

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-99-105>

Применение рекомбинантного ФСГ в лечении бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ю.В. Олефир¹, Д.М. Монаков^{2,3}, М.А. Родионов⁴, А.Р. Живулько⁵, И.В. Виноградов³, Д.М. Попов⁶

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; д.8, стр. 2, ул. Трубецкая, Москва, 119991, Россия

² ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; д. 27, ул. Большая Серпуховская, Москва, 115093, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

⁴ ООО «Медицинский Центр ВРТ» «Новая жизнь»; д. 7, ул. Советской Армии, Москва, 127018, Россия

⁵ ООО «Центр иммунологии и репродукции»; д. 22/24, стр.2, Овчинниковская наб., Москва, 115035, Россия

⁶ ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им Н.А. Семашко»; домовл. 23, корп. 8, Ставропольская ул., Москва, 109386, Россия

Контакт: Живулько Андрей Романович, a.zhivulko@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Мужское бесплодие, обусловленное высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, остается одной из значимых проблем репродуктивной медицины. Одним из методов его преодоления может быть применение препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), однако результаты исследований по данному вопросу неоднозначны. Цель настоящего обзора литературы — систематизация публикаций по данной проблематике.

Материалы и методы. Проведены поиск, анализ и систематизация публикаций в базах данных PubMed, eLibrary.ru, Clinicaltrials.gov с использованием ключевых слов «мужское бесплодие» («male infertility»), «фрагментация ДНК сперматозоидов» («sperm DNA fragmentation»), «лечение» («treatment»), «фолликулостимулирующий гормон» («follicle stimulating hormone»), «ФСГ» («FSH»). Отобрано 76 публикаций, которые были включены в настоящий обзор.

Результаты и обсуждение. Целостность генетического материала сперматозоида — одно из обязательных условий формирования нормального эмбриона. Его повреждение реализуется двумя основными путями — индукцией апоптоза и прямым повреждением ДНК активными формами кислорода. ФСГ стимулирует сперматогенез, а также препятствует индукции апоптоза сперматозоидов посредством активации протеинкиназы В/АКТ. Также ФСГ регулирует упаковку хроматина и повышает способность сперматозоидов к связыванию с гиалуроновой кислотой. Его применение у бесплодных мужчин приводило к улучшению морфологических показателей спермограммы, увеличению подвижности сперматозоидов, снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, однако полученные данные трудно сопоставимы из-за гетерогенности групп пациентов, включенных в исследование, отсутствия стандартизации методов исследования уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и использования различных пороговых значений этого показателя.

Выводы. Терапия препаратами рекомбинантного ФСГ является одним из перспективных методов преодоления бесплодия у пациентов с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Гетерогенность опубликованных исследований не позволяет сделать однозначных выводов относительно ее влияния на целостность генетического материала сперматозоидов. В будущих исследованиях необходимо использование строгих критериев включения, таких как пороговые значения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и результаты фармакогенетического исследования.

Ключевые слова: мужское бесплодие; фрагментация ДНК сперматозоидов; лечение; фолликулостимулирующий гормон; ФСГ.

Для цитирования: Олефир Ю.В., Монаков Д.М., Родионов М.А., Живулько А.Р., Виноградов И.В., Попов Д.М. Применение рекомбинантного ФСГ в лечении бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(2):99-105; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-99-105>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-99-105>

The use of recombinant FSH in the treatment of infertility associated with a high level of sperm DNA damage

LITERATURE REVIEW

Yu. V. Olefir¹, D.M. Monakov^{2,3}, M.A. Rodionov⁴, A.R. Zhivulko⁵, I.V. Vinogradov³, D.M. Popov⁶

¹ Sechenov University; 8, bld.2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia

³ RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

⁴ «New Life IVF» clinic; 7, Soviet Army str., Moscow, 127018, Russia

⁵ «Center of Immunology and Reproduction»; 22/24, bld.2, Ovchinnikovskaya emb., Moscow, 115035, Russia

⁶ Clinical hospital «RZD-Medicine» n.a. N.A. Semashko; 23, bld.8, Stavropolskaya str., Moscow, 109386, Russia

Contacts: Andrey R. Zhivulko, a.zhivulko@yandex.ru

Summary:

Introduction. Male infertility, caused by a high level of sperm DNA fragmentation, remains one of the significant problems of reproductive medicine. One of the methods to overcome it may be the use of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH), but the results of studies on this issue are ambiguous. The purpose of this literature review is to systematize publications on this issue.

