

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2025-88-8-27-34

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Д. А. Тихонов\*, А. А. Горбунов, С. Е. Миронов, В. П. Фисенко<sup>1</sup>

Представлены сведения о эпидемиологии, классификации, этиологии и современной лекарственной терапии мужского бесплодия. Особое внимание уделено механизмам регуляции сперматогенеза и перспективным направлениям фармакологической коррекции бесплодия у мужчин.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие; лекарственные средства; гонадотропин-рилизинг-гормон; лютеинизирующий гормон; фолликулостимулирующий гормон; тестостерон; селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; ингибиторы ароматазы.

### ВВЕДЕНИЕ

Как известно, бесплодие — заболевание, характеризующееся невозможностью достичь беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции. В отличие от других заболеваний, бесплодие выявляется только тогда, когда пара хочет зачать ребенка, но сталкивается с трудностями [24].

Невозможность воспроизвести потомство часто сопровождается не только увеличением риска развития сопутствующих (в первую очередь, онкологических, метаболических, аутоиммунных и сердечно-сосудистых) заболеваний, по сравнению с фертильной популяцией, но и негативно влияет на эмоциональное и психическое здоровье, а также на социальный статус бесплодных пациентов [5, 35, 48, 51, 52]. Считают, что бесплодием страдают около 17,5 % семейных пар, по некоторым оценкам — порядка 186 млн человек во всем мире [9, 20, 33]. Из них мужское бесплодие (МБ) является причиной отсутствия беременности примерно в 20 – 50 % случаев [21, 46].

По результатам исследований, количество мужчин с МБ составляет в среднем 2,5 – 12 %, а наибольшая частота встречаемости МБ регистрируется в странах Восточной Европы (8 – 12 %) [4, 52]. Отмечена тенденция к неуклонному росту распространения МБ во всем мире, например, в России за последние 20 лет выявлено более чем 2-кратное увеличение общего количества мужчин с бесплодием [1 – 3], а темпы глобального прироста МБ за последние 30 лет составляют примерно 0,3 % в год [24]. Это связывают с отсроченным рождением детей, урбанизацией населения, загрязнением окружающей среды и большим распро-

странением факторов риска (эндокринные заболевания, нездоровые пищевые привычки, употребление алкоголя или наркотических веществ, курение табака, малоподвижный образ жизни, бессонница, повышенный уровень стресса, длительное использование смартфонов и др.) [24, 34, 52].

Кроме того, за последние 25 лет выявлено постепенное ухудшение качества спермы, преимущественно выраженное в снижении концентрации сперматозоидов (на 1,4 – 1,6 % в год) и увеличении частоты встречаемости клеток с аномальной морфологией [24, 52].

### Этиология и классификация МБ

Среди причин возникновения МБ можно выделить анатомические, гормональные, генетические причины, а также связанные со внешней средой (в том числе экологические) и идиопатические факторы. Примерами анатомических причин могут служить: варикоцеле, перенесенные хирургические вмешательства, крипторхизм, перекрут яичка, закупорка семявыносящих протоков и др. К генетическим причинам относят серповидноклеточную анемию, хромосомные aberrации (например, синдром Клайнфельтера, наследственный гемохроматоз, синдром Кальмана) и другие дефекты. Внешними факторами, приводящими к МБ, могут стать генитальные инфекции бактериальной (*Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*) или вирусной природы (вирус папилломы человека, COVID-19, вирус Зика, вирус паротита или аденоассоциированный вирус), применение лекарственных средств (ЛС), облучение и т.д. [15, 42]. Самыми частыми гормональными нарушениями, связанными с развитием МБ, являются эндокринные заболевания, приводящие к тестостерон-дефицитным состояниям и гиперпролактинемии, в частности, гипопизит и краниофарингиома [32, 38]. Идиопатические

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

\* e-mail: tikhonov\_d\_a@staff.sechenov.ru

причины включают в себя клеточные и внеклеточные дефекты спермы неясной этиологии: олигоспермия (олигозооспермия, снижение общего количества сперматозоидов в эякуляте ниже нормальных значений), некроспермия (некрозооспермия, высокое содержание в эякуляте неподвижных сперматозоидов и низкое — живых), азооспермия (отсутствие сперматозоидов в эякуляте), тератозооспермия (высокий процент морфологически аномальных сперматозоидов), астенозооспермия (снижение подвижности сперматозоидов), гиперспермия (объем спермы больше нормальных значений (5 мл)), пиоспермия (лейкоспермия, высокое содержание лейкоцитов в эякуляте), агглютинация сперматозоидов, изменение кислотности спермы, вискозипатия (высокая вязкость эякулята) и др. [38].

Наиболее распространенными причинами МБ считают анатомические дефекты и идиопатические факторы, тогда как гормональные нарушения занимают последнее место [38].

В настоящее время не существует универсальной и общепринятой классификации МБ, а большинство классификаций основано на этиологии, патогенезе или локализации патологического процесса.

По этиологии МБ разделяют на врожденные, приобретенные и идиопатические формы. Врожденные формы МБ наиболее часто встречаются при крипторхизме, хромосомных (анеуплоидии, представленные синдромом Клайнфельтера) и генетических аномалиях (микроделеции Y-хромосомы в области AZF (azoospermia factor), мутации гена *CFTR*, связанные с развитием врожденного двустороннего отсутствия семявыводящего протока).

