения является актуальной темой в медицинском и социальном аспектах, в т.ч. здоровье мужчин, которое особое значение приобретает в рамках демографического кризиса.

По данным ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, в стране на сегодняшний день бесплодны 7–8 млн женщин и 3–4 млн мужчин. Наши мужчины по вопросу бесплодия обращаются к врачу в 5 раз реже, чем женщины. Таким образом, примерно у половины пар с бесплодием играет негативную роль мужской фактор.

Большинство случаев является идиопатическим, и клиницистам не хватает инструментов для точной диагностики и терапии. В связи с этим большой интерес представляет разработка и изучение новых эффективных и безопасных методов консервативного лечения мужского бесплодия.

В научных работах показано, что сперматозоиды и семенная плазма доставляют к ооциту не просто мужской геном, но и специфическую эпигенетически маркированную ДНК, сложные белки и РНК, имеющие решающее значение для эмбриогенеза [7, 8]. Успехи в протеомике позволили исследователям лучше идентифицировать белки семенной плазмы и сперматозоидов и определить, как их присутствие или концентрация могут отличаться у фертильных и бесплодных пациентов [9]. Есть надежда, что полученные результаты будут способствовать улучшению диагностики, лечения и профилактики мужского бесплодия.

Регуляторные пептиды представляют собой специфические фрагменты белков, которые действуют как сигнальные элементы и выполняют важнейшие биологические функции, участвуя в регуляции физиологических процессов. С совершенствованием методов лабораторной очистки в последнее десятилетие были идентифицированы многочисленные виды регуляторных пептидов, что привело к различным направлениям их применения, начиная от разработки биоматериалов и заканчивая терапевтическим использованием [10]. Биоактивные пептиды обычно состоят из 2–20 аминокислотных остатков. Пептиды с низкой молекулярной массой имеют большую биодоступность, чем белки или свободные аминокислоты, и менее аллергенны, чем их нативные белки [11, 12]. Среди механизмов действия регуляторных пептидов описаны важные для терапии бесплодия эффекты, в том числе предотвращение повреждения ДНК и усиление репаративных процессов, антиоксидантные и противовоспалительные свойства, подтвержденные мно-

гочисленными исследованиями *in vitro* и *in vivo* и имеющие важное значение для замедления развития возраст-ассоциированных патологий [13–15].

Как известно, яички при участии клеток Сертоли продуцируют эндогенные регуляторные биоактивные пептиды для модуляции гематотестикулярного барьера и функций сперматогенеза [16].

Многие регуляторные пептиды проявляют свои биологические эффекты через рецепторы, связанные с G-белком [17]. Фармацевтические соединения, действующие через такой рецептор (GPCR), могут по-разному активировать его нижележащие сигнальные пути [18]. Рецепторы, связанные с G-белком, представляют собой самый большой класс мишеней для лекарственных средств, но их функции и влияние на терапевтические разработки для мужского бесплодия в значительной степени остаются неуловимыми. Тем не менее недавние исследования показали, что несколько членов суперсемейства GPCR играют решающую роль в поддержании ионно-водного гомеостаза придатка, формировании гематотестикулярного барьера и созревании сперматозоидов [19]. Считается, что регуляторные пептиды действуют на геном, однако пока остаются вопросы без ответа относительно сигнальных точек, воздействующих на метаболизм и гормоноподобную активность.

К современным перспективным методам консервативного лечения мужского бесплодия относят пептидную биорегулирующую терапию. Протеом семенников играет важную роль в обеспечении мужской фертильности. В яичках обнаружено до 6 тыс. пептидов, которые регулируют сперматогенез [20].

Ключевая роль в создании и поддержании пептидома и протеома принадлежит клеткам Сертоли. Последние выделяют трансферрин, церулоплазмин, адгезивные белки, обеспечивая транспорт веществ через гематотестикулярный барьер. При расщеплении белков, синтезируемых клетками Сертоли, образуются регуляторные пептиды, обеспечивающие тонкую настройку процесса сперматогенеза [21].

Протеом яичек существенно не различается у разных видов млекопитающих в здоровом состоянии, поэтому представляется логичной разработка пептидного препарата, который мог бы использоваться в терапии мужского бесплодия, восстанавливая нормальную работу яичек и улучшая показатели спермограммы [22].