Materials and methods. The search, analysis and systematization of publications in the databases PubMed, eLibrary.ru, Clinicaltrials.gov were carried out using the keywords «male infertility», «sperm DNA fragmentation», «treatment», «follicle stimulating hormone», «FSH». Seventy six publications were selected and included in this review.

Results and discussion. The integrity of the genetic material of the sperm is one of the prerequisites for the formation of a normal embryo. Its damage occurs in two main ways: induction of apoptosis and direct damage to DNA by reactive oxygen species. FSH stimulates spermatogenesis and also prevents the induction of spermatozoa apoptosis through the activation of protein kinase B/AKT. Also FSH regulates chromatin packing and increases the ability of spermatozoa to bind to hyaluronic acid. Its use in infertile men led to an improvement in the morphological parameters of spermogram, sperm motility, a decrease in the level of sperm DNA fragmentation, however, the data obtained are difficult to compare due to the heterogeneity of the patient groups included in the study, the lack of standardization of methods for studying the level of sperm DNA fragmentation and using its different threshold values.

Conclusions. Therapy with recombinant FSH is one of the promising methods for overcoming infertility in patients with a high level of sperm DNA fragmentation. The heterogeneity of published studies does not allow to draw unambiguous conclusions regarding its effect on the integrity of the genetic material of spermatozoa. Future studies need to use strict inclusion criteria, such as thresholds for the level of sperm DNA fragmentation and the results of a pharmacogenetic study.

Key words: male infertility; DNA fragmentation; treatment; follicle-stimulating hormone; FSH.

For citation: Olefir Yu.V., Monakov D.M., Rodionov M.A., Zhivulko A.R., Vinogradov I.V., Popov D.M. The use of recombinant FSH in the treatment of infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(2):99-105; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-99-105>

ВВЕДЕНИЕ

Мужское бесплодие, ассоциированное с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, является значимой проблемой репродуктивной медицины [1, 2]. Далеко не всегда коррекция модифицируемых факторов мужского бесплодия, а также антиоксидантная терапия приводит к нормализации показателей целостности генетического материала [3–6]. Одним из перспективных методов преодоления бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, является терапия рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) [5, 6].

ФСГ — основной гормон, регулирующий развитие и функцию мужских и женских гонад. Это гликопротеин, состоящий из двух цепей, альфа (92 аминокислоты) и бета (111 аминокислот). Гормон оказывает свое биологическое действие посредством связывания с рецептором ФСГ, относящимся к семейству семиспиральных трансмембранных G-белок-связанных рецепторов, который экспрессируется в гонадах. После связывания с рецептором ФСГ активирует цАМФ-протеинкиназу А и каскад реакций, регулирующий экспрессию генов через фосфорилирование факторов транскрипции CREB (Camp Response Element-Binding Protein). Биологическое действие ФСГ зависит от чувствительности рецепторного аппарата, на который, в свою очередь, влияет полиморфизм гена рецептора ФСГ [7, 8], а также гена, кодирующего бета-цепь гормона [9]. Таким образом, ответ на лечение с использованием ФСГ, как у женщин [10, 11] так и у мужчин [12, 13], зависит от полиморфизма этих генов.

ФСГ играет важную роль в поддержании процесса сперматогенеза [14], что было продемонстрировано в

исследованиях на животных, в моделях с инактивированным геном рецептора ФСГ [15–17].

Терапия с использованием очищенного и рекомбинантного ФСГ была предложена в качестве лечения олигозооспермии у пациентов с нормогонадотропным состоянием. Ряд исследований оценивали эффективность лечения пациентов с нарушением сперматогенеза, в частности олигозооспермии. Несмотря на то, что многие из этих исследований показали увеличение концентрации и подвижности сперматозоидов на фоне лечения, эффективность терапии с применением ФСГ остается предметом дискуссии [12, 18, 19]. Еще более неоднозначными остаются данные об эффекте лечения тератозооспермии препаратами ФСГ [20–27].