Среди факторов, приводящих к приобретенному бесплодию, можно выделить гипогонадотропный гипогонадизм, варикоцеле, цирроз печени, ожирение, хирургические операции, применение ЛС: например, алкилирующих агентов (циклофосфамид, бусульфана), антрациклинов (эпирубицин, доксорубицин), платиносодержащих противоопухолевых ЛС (цисплатин), противоопухолевых ЛС растительного происхождения (винкристин, винбластин), ингибиторов тирозинкиназ (иматиниб, сунитиниб, сорафениб), ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб), ингибиторов иммунных контрольных точек (checkpoint inhibitors) (атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб), агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ – гозерелин, дегареликс), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, эсциталопрам, сертралин, пароксетин, флувоксамин), антипсихотических ЛС (хлорпромазин, рисперидон), опиоидных ЛС (кодеин, бупренорфин, оксикодон), ингибиторов 5-альфа-редуктазы (дутастерид, финастерид), агонистов и антагонистов андрогеновых рецепторов (тестостерон, дегидроэпиандростерон, флутамид, спиронолактон), эстрогенов (эстрадиол), ионизирующее излучение (более 0,8 Гр) и др. [31, 35, 48, 49]. В России к

категории идиопатических относят случаи, когда не удается выделить конкретную причину снижения репродуктивной функции, а за рубежом разделяют идиопатические (с обнаруженными нарушениями в спермограмме без выявления причин бесплодия) и необъяснимые (бесплодие, сопровождающееся нормальными параметрами спермы и неустановленной причиной) формы МБ [1, 4, 18, 43].

В соответствии с патогенетической классификацией, наиболее часто используемой в России, выделяют секреторное, экскреторное, иммунологическое и идиопатическое бесплодие [1].

Секреторную форму связывают с нарушением сперматогенеза, которое чаще всего развивается на фоне повреждения тканей яичка как врожденного (анорхизм, монорхизм, крипторхизм, гипоплазия яичек), так и приобретенного характера (при орхите, дистрофических/атрофических процессах в яичках, после перенесенных инфекций, на фоне воспалительных, травматических, послеоперационных осложнений или облучения), а также при нарушении кровообращения в яичках (в случаях развития варикоцеле или интоксикации (в том числе алкогольной) [1].

Экскреторное бесплодие обусловлено состояниями, приводящими к обструкции полового тракта и нарушению выведения эякулята, например, при эректильной дисфункции, постоперационной ретроградной эякуляции, простатите, врожденных аномалиях семявыводящего протока, после проведения хирургических вмешательств (например, как осложнение после удаления паховой грыжи).

Иммунологическая форма МБ возникает из-за развития аутоиммунных реакций в отношении гипоталамуса, гипофиза, тканей яичка или сперматозоидов (при нарушении целостности гемато-тестикулярного барьера и активации иммунного ответа и/или продукции антиспермальных антител (antisperm antibodies)) [27].

МБ можно также разделить по локализации на две группы — центрального (претестикулярного) и периферического типа [21].

МБ центрального генеза развивается при: синдроме Кальмана, пролактиномах, ятрогенном повреждении гипофиза (например, при облучении) и идиопатическом гипогонадотропном гипогонадизме, сопровождающемся снижением синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона [21].

МБ периферического типа, в свою очередь, подразделяют на тестикулярные и посттестикулярные формы [20, 43].

Тестикулярное МБ может быть следствием: крипторхизма, ятрогенного повреждения яичек (противоопухолевыми и другими ЛС), синдрома Клайнфельтера, орхита, ишемии (например, при перекруте яичка), идиопатического гипергонадотропного гипогонадизма (со снижением синтеза тестостерона на фоне гипер-

продукции ФСГ) [45]. Если гипогонадотропный гипогонадизм является следствием дефицита гонадотропинов или избытка пролактина, то гипергонадотропный гипогонадизм, как считают, обусловлен десенситизацией рецепторов к ФСГ, например, на фоне высоких уровней гонадотропинов в крови [21].

Посттестостерональные формы МБ чаще всего возникают на фоне аутоиммунных и инфекционных заболеваний (например, эпидемического паротита, простатита), при обструктивной азооспермии или врожденном двустороннем отсутствии семявыносящего протока [20].

Наиболее часто встречающийся тип МБ представлен гипергонадотропным гипогонадизмом, достигающим 75 % от всех случаев МБ, а доля идиопатических форм составляет около 30–40 % от всех типов МБ [21, 40, 41].

Наиболее распространенным проявлением МБ является астенозооспермия, выявляемая в 20–50 % случаях, тогда как самым тяжелым — азооспермия [41]. Азооспермия встречается примерно у 1 % мужчин в одной из двух форм: обструктивной (при закупорке семенного канальца) и необструктивной (при нарушении продукции спермы). Наиболее часто встречается необструктивная форма — почти в 85–90 % случаев азооспермии [21].

### Регуляция сперматогенеза

Сперматогенез, процесс формирования зрелых сперматозоидов, преимущественно связан с уровнем тестостерона, находящегося, в свою очередь, под контролем ЛГ и ФСГ (рисунок).

Продукция ЛГ и ФСГ находится под контролем ГнРГ, который синтезируется нейронами перивентрикулярной области гипоталамуса и, попадая в гипофиз через гипоталамо-гипофизарные портальные кровеносные сосуды, стимулирует выброс ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза в системный кровоток [19]. Примечательно, что у человека ФСГ секретируется гипофизом в виде нескольких гликозилированных вариантов, отличающихся не только по количеству и составу олигосахаридов, что отражается на их периоде полужизни и изоэлектрической точке, но и на биологической активности, оказывая разное влияние на эндокринную активность клеток Сертоли [13, 34, 43]. Также известно, что состав секретируемого ФСГ изменяется с возрастом.