Для терапии пациентов с мужским бесплодием был создан лекарственный препарат Тестивелл® (Тестивелл, экс-Фертивелл), который представляет собой комплекс регуляторных пептидов с молекулярной массой не более 10кДа, выделенных из семенников половозрелого крупного рогатого скота.

Цель исследования

Изучить эффективность терапии с использованием регуляторных пептидов из яичка (препаратом Тестивелл®) у мужчин с тяжёлыми формами нарушения сперматогенеза – криптозооспермией (крайней формой олигозооспермии) и олигоастенотератозоспермией.

Материалы и методы

В основе данного исследования – результаты обследования и лечения 54 мужчин из бесплодных пар, обратившихся в филиал № 6 Городской поликлиники № 212 Департамента здравоохранения г. Москвы (ГП № 212) за период с 2023 по 1 июля 2024 г. Мужчины были с признаками криптозооспермии, олигоастенотератозоспермии и разделены на две группы:

- *группа 1*: 19 пациентов с криптозооспермией (крайняя степень олигозооспермии), применявших по схеме Тестивелл 5 мг – 1 инъекция внутримышечно в 7 дней на протяжении 10 недель;

- *группа 2*: 35 пациентов с олигоастенотератозоспермией, получавших Тестивелл 5 мг – 1 инъекция в 7 дней на протяжении 10 недель.

Критерии включения в исследование:

- мужской пол;
- возраст от 25 до 49 лет;
- бесплодный брак (отсутствие беременности у супруги после 12 мес. половой жизни без контрацепции);

- нарушенный сперматогенез: наличие крипто- и олигоастенотератозоспермии (сперматологическая диагностика осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ–2010) с уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – не выше 11,1 мЕД/мл, лютеинизирующего гормона (ЛГ) – не выше 8,6 мМЕ/мл, ингибина В – не ниже 42 пг/мл и общего тестостерона – не выше 30 нМ/л.

Критерии исключения: наличие анамнестического элемента экскреторного бесплодия, азоо- или аспермия в случае ретроградной эякуляции; наличие признаков инфекции мочевыводящих путей, хронического воспаления простаты, придатка яичка или самого яичка; варикоцеле I–III степеней (по классификации ВОЗ, 1997); гипоспермия; врожденные аномалии развития мочеполовых органов; перенесенные оперативные вмешательства в области уретры, шейки мочевого пузыря, предстательной железы, малого таза, мошонки и полового члена; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, недержание мочи, склероз/стриктура шейки мочевого пузыря или уретры, симптомы нижних мочевыводящих путей, камень/камни мочевого пузыря, рак мочевого пузыря или простаты, дивертикулы мочевого пузыря на момент включения в исследование, а также другие заболевания мочеполовых

органов, требующие проведения специализированного лечения; любое злокачественное новообразование в анамнезе; применение любой заместительной гормональной терапии с использованием половых гормонов; первичный или вторичный гипогонадизм, обусловленный хромосомными заболеваниями или генной аномалией; гиперпролактинемия; неудовлетворительный гликемический контроль (HbA_{1c}≥8%) при сахарном диабете; наличие неконтролируемой инфекции в результате воздействия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и/или активного гепатита; наличие наркотической или алкогольной зависимости в анамнезе в течение последних 5 лет, а также аллергии на компоненты препаратов (белки животного происхождения), женское бесплодие.

Исследование состояло из трех этапов:

- скрининг продолжительностью до 14 дней (визит 1);

- терапия и оценка эффективности терапии – 100±5 дней (визит 2);

- отсроченное наблюдение – 60 дней±2 дня (визит 3).

Лабораторное обследование включало: спермограмму, МАР-тест, определение содержания в крови HbA, общего тестостерона, ФСГ, ЛГ, ингибина В, АМГ, пролактина, эстрадиола; выявление возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в уретральном соскобе эпителиальных клеток методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); серологическое исследование крови (HbsAg, Anti-HCV, ВИЧ); бактериологический посев мочи и эякулята с антибиотикограммой; УЗИ органов мошонки (с доплерографией); ТРУЗИ предстательной железы; клинический и биохимический анализы крови; общий анализ мочи.