Противоречивые результаты этих исследований по всей видимости вызваны гетерогенностью исследуемых групп по критериям включения (базальный уровень ФСГ, генотипы бета цепи ФСГ и рецептора ФСГ), дозировке и продолжительности лечения препаратом ФСГ.

Несмотря на это, Кокрановский метаанализ, включавший только рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, показал увеличение частоты беременности и живорождения при планировании беременности натуральным путем в парах с мужским фактором бесплодия на фоне терапии препаратами ФСГ, его влияния на эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) выявлено не было [25].

В недавнем метаанализе 15 исследований, включавшем 614 мужчин, которым проводилась терапия ФСГ, и 661 пациентов, принимавших плацебо или не получавших лечения, также показано увеличение частоты беременности при ее планировании натуральным путем, а также после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), вне зависимости от методики ■

[26]. Одиннадцать исследований, включенных в этот метаанализ, также показали увеличение концентрации и подвижности сперматозоидов, однако статистически значимой корреляции между частотой беременности и этими показателями спермограммы выявлено не было. Таким образом, увеличение частоты беременности, наблюдавшееся в этих исследованиях, вызвано не положительным влиянием терапии ФСГ на стандартные показатели качества эякулята. Вероятно, такой эффект терапии ФСГ обусловлен влиянием на другие функциональные характеристики сперматозоидов [28].

Е. Casamonti с соавт. было показано, что лечение с использованием ФСГ приводит к увеличению процента сперматозоидов, способных связываться с гиалуроновой кислотой [29]. Способность к связыванию с гиалуроновой кислотой говорит о зрелости сперматозоидов [30]. Таким образом, исследование, проведенное Е. Casamonti и соавт., говорит об улучшении тестикулярной функции у пациентов на фоне терапии ФСГ, что отражается в повышении содержания зрелых сперматозоидов [29].

Незрелость хроматина сперматозоидов может быть также причиной повышения уязвимости генетического материала сперматозоидов для окислительного стресса. По этой причине терапия ФСГ может быть эффективным средством лечения мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов.

С целью систематизации имеющихся публикаций по данной проблеме нами был подготовлен данный обзор литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены поиск, анализ и систематизация публикаций в базах данных PubMed, eLibrary.ru, Clinicaltrials.gov с использованием ключевых слов «мужское бесплодие» («male infertility»), «фрагментация ДНК сперматозоидов» («sperm DNA fragmentation»), «лечение» («treatment»), «фолликулостимулирующий гормон» («follicle stimulating hormone»), «ФСГ» («FSH»). В результате было отобрано 76 публикаций, которые были включены в настоящий обзор литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фрагментация ДНК сперматозоидов

Основной функцией сперматозоида является доставка генетического материала в ооцит. Целостность генетического материала как сперматозоида, так и ооцита является обязательным условием нормального развития эмбриона.

Повреждение генетического материала сперматозоидов может происходить на разных уровнях мужского репродуктивного тракта. Существующие данные говорят о том, что фрагментация ДНК сперматозоидов может раз-

виваться на уровне тестикул, придатков яичка, семявыносящего протока, а также в момент эякуляции.

Было показано что различные факторы могут приводить к повреждению генетического материала сперматозоидов, однако механизм повреждения реализуется посредством двух основных путей: индукция апоптоза, которая приводит к активации эндонуклеаз, и прямого повреждения генетического материала активными радикалами кислорода [31, 32]. Инициация процесса апоптоза происходит в процессе сперматогенеза в связи с тем, что какие-либо факторы приводят к нарушению тестикулярной функции и процесса конденсации хроматина [33, 34].

Незавершенный процесс апоптоза приводит к появлению в эякуляте сперматозоидов с маркерами клеточной гибели [35].

Несмотря на то, что свободные радикалы в небольших количествах играют важную роль в таких процессах, как капацитация, обеспечение подвижности и акросомальной реакции сперматозоидов, в случае их избыточной продукции и подавления антиоксидантной системы развивается окислительное повреждение генетического материала сперматозоидов и других клеточных структур [36, 37].