В свою очередь, синтез ГнРГ регулируется: пролактином, синтезирующимся преимущественно лактоτροφными клетками передней доли гипофиза и в высокой концентрации тормозящим продукцию ГнРГ; гонадотропин-ингибирующим гормоном (ГНИГ), синтезирующимся в дорсомедиальной области гипоталамуса и ингибирующем высвобождение ГнРГ, а после попадания в гипоталамо-гипофизарную портальную систему тормозящим синтез ЛГ и ФСГ и стимулирующим продукцию пролактина гипофизом; а также угне-

тается тестостероном (и эстрадиолом, образующимся из тестостерона под действием ароматазы в гипоталамусе) и ингибином В [19, 34, 45]. Под влиянием ЛГ клетки Лейдига синтезируют и секретируют интратестикулярные стероидные гормоны, в частности, тестостерон и эстрадиол, необходимые для инициации и поддержания сперматогенеза. Стимулируя рецепторы, ассоциированные с G-белком, ЛГ способствует активации аденилатциклазы и стимуляции образования цАМФ, что приводит к фосфорилированию ЛГ-зависимого и ингибируемого ГНИГ транспортным белком StAR (steroidogenic acute regulatory protein). Последний осуществляет вместе с белком-переносчиком TSP0 (mitochondrial translocator protein) перемещение холестерина из внутриклеточных депо к внутренней цитоплазматической мембране митохондрий, где находится 20,22-десмолаза (P450<sub>scc</sub>, CYP11A1), превращающая холестерин в прегненолон. Затем в гладком эндоплазматическом ретикулуме прегненолон превращается в тестостерон, который в дальнейшем секретируется и оказывает стимулирующее воздействие через ядерные рецепторы как на клетки Сертоли, так и на перитубулярные клетки яичек, но угнетает синтез ЛГ и ФСГ через гипоталамо-гипофизарную систему [17, 18]. Стоит отметить, что концентрация интратестикулярного тестостерона, необходимого для поддержания нормального сперматогенеза, значительно превышает таковую в периферической плазме крови (почти в 100 раз) [17, 18, 20]. Это приводит к тому, что введение экзогенного тестостерона, в первую очередь, активирует отрицательную обратную связь и тормозит гипоталамо-гипофизарную систему и, как следствие, угнетает сперматогенез [17].

В зрелых клетках Лейдига под влиянием ароматазы из тестостерона синтезируется эстрадиол, который угнетает дифференцировку фетальных клеток Лейдига, осуществляя тем самым паракринную регуляцию популяции клеток Лейдига, а также тормозит влияние ЛГ на клетки Лейдига, снижая синтез тестостерона и уменьшая количество жизнеспособных сперматозоидов. Считают, что основным источником эстрогенов в яичках у взрослых мужчин являются клетки Лейдига [44].

Клетки Лейдига стимулируют пролиферацию сперматогоний также с помощью синтеза факторов роста, среди которых наиболее важную роль играют эпидермальный фактор роста (ЭФР), амфирегулин, трансформирующий фактор роста альфа (ТФР- $\alpha$ ) [47].

В период внутриутробного развития клетки Лейдига секретируют активин А (достигая пика концентрации к моменту рождения), который в постнатальном периоде уже синтезируется преимущественно перитубулярными клетками [11, 50]. Активин А, представитель суперсемейства ТФР- $\beta$ , в яичках активирует пролиферацию клеток Сертоли, тормозит пролиферацию и стимулирует дифференцировку сперматогоний, а в гипофизе — способствует высвобождению ФСГ [50].

ФСГ, стимулируя рецепторы на клетках Сертоли, активирует белок  $G_{\alpha s}$ , который через аденилатциклазу способствует накоплению цАМФ, активации протеинкиназы А и митоген-активируемой киназы, тем самым изменяя экспрессию генов-мишеней, что в конечном итоге обеспечивает метаболическую и структурную поддержку сперматогенеза через синтез андроген-связывающего белка, цитокинов, протеогликанов, факторов роста (ТФР- $\alpha$ , и  $\beta$ , инсулиноподобный фактор роста), трансферрина, церулоплазмينا, антимюллерова гормона, ингибина В (основного регулятора концентрации ФСГ в плазме крови по отрицательной обратной связи) и других биологически активных веществ, необходимых для созревания сперматозоидов [13, 19, 45, 47].

Клетки Сертоли также являются важным источником эстрадиола в незрелых яичках, стимулируя сперматогонию через мембранные эстрогеновые рецепторы. В процессе созревания яичек сперматиды сами приобретают способность синтезировать эстрадиол с помощью ароматазы, что приводит к паракринному торможению эстроген-продуцирующей способности клеток Сертоли за счет снижения экспрессии ароматазы в последних, а также обеспечивает аутокринную стимуляцию, способствуя пролиферации и угнетая апоптоз сперматоцитов, а также увеличивая подвижность сперматозоидов [44]. На сами клетки Сертоли эстрадиол оказывает тормозящее влияние, угнетая их функциональную активность.

Несмотря на прямое стимулирующее действие эстрадиола на половые клетки мужчин, введение экзогенного эстрадиола не только дозозависимо снижает массу яичек, но и снижает продукцию спермы, что связывают с тормозящим влиянием эстрогенов на клетки Сертоли, сопровождающимся значительным снижением синтеза рецепторов к тестостерону [44].

## I. Лекарственная терапия мужского бесплодия

В основе лекарственной терапии МБ лежит применение гормональных ЛС, влияющих на сперматогенез [20].