Для оценки фертильности сперму получали путем мастурбации (период полового воздержания составил от 3 до 5 суток).

Исследование эякулята проводилось двукратно – до стандартной консервативной терапии и после окончания всей терапевтической программы.

Проводился MAR(IgG)-тест (mixed agglutination reaction), представляющий собой исследование доли нормальных активно-подвижных сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, к общему количеству сперматозоидов.

Значимость различий исходных и финальных показателей оценивалась с помощью парного t-теста Стьюдента.

Результаты

Через 100 дней от начала исследования (через 1 мес. после окончания курса терапии – визит 2) в группе с криптозооспермией среднее изменение параметров концентрации сперматозоидов (К) в эякуляте, по сравнению с исходным уровнем, составило 1,07±0,3 млн/мл. Абсолютное число про-

грессивно-подвижных форм сперматозоидов (PR) в группе 1 увеличилось через 100 дней (визит 2) от начала исследования (через 1 мес. после окончания курса терапии), а в процентном отношении в рамках достигнутой концентрации достигало от 10% до 20% с тенденцией к стабилизации в среднем 15% в период наблюдения через 60 дней (визит 3), что позволило использовать биоматериал (эякулят) в программах ЭКО/ИКСИ (методы оплодотворения яйцеклеток сперматозоидами, которые применяются в сфере вспомогательных репродуктивных технологий для терапии мужского и женского бесплодия). Проведена оценка динамики числа сперматозоидов с нормальной морфологией. В процентном отношении результат оценивался как тератозооспермия, однако через 1 мес. после окончания курса Тестивелла (через 100 дней от начала исследования) появилась возможность определять уровень морфологически нормальных сперматозоидов, что изначально при криптозооспермии определить было невозможно.

После того как закончилось исследование, был проведен опрос мужчин на предмет зачатия и исходов беременности. В первой группе (с криптозооспермией) у всех участников, сообщивших о наступлении беременности, последняя завершилась рождением живого ребенка. Во всех группах ребенок был единственным.

В группе 1 с криптозооспермией из 19 супружеских пар 18 (95%) воспользовались вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ). Участники исследования с родившимся ребенком после ВРТ сообщили, что пара использовала технологию экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и криоконсервацию эякулята. Результаты данной группы в отношении зачатия расценены как положительные. Эмбрионы криоконсервированы в 2023 г., беременность развивалась в 2023 г. У 16 пар (84,2%) рожденные дети в 2024 г. были первенцами. У 1 участника не получен ответ на проводимую терапию, 2 участника сообщили о неудаче ВРТ (ЭКО) из-за неэффективности после выполненного эмбриотрафика в полость матки.

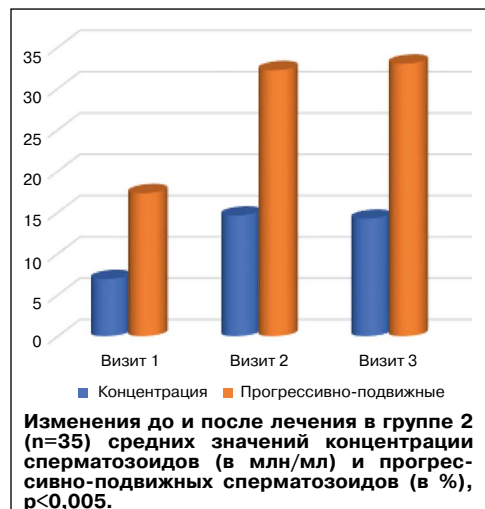
В группе 2 (n=35) с олигоастенотератозооспермией (с применением Тестивелла в режиме 5 мг в течение 10 недель) выявлено увеличение средней концентрации сперматозоидов в 2,1 раза, по сравнению с исходным уровнем. В этой группе до курсовой терапии диапазон концентрации сперматозоидов в эякуляте был от 4 млн/мл до 10 млн/мл, средняя концентрация сперматозоидов составила $6,9 \pm 0,17$ млн/мл. Через 100 дней (визит 2) наблюдалось увеличение среднего значения концентрации сперматозоидов до $14,6 \pm 1,3$ млн/мл ($p < 0,005$).