Нарушение процесса конденсации хроматина делает генетический материал сперматозоида особенно уязвимым для повреждения активными формами кислорода (АФК). Несмотря на то, что оксидативный стресс может оказывать повреждающее действие на сперматозоиды на всех этапах сперматогенеза и при их движении по репродуктивному тракту, имеющиеся данные говорят о том, что окислительное повреждение развивается в большей степени во время транспорта сперматозоидов по репродуктивному тракту, в то время как повреждение, связанное с механизмами апоптоза, развивается на этапе сперматогенеза [34].

Было показано, что большое содержание нежизнеспособных сперматозоидов в эякуляте ассоциировано с обнаружением сонографических признаков аномалии тестикул, в то время как увеличение содержания сперматозоидов с фрагментацией ДНК и высоким процентом жизнеспособности было ассоциировано с ультразвуковыми признаками воспалительного процесса в предстательной железе и семенных пузырьках [38].

Существуют также данные о том, что повреждение генетического материала может происходить в процессе инкубации эякулята, а также в ходе микроманипуляций селекции сперматозоидов при проведении процедуры ВРТ [39–42]. В последнем случае сперматозоиды с поврежденным генетическим материалом имеют высокую степень подвижности и, вероятно, фрагментация ДНК вызвана контаминацией материала тяжелыми металлами при проведении разделения клеток в градиенте плотности. По всей видимости, жизнеспособные сперматозоиды с поврежденным генетическим материалом представляют наиболее «опасную» фракцию сперматозоидов в эякуляте, так как могут участвовать в процессе фертилизации и приводить к образованию нежизнеспособных эмбрионов.

Многие исследования показали взаимосвязь высокого уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и снижения частоты беременности при планировании натуральным путем а также при выполнении процедур ВРТ [43–48].

Необходимо отметить, что эти исследования отличаются по ключевым характеристикам, таким как критерии включения пациентов в исследование и методы оценки целостности генетического материала сперматозоидов.

Фрагментация ДНК сперматозоидов может измеряться различными методами, среди которых наиболее распространенными являются TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick End Labeling), COMET (его также называют Single-cell gel electrophoresis), SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay) и SCD (Sperm Chromatin Dispersion) [49].

Исследования сложно сравнить, так как различные методики позволяют определять различные виды повреждения генетического материала (двухпочечные и однопочечные разрывы). Недавно опубликованные метаанализы показали что, именно методы TUNEL и COMET имеют наибольшее прогностическое значения в отношении частоты беременности при проведении процедур ВРТ [47, 48].

Учитывая то, что основным механизмом повреждения генетического материала сперматозоидов является оксидативный стресс и апоптоз, то и основными подходами к устранению фрагментации ДНК сперматозоидов должно быть назначение антиоксидантов и препаратов, препятствующих развитию апоптоза.

Во многих исследованиях проводилась оценка эффективности антиоксидантной терапии в лечении пациентов с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов [49–55]. Результаты большинства исследований показали протективное действие антиоксидантов в отношении повреждения генетического материала сперматозоидов [49–52]. Однако необходимо отметить, что многие из этих исследований были неконтролируемыми и имели небольшие выборки. Сравнение этих исследований также затруднено в виду разнородности исследуемых групп, состава антиоксидантной терапии, а также ее длительности.

Влияние лечения с применением ФСГ на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов

Эффективность терапии ФСГ в лечении бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, оценивалась в крупном метаанализе 6 исследований, включавшем данные о 383 пациентах. Его результаты показали небольшое, но статистически значимое снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов после 3 месяцев терапии ФСГ, однако улучшения таких показателей, как концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов, не наблюдалось [56]. Следует отметить, что исследования, входившие в метаанализ, были в значи-

тельной степени гетерогенны – как по критериям включения, так и по схемам лечения. В одном исследовании включались пациенты с олигозооспермией [57], в других двух — пациенты с олигоастенотератозооспермией [21, 58]. В исследовании, выполненном S. Palomba и соавт., включались пациенты со снижением как минимум одного показателя спермограммы [59], а в исследовании A. Garolla с соавт. – пациенты с бесплодием, вызванным любыми причинами за исключением инфекции добавочных половых желез и иммунного фактора [60].