### A. Гонадотропин-рилизинг-гормон

Принцип действия ГнРГ основан на стимуляции активности гипофиза с увеличением продукции ЛГ, ФСГ и, как следствие, тестостерона. Наибольшую эффективность в улучшении сперматогенеза (в 59 – 85 % случаев) ГнРГ демонстрирует при врожденной форме гипогонадотропного гипогонадизма, в частности, на фоне дефицита продукции ГнРГ, например, при синдроме Кальмана [20, 21, 28, 37].

К основным недостаткам применения ГнРГ при МБ относят: 1) неэффективность при нарушении функции гипофиза и/или при дефектах рецепторов к ГнРГ; 2) необходимость частого периодического (пульсового) введения ЛС (каждые 2 ч), для чего используются помпы для внутривенного или подкожного введения,

что приводит к высокой стоимости и низкой комплаентности пациентов; 3) высокий риск антителообразования к ГнРГ.

Среди наиболее выраженных побочных эффектов выделяют гиперемию кожи, гинекомастию, эректильную дисфункцию и поверхностный постинъекционный тромбоз [14, 21].

### B. Гонадотропины

В эту группу ЛС входят: человеческий хорионический гонадотропин, имитирующий действие ЛГ; фоллитропин (рекомбинантный ФСГ); менопаузный гонадотропин, содержащий в составе ЛГ и ФСГ в соотношении 1:1 МЕ [21]. Наибольшую эффективность гонадотропины демонстрируют при гипогонадотропном гипогонадизме и азооспермии (эффективность варьирует от 43 до 92 %) как в монотерапии, так и в комбинации с другими ЛС из этой группы [18, 23, 29, 30], тогда как при зугонадизме и идиопатической форме МБ эффективность составляет от 18 до 40 % [18, 21]. Информации об эффективности гонадотропинов при идиопатической форме МБ мало, и она достаточно противоречива, однако некоторые европейские клинические рекомендации (например, Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology) или Клинические рекомендации Италии) включают ФСГ и его аналоги в список ЛС для лечения идиопатической олигозооспермии, тогда как американские рекомендации (Американская урологическая ассоциация — American Urological Association) и Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine) считают возможным использовать ФСГ только при идиопатическом МБ [13, 18, 43].

В настоящее время гонадотропины, в частности, ФСГ, часто используют в качестве эмпирической терапии МБ. По сравнению с применением ГнРГ, введение гонадотропинов более удобно — в виде подкожных инъекций с частотой 2 – 3 раза в неделю.

Недостатками гонадотропинов, по сравнению с ГнРГ, являются более низкая средняя эффективность и необходимость длительного времени для достижения необходимого количества сперматозоидов в эякуляте (до 18 месяцев) [37].

К побочным эффектам ЛС этой группы относят: тошноту, боль в животе, гинекомастию, гиперемию кожи [21].

### B. Агонисты дофаминовых рецепторов

В эту группу ЛС входят каберголин и бромкриптин. Стимулируя  $D_2$ -дофаминовые рецепторы лактотрофных клеток гипофиза, они тормозят секрецию пролактина и, как следствие, увеличивают синтез ГнРГ. Агонисты дофаминовых рецепторов применяют только при гипогонадотропном гипогонадизме на фоне гиперпролактинемии, наиболее часто возникающей при применении антагонистов дофаминовых рецепторов (галоперидол, хлорпромазин, метоклопра-

мид и др.) или развитии пролактин-секретирующих опухолей (пролактином) [16, 20].

Эффективность лечения МБ при гиперпролактинемии — на уровне 82 %, а наиболее частые побочные эффекты препаратов этой группы включают в себя: артериальную гипотензию (в том числе ортостатическую гипотензию), тошноту, аритмии, изменение настроения [21].

### **Г. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов**

Представителями этой группы являются тамоксифен и кломифена цитрат. Обладая свойствами антагонистов эстрогеновых рецепторов в гипоталамусе и гипофизе, они стимулируют продукцию ГнРГ и, как следствие — ЛГ, ФСГ и тестостерона за счет уменьшения эстроген-опосредованного тормозящего действия на гипоталамо-гипофизарную систему [21, 25, 26].

Несмотря на относительно небольшое количество клинических исследований применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР) при МБ, в ряде наблюдений кломифен вызывал значимое увеличение уровня сперматозоидов при идиопатической и эугонадной азооспермии, составляя при этом среднюю эффективность около 17 % при высоком разбросе значений, тогда как использование тамоксифена не выявило изменений в концентрации или подвижности сперматозоидов и продемонстрировало низкую эффективность — около 7 % [21, 26]. Как следствие, в настоящее время активно ведутся поиски прогностических маркеров для повышения эффективности СМЭР, но, к сожалению, пока безуспешно [25]. Кроме того, существуют сведения о риске развития парадоксальных эффектов СМЭР в виде снижения количества сперматозоидов и их подвижности [25].

ЛС этой группы используются в ряде стран, в том числе России, в качестве эмпирической терапии идиопатической формы МБ “off-label” [13, 25]. Применение СМЭР сопровождается достаточно низким риском развития побочных эффектов, при этом кломифена цитрат показал лучшую переносимость и безопасность, по сравнению с тамоксифеном [26]. Самыми распространенными побочными эффектами при применении кломифена цитрата являются головная боль, гинекомастия, частая смена настроения, головокружение, нарушение зрения и чувство усталости, тогда как прием тамоксифена сопровождался еще и нарушениями функции ЖКТ, психическими расстройствами и сердечно-сосудистыми заболеваниями [25, 26].