Изменение относительных индивидуальных параметров минимальной концентрации сперматозоидов в эякуляте, по сравнению с

исходным уровнем, составило 12,4 млн/мл, или 210,3% ($p < 0,005$). После визита 3 (через 3 мес. после окончания курса терапии) эффект от лечения сохранялся практически на таком же уровне.

До лечения среднее значение прогрессивно-подвижных сперматозоидов составило $17,34 \pm 1,12\%$. После лечения прогрессивно-подвижная фракция сперматозоидов достигала нижних пороговых референсных показателей спермограммы (ВОЗ, 2010), увеличившись через 100 дней от начала исследования в среднем на 86% – до 32,2% ($p < 0,005$). После визита 3 (через 3 мес. после окончания курса терапии) показатель сохранялся на прежнем уровне $\pm 0,98\%$ (см. рис.). Относительно морфологически нормальных сперматозоидов было отмечено увеличение показателя в абсолютных цифрах во время визита 2 (100 дней) на 115%, однако в процентном соотношении оставались на исходном уровне с начала терапии. После визита 3 показатель в абсолютных цифрах оставался на прежнем уровне относительно визита 2.

После того как было окончено исследование и достигнуты изменения в спермограммах, в группе с олигоастенотератозооспермией подвели итоги по исходам беременности: из 35 супружеских пар только 4 (11,4%) воспользовались ВРТ. В данной группе супружеские пары с родившимся ребенком после ВРТ сообщили, что пара использовала технологию ЭКО. У всех супружеских пар, воспользовавшихся ВРТ, наступили роды с первенцами. У 16 (46%) пар беременность наступила в естественном цикле, роды с живорождением наступили у 13 пар, у 3 пар – на 4–5 неделе отмечена неразвивающаяся беременность. Результат лечения в группе мужчин с олигоастенотератозооспермией в целом можно расценить как положительный у 17 супружеских пар (48,5%), т.е. достигших цели живорождения как в программе ВРТ



($n=4$), так и в естественном цикле ($n=13$). Спонтанная беременность наступала в течение 2–3 мес., т.е. уже в период 90 дней после окончания курса терапии Тестивеллом.

Для оценки эффективности лечения статистические данные авторов были сопоставлены с показателями лечения в Клиническом госпитале Лапино «Мать и дитя» (КГ «Мать и дитя»). Так, в группе мужчин с криптозооспермией ($n=7$) после применения Тестивелла через 1 мес. после окончания курса (визит 2) среднее изменение параметров концентрации сперматозоидов в эякуляте, по сравнению с исходным уровнем, составило $1,1 \pm 0,3$ млн/мл. Абсолютное число прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов в группе 1 увеличилось и в процентном отношении в рамках достигнутой концентрации достигало пороговых референсных значений с тенденцией к стабилизации в период наблюдения до 3 мес. после окончания курса (визит 3), что позволило использовать биоматериал (эякулят) в программе ЭКО/ИКСИ. У 5 пар наступила беременность, а у 2 пар не наступила, при этом у 1 пары после выполнения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) были выявлены хромосомные патологии, что послужило противопоказанием к переносу эмбрионов в полость матки.

В группе 2 у мужчин с олигоастенотератозооспермией ($n=20$) до курсовой терапии диапазон концентрации сперматозоидов в эякуляте был от 5,1 млн/мл до 11,2 млн/мл, средняя концентрация сперматозоидов составила $7,13 \pm 0,77$ млн/мл. После применения курса Тестивелла и оценки качества фертильности через 1 мес. после окончания курса средняя концентрация сперматозоидов увеличилась в 2,2 раза – до 15,6 млн/мл. Изменение относительных индивидуальных параметров минимальной концентрации сперматозоидов в эякуляте, по сравнению с исходным уровнем, составило 15,4 млн/мл, или 203% от исходного значения. До лечения среднее значение прогрессивно-подвижных сперматозоидов составило $18,1 \pm 1,1\%$. Через 1 мес. после окончания курса лечения Тестивеллом прогрессивно-подвижная фракция сперматозоидов достигала нижних пороговых референсных показателей спермограммы (ВОЗ, 2010), увеличившись в среднем на 82% от исходного – до 32,9% ($p < 0,005$). Через 3 мес. после окончания курса лечения Тестивеллом (визит 3) показатель сохранялся на прежнем уровне – $\pm 0,72\%$.