Единственным исследованием, в котором критерием включения был уровень фрагментации ДНК сперматозоидов выше 15% было исследование, выполненное M. Simonì [12]. Интересно отметить, что M. Ruvolo и соавт. выявили значительное снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов, имевших более 15% сперматозоидов с поврежденным генетическим материалом [58].

N. Colacurci и соавт. представили данные многоцентрового исследования, включавшего 103 пациента, которым проводилась терапия ФСГ в течение 3 месяцев [61]. Ими было показано небольшое, но статистически значимое снижение фрагментации ДНК на фоне терапии. При этом было отмечено, что наибольший эффект отмечался у 48 пациентов, имевших уровень фрагментации ДНК сперматозоидов более 17%, а также то, что такой модифицируемый фактор образа жизни, как табакокурение, может достаточно сильно снизить эффективность лечения.

Метаанализ, выполненный D. Santi с соавт., в свою очередь, не выявил разницы в степени повреждения генетического материала между пациентами, которым проводилась терапия ФСГ, и группами сравнения [56]. Клинические исследования, включенные в метаанализ, выполненный D. Santi с соавт., были гетерогенны в отношении схем терапии, а также методик оценки повреждения генетического материала, хотя в большей части из них использовался метод TUNEL [12, 21, 57, 58, 60]. Необходимо отметить, что TUNEL является нестандартизованным методом, и даже небольшая вариация в алгоритме выполнения исследования может в значительной степени повлиять на его результаты [62, 63]. Эти факторы могут быть причиной того, что авторам данного метаанализа не удалось выявить положительного влияния терапии ФСГ на целостность генетического материала сперматозоидов, наблюдавшегося в других исследованиях.

Имеются также данные о том, что некоторые полиморфизмы гена рецептора ФСГ ассоциированы с менее выраженным ответом при проведении гормональной терапии [12, 64]. По этой причине тщательная селекция пациентов в таких исследованиях может быть ключевым фактором получения достоверных результатов.

Безусловно, необходимы крупные исследования для определения роли терапии ФСГ в лечении пациентов с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. ■

Такие исследования должны иметь определенные критерии включения, в частности наличие у пациентов уровня фрагментации ДНК сперматозоидов не ниже определенного порогового значения, а также исследование полиморфизма гена рецептора ФСГ.

Необходимо отметить, что, в связи с отсутствием международной стандартизации методики оценки фрагментации ДНК сперматозоидов, референсные значения зависят от конкретного метода. В настоящее время единственной возможностью определения нижнего референса для этого показателя является сравнение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у фертильных и бесплодных в каждой конкретной лаборатории с использованием определенного метода.

Механизмы влияния ФСГ на целостность генетического материала сперматозоидов

Предполагается, что в основе протективного действия, оказываемого ФСГ на целостность генетического материала сперматозоидов, лежит его ингибирующее влияние на апоптоз, а также стимуляция дозревания хроматина на уровне сперматогенного эпителия [34]. Имеющиеся данные позволяют говорить об ингибирующем действии ФСГ на уровне как женских, так и мужских гонад. Этот гормон является основным антагонистом развития апоптоза в яйцеклетках, индуцированного оксидативным стрессом [65, 66].

Было показано, что супрессия или иммунологическая нейтрализация ФСГ приводит к увеличению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов в тестикулах [67]. Супрессия ФСГ индуцирует апоптоз в основном посредством внутренних механизмов, таких как увеличение активности каспаз в сперматогониях [68], однако другие молекулярные механизмы, посредством которых ингибирование ФСГ приводит к запуску процесса апоптоза, изучены недостаточно.

На животных моделях было выявлено, что инициации процесса апоптоза предшествовала активация протеинкиназы р38 МАРК и синтазы оксида азота [69]. Это, по всей видимости, происходит и у людей [68]. Вероятно ФСГ оказывает ингибирующее действие на апоптоз как в клетках Сертоли, так и половых клетках как до, так и после мейоза [67, 70].

S.M. Ruwanpura с соавт. было показано, что механизмы действия ФСГ на выживаемость половых клеток могут быть различными в зависимости от их типа [68]. В клетках Сертоли ФСГ оказывает ингибирующее действие на апоптоз посредством активации протеинкиназы В/АКТ [71]. Эти данные говорят о том, что ФСГ может регулировать пролиферацию и развитие половых клеток как напрямую, действуя на внутриклеточные механизмы, так и опосредованно через клетки Сертоли.