### **Д. Ингибиторы ароматазы**

ЛС, входящие в группу ингибиторов ароматазы (ИА) (анастрозол, летрозол), тормозят превращение тестостерона в эстрадиол в клетках Лейдига, что приводит к увеличению уровня тестостерона в яичках и угнетению влияния эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную ось, что способствует увеличению сперматогенеза. Наиболее благоприятные изменения гормо-

нального профиля ИА показывают у пациентов с гипер- и гипогонадотропным гипогонадизмом на фоне избыточной массы тела и ожирении, что связывают с высокой степени ароматизации тестостерона в адипоцитах [18]. Однако в настоящее время достоверной информации об эффективности и безопасности ИА в качестве ЛС при МБ мало, а имеющиеся результаты весьма противоречивы [21, 22]. Тем не менее, ИА иногда назначают “off-label” при МБ на фоне отсутствия повышения уровня ФСГ или при идиопатической форме олигозооспермии, несмотря на риск развития гинекомастии, тромбоэмболии, эректильной дисфункции и остеопороза [14, 40, 45]. Среди наиболее частых побочных эффектов ИА можно отметить гиперемиию кожи, головную боль, тошноту, диарею, снижение полового влечения, чувство усталости и слабости.

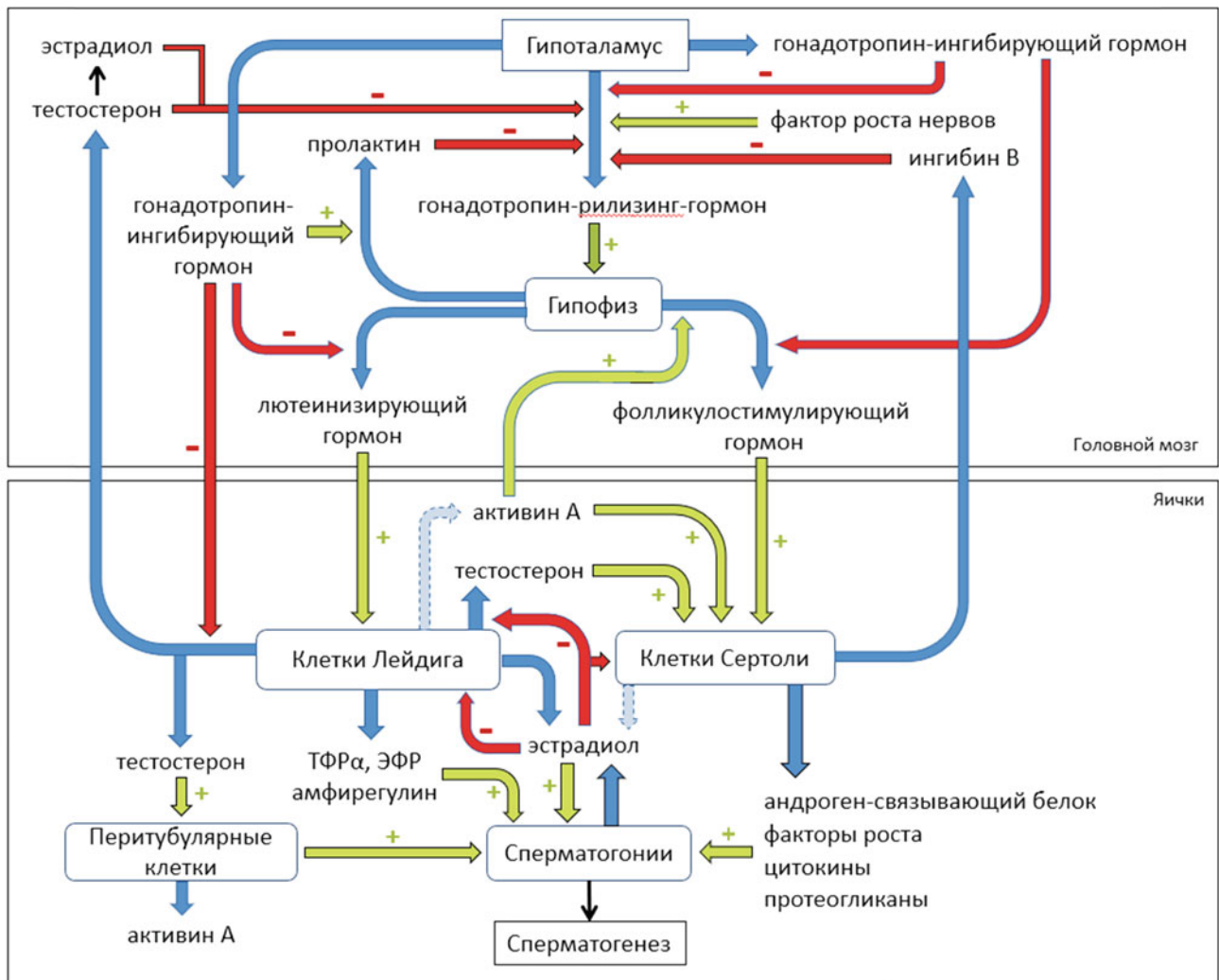
## **II. Перспективы лекарственной терапии мужского бесплодия**

### **1. Рекомбинантные гонадотропины**

Гонадотропины остаются самыми широко применяемыми при МБ гормональными ЛС, однако их использование ограничено недостаточно высокой эффективностью и короткой продолжительностью действия. Поэтому одним из направлений создания новых веществ стала генная инженерия. Так, среди рекомбинантных гонадотропинов получены соединения на основе ФСГ, например, одноцепочечная молекула, состоящая из  $\beta$ -субъединицы ФСГ, соединенной с C-концевой последовательностью (112–145 позиция)  $\beta$ -субъединицы человеческого хорионического гонадотропина,  $\alpha$ -субъединицей ЛГ и C-концевой последовательностью  $\alpha$ -субъединицы человеческого хорионического гонадотропина. Подобные гонадотропины обладают двойной активностью в отношении рецепторов ЛГ и ФСГ, *in vivo* сопоставимую или превосходящую активность нативной формы ФСГ, а также лучшими фармакокинетическими свойствами, в том числе увеличенным периодом полуэлиминации (за счет снижения скорости печеночного клиренса). В настоящее время эти соединения еще не стали объектом клинических исследований, но демонстрируют высокий потенциал в качестве перспективных гормональных соединений при МБ [13].