Уровень морфологически нормальных сперматозоидов в процентном отношении оставался неизменным. Из 20 мужчин в группе у 12 пар (60%) наступила спонтанная беременность; 2 пары (10%) воспользовались технологией ЭКО через программу ВРТ с положительным результатом, т.е. наступили роды с живорождением.

Обсуждение

Влияние на различные стадии сперматогенеза курсового введения Тестивелла в течение 10 недель выражается в повышении концентрации, увеличении количества прогрессивно-подвижных форм и морфологически нормальных форм сперматозоидов в абсолютных цифрах. В группе с криптозооспермией достигалась цель, которая позволяла включать в программу ВРТ супружеские пары. Однако переход криптозооспермии в олигоастенотератозооспермию с продолжением или повторением курса с целью увеличения до абсолютных цифр концентрации и подвижно-активных форм сперматозоидов до референтного барьера (ВОЗ, 2010) требует дальнейшего изучения, особенно если предположить влияние биорегуляторных пептидов на функциональную активность клеток Сертоли, а также участие в гормональном балансе, характеризующем стимуляцию ФСГ и тестостерона через ЛГ. Необходимо отметить, что важную роль на результат терапии оказывает уровень тестикулярного резерва, который оценивался по уровню ингибина В.

При анализе полученных результатов в двух лечебных учреждениях (ГП № 212 и КГ «Мать и дитя») в группе с криптозооспермией можно отметить сопоставимые результаты, которые характеризуют не только улучшение качества эякулята у мужчин, но и достижение цели, а именно – беременности через использование ВРТ (ЭКО/ИКСИ).

В группе 2 мужчин с олигоастенотератозооспермией после лечения (визит 2) и наблюдения (визит 3) в двух лечебных учреждениях спонтанная беременность наступила в 48,5% и 60% соответственно. При сравнении концентрации сперматозоидов активно-подвижных и морфологически нормальных форм показатели спермограммы выявили увеличение и достижение практически сопоставимых уровней. Полученные результаты сопоставимы с данными статьи Л.Г. Спивака, С.И. Гамидова и соавт. «Оценка отдаленных результатов применения препарата Фертивелл: влияние на вероятность зачатия и исход беременности», где указывается, что «в течение от 4 до 12 мес. после старта терапии спонтанная беременность наступила у 13 пар из 42 (30,95%) в группе плацебо и у 17 пар из 34 (50%) в группе препарата Фертивелл».

Учитывая положительную динамику у мужчин с олигоастенотератозооспермией через 1 мес. после завершения терапии препаратом Тестивелл с сохранением достигнутых показателей в течение 90 дней после окончания курса, возможно, будут целесообразны повторные курсы терапии пациентам из пар, которым показано проведение повторных циклов ВРТ, либо у которых можно ожидать наступление беременности в естественном цикле.

Заключение

Таким образом, по результатам лечения тяжелых форм репродуктивной дисфункции с нарушением сперматогенеза в виде криптозооспермии и олигоастенотератозооспермии был сделан вывод, что препарат Тестивелл при применении по схеме 1 раз в неделю на протяжении 10 недель в дозе 5 мг внутримышечно обладает клинической эффективностью, увеличивая концентрацию сперматозоидов в эякуляте, абсолютное количество прогрессивно-подвижных форм и, соответ-

ственно, процентное отношение и абсолютные цифры морфологически нормальных сперматозоидов, что в первом случае (группа 1) позволяет использовать биоматериал (эякулят) в программе ЭКО/ИКСИ без использования донорского эякулята. В группе 2 терапия Тестивеллом также позволила добиться хороших результатов в терапии мужского фактора бесплодия, увеличивая шансы наступления спонтанных беременностей, а также частоту зачатий естественным путем без вступления в программу ВРТ.