Есть также данные об эффекте ФСГ на созревание сперматозоидов. В. Vaccetti и соавт. сообщают об улучшении качества эякулята и ультраструктурных характе-

ристик сперматозоидов у пациентов, имевших высокое содержание маркеров апоптоза и незрелости в половых клетках [72].

Результаты исследования, проведенного E. Casamonti и соавт., также подтверждают положительное влияние ФСГ на созревание сперматозоидов. Ими было выявлено, что ФСГ увеличивает число сперматозоидов, способных связываться с гиалуроновой кислотой [29]. Было также выявлено нарушение замещения гистонов на протамины в процессе сперматогенеза у мышей с индуцированной ФСГ депривацией посредством нокаута гена рецептора ФСГ, что приводило к нарушению конденсации хроматина [73].

От зрелости сперматозоида сильно зависит целостность его генетического материала. В процессе сперматогенеза происходит замещение гистонов на протамины, и нарушение этого процесса может приводить к повышению уязвимости генетического материала сперматозоидов для атаки активными радикалами [74, 75]. В дополнение к этому, есть данные, которые говорят о том, что нарушение упаковки хроматина также может быть триггером процесса апоптоза [34].

Необходимо также отметить, что повышение способности сперматозоидов к связыванию с гиалуроновой кислотой было ассоциировано с высокой степенью упаковки хроматина и низким уровнем фрагментации ДНК [30, 76].

Как уже было отмечено, фрагментация ДНК может быть вызвана прямым действием активных форм кислорода. Несмотря на то что данных, подтверждающих наличие антиоксидантных свойств у ФСГ в тестикулах и клетках сперматогенного эпителия, нет, исключать такие свойства этого гормона нельзя, так как было показано, что ФСГ ингибирует индуцированный оксидативным стрессом апоптоз в клетках яичников [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мужское бесплодие, связанное с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, представляет значительную проблему, однако до сегодняшнего дня имеется крайне ограниченный набор эффективных методик лечения этой категории пациентов. Терапия с применением ФСГ является одним из перспективных методов лечения пациентов с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Однако гетерогенность опубликованных исследований не позволяет сделать однозначных выводов относительно влияния терапии ФСГ на целостность генетического материала сперматозоидов. В будущих исследованиях критериями включения должны быть строгие пороговые значения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, а также определенные результаты фармакогенетического исследования, определяющего категорию пациентов, у которых терапия с применением ФСГ не будет эффективной. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Hum Fertil* 2015;18(3):225–9. <https://doi.org/10.3109/14647273.2015.1050462>.

51. Jannatifar R, Parivar K, Roodbari NH, Nasr-Esfahani MH. Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reprod Biol Endocrinol* 2019;17(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0468-9>.

52. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности комплекса ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и альфа-липовой кислоты (СпермАктин® Форте) в лечении мужского бесплодия. *Урология* 2016;(1 Suppl):35–43. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of a complex of acetyl-L-carnitine, L-carnitine fumarate and alpha-lipoic acid (SpermActin® Forte) in the treatment of male infertility. *Urologiya = Urol* 2016;(1 Suppl):35–43. (In Russian)].

53. Oleszczuk K, Augustinsson L, Bayat N, Giverkman, Bungum M. Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained infertile couples. *Andrology* 2013;(1):357–60. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2012.00041.x>.

54. Williams EA, Parker M, Robinson A, Pitt S, Pacey AA. A randomized placebo-controlled trial to investigate the effect of lactoylucopen on semen quality in healthy males. *Eur J Nutr* 2019;59(2):825–33. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02091-5>.

55. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub3>.

56. Santi D, Spaggiari G, Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management – meta-analyses. *Reprod Biomed Online* 2018;37(3):315–26. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.06.023>.

57. Garolla A, Selice R, Engl B, Bertoldo A, Menegazzo M, Finos L, et al. Sperm count as a predictor of response to FSH therapy. *Reprod Biomed Online* 2014;29(1):102–12. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.014>.