### **2. Аллостерические модуляторы рецепторов фолликулостимулирующего гормона**

В настоящее время синтезирована группа соединений как белковой, так и непептидной природы, способных к аллостерической регуляции рецепторов ФСГ. Среди них выделяют положительные (positive allosteric modulator) и отрицательные модуляторы (negative allosteric modulator), изменяющие активность рецепторов ФСГ. Наибольший интерес в отношении возможного применения для лечения МБ представляют непептидные положительные модуляторы рецепторов ФСГ, структура которых позволяет вводить их пер-



Эндогенная регуляция сперматогенеза.

Примечания: ТФР — трансформирующий фактор роста, ЭФР — эпидермальный фактор роста.

орально [13]. Среди 104 известных на данный момент положительных модуляторов рецепторов ФСГ можно выделить производные тиазолидинонов (например, 3-((2*S*,5*R*)-5-(2-((3-этокси-4-метоксифенетил)-амино)-2-оксоэтил)-4-оксо-2-(4-(фенилэтинил)-фенил)тиазолидин-3-ил)бензамид), производные дигидропиридина ((*N*-{2-[2-бром-4-((4*R*,7*S*)-3-циано-2-метил-5-оксо-7-пропил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-хинолин-4-ил)-6-этокси-феноксиметил]-4,5-дифтор-фенил}-метансульфонамид), производные бензамидов и другие группы соединений, проходящих скрининг с целью выявления наиболее перспективных соединений для дальнейшего изучения в качестве ЛС [8].

### 3. Фактор роста нервов

Ранее считали, что основная функция фактора роста нервов (ФРН) — поддержание жизнеспособности нервной ткани, однако недавние исследования продемонстрировали влияние ФРН на половую функцию как мужчин, так и женщин [12].

Известно, что ФРН участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарной системы, стимулируя синтезирующие ГнРГ нейроны гипоталамуса через рецепторы TrkA с активацией каскада PKC/p-ERK1/2/p-CREB и приводя к увеличению секреции ГнРГ и далее ЛГ и ФСГ (рисунок) [20].

Было показано, что ФРН в яичках способен связываться с рецепторами p75NTR и Trk на поверхности клеток Лейдига и клеток Сертоли, способствуя пролиферации и дифференцировке клеток Лейдига и увеличению синтеза биологически активных веществ, необходимых для созревания сперматозоидов, клетками Сертоли. На поверхности сперматозоидов также были идентифицированы рецепторы TrkA и p75NTR (p75NTR преимущественно локализованы в средней части и хвосте клетки, тогда как TrkA — в головке и акросоме), активация которых экзогенным ФРН дозозависимо увеличивает выживаемость, подвижность и акросомную реакцию сперматозоидов [20].

На экспериментальных животных с гипогонадизмом и бисульфид-индуцированной азооспермией было продемонстрировано увеличение уровня тестостерона и ЛГ в плазме крови, а также восстановление сперматогенеза [20].

Таким образом, результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что ФРН и его аналоги являются перспективными соединениями для лечения МБ, в частности, вызванного ЛС [20].

#### 4. Ингибиторы фосфодиэстеразы

ЛС из группы ингибиторов фосфодиэстеразы (иФДЭ), как неизбирательные (пентоксифиллин, теофиллин), так и селективные иФДЭ-5, используемые для лечения эректильной дисфункции (силденафил, варденафил), иФДЭ-10А (папаверин), достаточно давно продемонстрировали способность улучшать подвижность и акросомную реакцию сперматозоидов как *in vivo*, так и *in vitro*, посредством активации цАМФ- и цГМФ-сигнальных путей [6, 36, 46]. Однако результаты клинических исследований ЛС из группы иФДЭ оказались противоречивыми у пациентов с МБ, также были выявлены выраженные побочные эффекты, включающие артериальную гипотензию, аритмии, тошноту и рвоту [46].

В настоящее время активно ведутся исследования новых соединений из группы иФДЭ и более стабильных аналогов цАМФ [36]. Одним из подобных стабильных аналогов цАМФ является соединение сВiMP (Sp-5,6-дихлоро-1β-D-рибофуранозил-бензимидазол-3'-5'-цикломонофосфотиоат), а в качестве селективного иФДЭ-10А изучают вещество ТАК-063 (1-(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)фенил)-5-метокси-3-(1-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1*H*)-он). Эти соединения обладают достаточно высокой эффективностью в отношении подвижности сперматозоидов *in vitro*, что может оказаться полезным при МБ, связанного с азооспермией и необструктивной азооспермией [36].

#### 5. Стимуляторы продукции интратестикулярного тестостерона

Учитывая, что одним из ключевых факторов синтеза тестостерона в клетках Лейдига является активность переносчика холестерина TSPO, было синтезировано несколько TSPO-специфических активирующих лигандов (например, эмапунил и соединение FGIN-1-27 (*N,N*-дигексил-2-(4-фторфенил)индол-3-ацетамид)) [7, 17, 39]. Их введение экспериментальным животным *in vivo* приводит к увеличению синтеза не только тестостерона клетками Лейдига, но и к увеличению концентрации ЛГ, что может быть связано с увеличением синтеза нейростероидов, которые оказывают значимое влияние на секрецию ГнРГ [10].