Литература

1. Хоченкова Ю.А., Мачкова Ю.С., Хоченков Д.А., Сафарова Э.Р., Бастрикова Н.А. Биологическая активность лекарственного препарата из полипептидов семенников в модели окислительного стресса *in vitro* / Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – № 3. – С. 18–26.
2. Agarwal A., Majzoub A., Parekh N., Henkel R. A schematic overview of the current status of male infertility practice // *World J Mens Health*. – 2020(38): 308–322. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190068>
3. Kumar N., Singh A.K. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature // *J Hum Reprod Sci*. – 2015(8): 191–6. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.170370>
4. Виноградов И.В., Капто А.А., Афанасьева Л.М. Опыт применения карнитина у больных идеопатической патоспермией // *Проблема репродукции*. – 2009 (1): 76–78.
5. Полунин А.И., Мирошников В.М., Луцкий Д.Л., Николаев А.А. Хронический неспецифический простит и уретрит: современные вопросы диагностики и лечения // *Руководство для врачей Астрахань*. – 2001. – 194 с.
6. Тер-Аванесов Г.В. Проблемы репродуктивного здоровья мужчин. – М. – 2004. – С. 26–31, 69–75.
7. Cannarella R., Barbagallo F., Crafa A. et al. Seminal plasma transcriptome and proteome: towards a molecular approach in the diagnosis of idiopathic male infertility // *Int J Mol Sci*. – 2020; 21(19): 7308. Doi: 10.3390/ijms21197308
8. Jodar M., Soler-Ventura A., Oliva R. Semen proteomics and male infertility // *J Proteomics*. – 2017; 162: 125–34. Doi: 10.1016/j.jprot.2016.08.01
9. Agarwal A., Durairajanayagam D., Halabi J. et al. Proteomics, oxidative stress and male infertility // *Reprod Biomed Online*. – 2014; 29(1): 32–58. Doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.013
10. Liu G., Li S., Ren J. et al. Effect of animal-sourced bioactive peptides on the *in vitro* development of mouse preantral follicles // *J Ovarian Res*. – 2020; 13(1): 108. Doi: 10.1186/s13048-020-00695-8
11. Sánchez A., Vázquez A. Bioactive peptides: a review // *Food Qual Saf*. – 2017; 1: 29–46. Doi: 10.1093/fqsafe/fyx006
12. Bhat Z.F., Kumar S., Bhat H.F. Bioactive peptides of animal origin: a review // *J Food Sci Technol*. – 2015; 52(9):5377–92.
13. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C., Hora M., Kuczyk M.A., Merseburger A.S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update // *Eur Urol*. – 2010 (58): 398–406. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.06.032>
14. Calogero A., Condorelli R., Russo G., Vignera S.L. Conservative nonhormonal options for the treatment of male infertility: antibiotics, anti-inflammatory drugs, and antioxidants // *Bio Med Res Int*. – 2017; 2017:4650182. <https://doi.org/10.1155/2017/4650182>
15. Nerush A., Orlova A., Maslennikova A., Brilkina A., Balalaeva I., Antonova N. et al. The study of hydrogen peroxide level under cisplatin action using genetically encoded sensor HyPer // *Prog Biomed Opt Imaging – Proc SPIE* 2014; 8956. <https://doi.org/10.1117/12.2037737>
16. Wu S., Yan M., Ge R., Cheng C.Y. Crosstalk between Sertoli and Germ cells in male fertility // *Trends Mol Med*. – 2020; 26(2): 215–31. Doi: 10.1016/j.molmed.2019.09.006
17. Hauser A.S., Chavali S., Masuho I. et al. Pharmacogenomics of GPCR drug targets // *Cell*. – 2018; 172(1–2):4–54.e19. Doi: 10.1016/j.cell.2017.11.033
18. Vaudry H., Toton M.C., Vaudry D. Editorial: trends in regulatory peptides // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018; 9: 125. Doi: 10.3389/fendo.2018.00125
19. Zhang D., Wang Y., Lin H. et al. Function and therapeutic potential of G protein-coupled receptors in epididymis // *Br J Pharmacol*. – 2020; 177(24): 5489–508. Doi: 10.1111/bph.15252
20. Amaral A. et al. The combined human sperm proteome: cellular pathways and implications for basic and clinical science // *Hum. Reprod. Update*. – 2014; 20(1):40–62.
21. Griswold M.D. 50 years of spermatogenesis: Sertoli cells and their interactions with germ cells // *Biol. Reproduct*. – 2018, 99(1), 87–100. Doi:10.1093/biore/iox027
22. Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Берников А.Н. и др. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата на основе регуляторных полипептидов семенников PPR-001 // *Урология*. – 2021; 6:100–8. ■