58. Ruvolo G, Roccheri MC, Bruculeri AM, Longobardi S, Cittadini E, Bosco L. Lower sperm DNA fragmentation after r-FSH administration in functional hypogonadotropic hypogonadism. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(4):497–503. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9951-y>.

59. Palomba S, Falbo A, Espinola S, Rocca M, Capasso S, Cappiello F, et al. Effects of highly purified follicle-stimulating hormone on sperm DNA damage in men with male idiopathic subfertility: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011;34(10):747–52. <https://doi.org/10.3275/7745>.

60. Garolla A, Ghezzi M, Cosci I, Sartini B, Bottacin A, Engl B, et al. FSH treatment in infertile males candidate to assisted reproduction improved sperm DNA fragmentation and pregnancy rate. *Endocrine* 2017;56(2):416–25. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1037-z>.

61. Colacurci N, De Leo V, Ruvolo G, Piomboni P, Caprio F, Pivonello R, et al. Recombinant FSH improves sperm DNA damage in male infertility: a phase II clinical trial. *Front Endocrinol* 2018;9:383. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00383>.

62. Muratori M, Tamburrino L, Tocci V, Costantino A, Marchiani S, Giachini C, et al. Small variations in crucial steps of TUNEL assay coupled to flow cytometry greatly affect measures of sperm DNA fragmentation. *J Androl* 2010;31(4):336–45. <https://doi.org/10.2164/jandrol.109.008508>.

63. Muratori M, Forti G, Baldi E. Comparing flow cytometry and fluorescence microscopy for analyzing human sperm DNA fragmentation by TUNEL labeling. *Cytometry A* 2008;73(9):785–7. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20615>.

64. Ferlin A, Vinanzi C, Selice R, Garolla A, Frigo AC, Foresta C. Toward a pharmacogenetic approach to male infertility: polymorphism of follicle-stimulating hormone beta-subunit promoter. *Fertil Steril* 2011;96(6):1344–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.034>.

65. Chun SY, Eisenhauer KM, Minami S, Billig H, Perlas E, Hsueh AJ. Hormonal regulation of apoptosis in early antral follicles: follicle-stimulating hormone as a major survival factor. *Endocrinology* 1996;137(4):1447–56. <https://doi.org/10.1210/endo.137.4.8625923>.

66. Tsai-Turton M, Luderer U. Opposing effects of glutathione depletion and follicle-stimulating hormone on reactive oxygen species and apoptosis in cultured preovulatory rat follicles. *Endocrinology* 2006;147(3):1224–36. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1281>.

67. Tesarik J, Martinez F, Rienzi L, Iacobelli M, Ubaldi F, Mendoza C, et al. In vitro effects of FSH and testosterone withdrawal on caspase activation and DNA fragmentation in different cell types of human seminiferous epithelium. *Hum Reprod* 2002;17(7):1811–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.7.1811>.

68. Ruwanpura SM, McLachlan RI, Stanton PG, Meachem SJ. Follicle-stimulating hormone affects spermatogonial survival by regulating the intrinsic apoptotic pathway in adult rats. *Biol Reprod* 2008;78(4):705–13. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.065912>.

69. Vera Y, Erkkila K, Wang C, Nunez C, Kyttaenen S, Lue Y, et al. Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and inducible nitric oxide synthase in apoptotic signaling of murine and human male germ cells after hormone deprivation. *Mol Endocrinol* 2006;20(7):1597–609. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0395>.

70. Billig H, Furuta I, Rivier C, Tapanainen J, Parvinen M, Hsueh AJ. Apoptosis in testis germ cells: developmental changes in gonadotropin dependence and localization to selective tubule stages. *Endocrinology* 1995;136(1):5–12. <https://doi.org/10.1210/endo.136.1.7828558>.

71. Gonzalez-Robayna IJ, Falender AE, Ochsner S, Firestone GL, Richards JS. Follicle-stimulating hormone (FSH) stimulates phosphorylation and activation of protein kinase B (PKB/Akt) and serum and glucocorticoid-induced kinase (Sgk): evidence for a kinase-independent signaling by FSH in granulosa cells. *Mol Endocrinol* 2000;14(8):1283–300. <https://doi.org/10.1210/mend.14.8.0500>.