Исследования показали, что активирующие TSPO лиганды способны увеличить концентрацию тестостерона в яичках и в плазме крови, но, в отличие от экзогенного тестостерона, не угнетают сперматогенез [17].

Поэтому поиск и изучение активаторов TSPO является перспективным направлением для поиска ЛС, эффективных при МБ, связанным с гипогонадизмом, а также для возможного использования при тестостерон-дефицитных состояниях без риска нарушения половой функции у мужчин [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МБ представляет собой заболевание, тесно связанное с медицинскими, социальными и экономическими аспектами современного общества. Значительная распространенность и неуклонно увеличивающаяся частота встречаемости МБ определяет необходимость дальнейшего изучения этиопатогенеза МБ и создание условий для увеличения эффективности существующей лекарственной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. О. В. Жукова, Е. В. Ших, *Фармакол. и фармакотер.*, 4, 18 – 26 (2024); doi: 10.46393/27132129 2024 4 18-26
2. И. А. Корнеев, И. А. Мацуева, *Урол. ведом.*, 11(2), 153 – 162 (2021); doi: 10.17816/uroved61509
3. И. А. Корнеев, *Урология*, 1, 102 – 108 (2022); doi: 10.18565/urology.2022.1.102-108
4. Г. С. Лебедев, Н. А. Голубев, И. А. Шадркин и др., *Эксперим. и клин. урол.*, 4, 4 – 12 (2019); doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
5. Н. П. Лихоносов, А. Х. Аюб, А. Ю. Бабенко, С. Ю. Боровец, *Урол. ведом.*, 9(1), 39 – 45 (2019); doi: 10.17816/uroved9139-45
6. Н. П. Наумов, П. А. Щеплев, В. В. Ипатенков и др., *Андрол. и генит. хирургия*, 24(3), 50 – 55 (2023); doi: 10.17650/20709781-2023-24-3-50-55
7. Д. С. Петелин, С. П. Байрамова, Р. В. Ахапкин и др., *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, 123(4), 31 – 36 (2023); doi: 10.17116/jnevro202312304131
8. M. S. Aathi, C. Kumar, K. S. Prabhudesai, et al., *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, 1864(4), 183842 (2022); doi: 10.1016/j.bbamer.2021.183842
9. C. H. Andreassen, R. Holt, L. Juel Mortensen, et al., *Cell. Rep. Med.*, 5(10), 101783 (2024); doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101783
10. P. Bhattarai, S. Rijal, J. P. Bhattarai, et al., *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 13, 1059255 (2023); doi: 10.3389/fendo.2022.1059255
11. E. Bloise, P. Ciarmela, C. Dela Cruz, et al., *Physiol. Rev.*, 99(1), 739 – 780 (2019); doi: 10.1152/physrev.00002.2018
12. R. A. Carrasco, J. Singh, G. P. Adams, *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 16, 83 (2018); doi: 10.1186/s12958-018-0402-6
13. L. Casarini, P. Crépieux, E. Reiter, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 21(7), 2270 (2020); doi: 10.3390/ijms21072270
14. M. Chehab, A. Madala, J. C. Trussell, *Fertil. Steril.*, 103(3), 595 – 604 (2015); doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.122
15. J. Chen, J. Chen, Y. Fang, et al., *Front. Immunol.*, 14, 1139450 (2023); doi: 10.3389/fimmu.2023.1139450
16. J. T. Choy, J. K. Amory, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 105(12), e4194 – e207 (2020); doi: 10.1210/clinem/dgaa390
17. J. Y. Chung, S. Brown, H. Chen, et al., *Biol. Reprod.*, 102(2), 489 – 498 (2020); doi: 10.1093/biolre/ioz174
18. S. C. Esteves, P. Humaidan, F. M. Ubaldi, et al., *Reprod. Biomed. Online*, 48(4), 103647 (2024); doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103647
19. S. C. Esteves, P. Humaidan, *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 23(1), 6 (2025); doi: 10.1186/s12958-024-01333-4