72. Baccetti B, Strehler E, Capitani S, Collodel G, De Santo M, Moretti E, et al. The effect of follicle stimulating hormone therapy on human sperm structure (Notulae seminologicae 11). *Hum Reprod* 1997;12(9):1955–68. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.9.1955>.

73. Krishnamurthy H, Danilovich N, Morales CR, Sairam MR. Qualitative and quantitative decline in spermatogenesis of the follicle-stimulating hormone receptor knockout (FORKO) mouse. *Biol Reprod* 2000;62(5):1146–59. <https://doi.org/10.1095/biolreprod62.5.1146>.

74. Sakkas D, Manicardi G, Bianchi PG, Bizzaro D, Bianchi U. Relationship between the presence of endogenous nicks and sperm chromatin packaging in maturing and fertilizing mouse spermatozoa. *Biol Reprod* 1995;52(5):1149–55. <https://doi.org/10.1095/biolreprod52.5.1149>.

75. Marcon L, Boissonneault G. Transient DNA strand breaks during mouse and human spermiogenesis: new insights in stage specificity and link to chromatin remodeling. *Biol Reprod* 2004;70(4):910–8. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.022541>.

76. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, Troilo E, Ciampaglia W, Filicori M. «Physiologic ICSI»: hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality. *Fertil Steril* 2010;93(2):598–604. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.033>.

Сведения об авторах:

Олефир Ю.В. — д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 816947; <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Монаков Д.М. — к.м.н., старший научный сотрудник «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 995385; <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>

Родионов М.А. — врач-уролог ООО «Медицинский Центр ВРТ» «Новая жизнь»; Москва, Россия

Живулько А.Р. — врач-уролог ООО «Центр иммунологии и репродукции»; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1651-4343>

Виноградов И.В. — д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 288453; <https://orcid.org/0000-0001-7469-3952>

Попов Д.М. — врач-уролог Центра урологии, нефрологии и литотрипсии ЧУЗ «Клиническая Больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко»; Москва, Россия

Вклад авторов:

Олефир Ю.В. — разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме исследования, 10%
 Монаков Д.М. — поиск и анализ публикаций по теме исследования, написание статьи, 15%
 Родионов М.А. — поиск и анализ публикаций по теме исследования, 10%
 Живулько А.Р. — поиск и анализ публикаций по теме исследования, написание статьи, 50%
 Виноградов И.В. — поиск и анализ публикаций по теме исследования, 10%
 Попов Д.М. — поиск и анализ публикаций по теме исследования, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 22.02.23

Результаты рецензирования: 24.04.23

Исправления получены: 28.04.23

Принята к публикации: 12.05.23

Information about authors:

Olefir Yu.V. — Dr. Sci., professor, Sechenov University of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 816947; <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Monakov D.M. — PhD, senior researcher, National Medical Research Center of Surgery n.a. A.V. Vishnevsky of the Ministry of Health of Russia; assistant of the Department of Urology and Surgical Nephrology, RUDN University of Russia; Moscow, Russia; РИНЦ Author ID 995385; <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>

Rodionov M.A. — urologist, New Life IVF clinic; Moscow, Russia

Zhivulko A.R. — urologist, Center of Immunology and Reproduction; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1651-4343>

Vinogradov I.V. — Dr. Sci., Professor of the Department of Urology and Surgical Nephrology, RUDN University of Russia; Moscow, Russia; РИНЦ Author ID 288453; <https://orcid.org/0000-0001-7469-3952>

Popov D.M. — urologist of the Centre of Urology, Nephrology and Lithotripsy, Clinical hospital «RZD-Medicine» n.a. N.A. Semashko; Moscow, Russia

Authors' contributions:

Olefir Yu.V. — research design development, relevant literature search and analysis, 10%
 Monakov D.M. — analysis of relevant literature, writing text of the article, 15%
 Rodionov M.A. — analysis of relevant literature, 10%
 Zhivulko A.R. — analysis of relevant literature, writing text of the article, 50%
 Vinogradov I.V. — analysis of relevant literature, 10%
 Popov D.M. — analysis of relevant literature, 5%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 22.02.23

Peer review: 24.04.23

Corrections received: 28.04.23

Accepted for publication: 12.05.23