20. G. Ferraguti, F. Fanfarillo, L. Tarani, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(21), 13127 (2022); doi: 10.3390/ijms232113127
21. D. Foran, R. Chen, C. N. Jayasena, et al., *Curr. Opin. Pharmacol.*, **68**, 102333 (2023); doi: 10.1016/j.coph.2022.102333
22. F. Del Giudice, G. M. Busetto, E. De Berardinis, et al., *Asian J. Androl.*, **22**(4), 360 – 367 (2020); doi: 10.4103/aja.aja\_101\_19
23. M. Hao, M. Nie, B. Q. Yu, et al., *Asian J. Androl.*, **22**(4), 390 – 395 (2020); doi: 10.4103/aja.aja\_88\_19
24. B. Huang, Z. Wang, Y. Kong, et al., *BMC Public Health*, **23**(1), 2195 (2023); doi: 10.1186/s12889-023-16793-3
25. M. Huijben, R. L. N. Huijsmans, M. T. W. T. Lock, et al., *Andrology*, **11**(6), 987 – 996 (2023); doi: 10.1111/andr.13388
26. S. Khashaba, S. Khashaba, A. Krishan, et al., *Asian J. Urol.*, **12**(1), 15 – 22 (2025); doi: 10.1016/j.ajur.2024.09.001
27. S. Leathersich, R. J. Hart, *Fertil. Steril.*, **117**(6), 1121 – 1131 (2022); doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.02.010
28. J. Lin, J. Mao, X. Wang, et al., *Medicine (Baltimore)*, **98**(31), e16616 (2019); doi: 10.1097/MD.00000000000016616
29. W. Ma, J. Mao, M. Nie, et al., *Endocr. Pract.*, **27**(11), 1119 – 1127 (2021); doi: 10.1016/j.eprac.2021.04.009
30. G. C. Morris, E. Lloyd-Evans, D. J. Cahill, *J. Assist. Reprod. Genet.*, **38**(4), 803 – 807 (2021); doi: 10.1007/s10815-020-02058-0
31. P. M. Mulawkar, P. N. Maheshwari, V. Gauhar, et al., *J. Hum. Reprod. Sci.*, **16**(4), 268 – 285 (2023); doi: 10.4103/jhrs.jhrs\_90\_23
32. E. V. Munari, M. Amer, A. Amodeo, et al., *Front. Endocrinol.*, **14**, 1201313 (2023); doi: 10.3389/fendo.2023.1201313
33. N. Naik, B. Roth, S. D. Lundy, *Curr. Urol. Rep.*, **26**(1), 17 (2024); doi: 10.1007/s11934-024-01239-z
34. A. F. Odetayo, R. E. Akhigbe, G. E. Basse, et al., *Front. Endocrinol.*, **14**, 1329564 (2024); doi: 10.3389/fendo.2023.1329564
35. N. Oohayyed., M. Mohammed, A. Al-Rahim, et al., *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, **17**(5), 607 – 624 (2023); doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.398
36. N. Oscoz-Susino, G. M. Luque, F. Minotti, et al., *Reproduction*, **169**(4), e240448 (2025); doi: 10.1530/REP-24-0448
37. F. Pallotti, A. Barbonetti, G. Rastrelli, et al., *J. Endocrinol. Invest.*, **45**(10), 1807 – 1822 (2022); doi: 10.1007/s40618-022-01778-7
38. S. Pandravadra, R. Royfman, T. A. Shah, *J. Assist. Reprod. Genet.*, **38**(2), 265 – 276 (2021); doi: 10.1007/s10815-020-02037-5
39. V. Papadopoulos, Y. Aghazadeh, J. Fan, et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, **408**, 90 – 98 (2015); doi: 10.1016/j.mce.2015.03.014
40. H. Pavuluri, Z. Bakhtiary, M. K. Panner Selvam, W. J. G. Helstrom, *Medicina (Kaunas)*, **60**(6), 1008 (2024); doi: 10.3390/medicina60061008
41. R. Pereira, M. Sousa, *Genes (Basel)*, **14**(2), 383 (2023); doi: 10.3390/genes14020383
42. M. J. Rivero, N. Kulkarni, N. Thirumavalavan, R. Ramasamy, *Curr. Opin. Urol.*, **33**(3), 180 – 186 (2023); doi: 10.1097/MOU.0000000000001081
43. D. Santi, G. Corona, A. Salonia, A. Ferlin, *J. Endocrinol. Invest.*, **48**(5), 1085 – 1100 (2025); doi: 10.1007/s40618-024-02524-x
44. M. Schulster, A. M. Bernie, R. Ramasamy, *Asian J. Androl.*, **18**(3), 435 – 440 (2016); doi: 10.4103/1008-682X.173932
45. A. Sharma, S. Minhas, W. S. Dhillon, C. N. Jayasena, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **106**(2), e442 – e459 (2021); doi: 10.1210/clinem/dgaa781
46. A. Sharpe, H. Bhandari, D. Miller, *Hum. Fertil. (Camb.)*, **25**(1), 13 – 23 (2022); doi: 10.1080/14647273.2020.1793420
47. K. Shiraishi, H. Matsuyama, *Endocrine J.*, **64**(2), 123 – 131 (2017); doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0001
48. F. Tüttelmann, M. J. Wyrwoll, J. Steingröver, P. Wieacker, *Dtsch. Arztebl. Int.*, **122**(5), 115 – 120 (2025); doi: 10.3238/arztebl.m2024.0259
49. D. Velez, S. Ohlander, *Fertil. Steril.*, **116**(3), 618 – 624 (2021); doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.1202
50. P. A. F. Whiley, M. C. M. Luu, L. O'Donnell, et al., *Front. Endocrinol.*, **14**, 1234712 (2023); doi: 10.3389/fendo.2023.1234712
51. W. Wu, J. La, K. M. Schubach, et al., *Asian J. Androl.*, **25**(4), 448 – 453 (2023); doi: 10.4103/aja202282
52. Y. Yang, X. Xue, J. Zhou, et al., *Front. Endocrinol.*, **15**, 1412684 (2024); doi: 10.3389/fendo.2024.1412684

Поступила 28.07.25

## MODERN CONCEPTS OF DRUG THERAPY OF MALE INFERTILITY

D. A. Tikhonov\*, A. A. Gorbunov, S. E. Mironov, and V. P. Fisenko

Sechenov University, Moscow, 119048 Russia

\* e-mail: tikhonov\_d\_a@staff.sechenov.ru

The article presents information on the epidemiology, classification, etiology and modern drug therapy of male infertility. Particular attention is paid to the mechanisms of spermatogenesis regulation and promising areas of pharmacological correction of infertility in men.

**Keywords:** male infertility; drugs; gonadotropin-releasing hormone; luteinizing hormone; follicle-stimulating hormone; testosterone; selective estrogen receptor modulators; aromatase inhibitors.