

Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия

Е.А. Ефремов^{1, 2}, Е.В. Касатонова³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, Москва 117997, ул. Островитянова, 1;

²Международный центр андрологии; Россия, 127486 Москва, Коровинское шоссе, 9, корп. 2;

³Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1

Контакты: Елена Владимировна Касатонова kasatonova@yandex.ru

Для значительного числа пар во всем мире мужское бесплодие является серьезным испытанием. Это непростой клинический вызов и для андролога – до 50 % случаев мужского бесплодия не имеют идентифицируемой этиологии, и в арсенале врачей отсутствуют эффективные, основанные на доказательствах, методы лечения. Длительное время для эмпирической терапии использовались антиоксиданты, но до сих пор нет убедительных данных, что фертильность и частота живорождений действительно улучшаются после приема антиоксидантных добавок. Данный обзор является попыткой обобщить текущие и перспективные методы терапии идиопатического бесплодия у мужчин. Особое внимание уделено регуляторным пептидам как многообещающим средствам для улучшения мужской фертильности.

Ключевые слова: мужское бесплодие, антиоксидантная терапия, регуляторные пептиды

Для цитирования: Ефремов Е.А., Касатонова Е.В. Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):48–53. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-48-53

Current and promising methods of idiopathic male infertility treatment

E.A. Efremov^{1, 2}, E.V. Kasatonova³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia;

²International Center of Andrology; Bld. 2, 9 Korovinskoe Shosse, Moscow 127486, Russia;

³N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Contacts: Elena Vladimirovna Kasatonova kasatonova@yandex.ru

For a significant number of couples around the world, male infertility is a serious ordeal. The truth is that this is also a major clinical challenge for the andrologist – up to 50 % of men with infertility have no identifiable etiology and there is no effective, available evidence-based treatment. For a long time, antioxidant supplements have been used as empiric therapy, but there is still no conclusive evidence that fertility and live birth rates actually improve after this approach has been used. This review is an attempt to summarize current and prospective treatments for idiopathic male infertility. Particular attention is paid to regulatory peptides as promising candidates for improving male fertility.

Keywords: male infertility, antioxidant therapy, regulatory peptides

For citation: Efremov E.A., Kasatonova E.V. Current and promising methods of idiopathic male infertility treatment. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(3):48–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-48-53

Введение

На сегодняшний день, несмотря на общие достижения в области репродуктивного здоровья человека, не наблюдается прогресса в области лечения мужского бесплодия. Последнее руководство Всемирной организации здравоохранения по ведению мужского бесплодия было опубликовано более 2 десятилетий назад [1]. Большинство случаев являются идиопатическими, и клиницистам не хватает инструментов для точной диагностики и терапии [2]. Появляется все больше свидетельств того, что низкое качество спермы может повлиять на здоровье потомства, в то же время эффективных методов лечения все еще не существует. В частности, нет лекарств, которые можно было бы назначить *in vivo* или добавить к сперме *in vitro* для улучшения мужской фертильности или функции сперматозоидов [3]. Большинство клинически успешных подходов были направлены на лечение патологий с очевидным фенотипом [4]. Это терапия гипогонадотропного гипогонадизма [5], хирургическая коррекция варикоцеле [6], а также активное применение методов вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе и методов хирургической экстракции сперматозоидов при азооспермии [7].

В настоящем обзоре рассмотрены современные и перспективные направления в лечении мужского бесплодия, особое внимание уделено возможностям использования регуляторных пептидов.

Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия

Несмотря на длительную историю, продолжают исследования активных форм кислорода (АФК) и оксидативного стресса (ОС). Причинами неугасающего интереса к ним являются доказанная роль ОС в мужском факторе бесплодия, наличие воспроизводимых методик определения АФК и фрагментации ДНК сперматозоидов и, как следствие, многочисленные данные, подтверждающие эффективность антиоксидантной терапии. АФК являются побочными продуктами клеточного метаболизма и необходимы для нормальной функции сперматозоидов, включая капацитацию, гиперактивацию, акросомную реакцию и оплодотворение. ОС возникает при перепроизводстве АФК, что приводит к повреждению клеток. Чрезмерное количество АФК не только повреждает мембрану сперматозоида, что влияет на его подвижность и способность к оплодотворению яйцеклетки, но и вызывает поломки ДНК [8]. От 25 до 87 % случаев мужского бесплодия считаются следствием ОС. К основным причинам образования АФК относят курение, ожирение и неправильное питание, а также факторы окружающей среды, включая пестициды и загрязнение [9, 10]. Сперматозоиды особенно уязвимы для ОС, поскольку в них

очень мало цитоплазмы, что ограничивает возможности эндогенной антиоксидантной защиты. Повреждение ДНК сперматозоидов не только снижает вероятность естественного зачатия, но также влияет на успех вспомогательных репродуктивных технологий и может способствовать более высокому риску выкидыша и возникновения заболеваний у потомства [8–10]. Наиболее изучены антиоксиданты, которые естественным образом содержатся в эякуляте, — витамины С, Е, В₉ (фолиевая кислота), микроэлементы цинк и селен, карнитины и каротиноиды [10].

Использование **антиоксидантных добавок** представляет собой логичный терапевтический подход, который, помимо модификации образа жизни, длительное время был фактически единственным подходом для улучшения параметров эякулята при идиопатическом бесплодии. В недавнем Кокрановском обзоре рекомендуется с осторожностью интерпретировать имеющиеся на сегодняшний день публикации и выводы. В эту работу были включены 90 исследований с общей популяцией 10 303 мужчины. Выявлено, что антиоксиданты могут улучшить частоту наступления клинической беременности и живорождений, но доказательства этого имеют очень низкий и низкий уровень достоверности соответственно [11]. Антиоксиданты широко представлены на рынке, однако отмечено, что суммарные дозировки значительно ниже, чем те, о которых сообщается в научных публикациях [9]. Более того, наблюдаются существенные различия в результатах. Некоторые исследования сообщают о значительном улучшении нескольких параметров спермы, другие — об отсутствии эффекта при использовании того же перорального антиоксиданта [10].

Последние достижения в области репродуктивной медицины связаны с использованием **плюрипотентных стволовых клеток** для дифференцировки в гаметы с целью решения проблемы бесплодия. Для получения искусственных гамет было использовано несколько вариантов клеток, включая плюрипотентные стволовые клетки (эмбриональные и индуцированные), стволовые клетки гонад (сперматогонияльные и яичников), костного мозга, мезенхимальные клетки и клетки кожи плода. Большая часть знаний, накопленных при изучении развития зародышевой линии млекопитающих, получена на животных моделях, в основном грызунах, в то время как у людей этот процесс еще плохо изучен [12, 13]. Несколько дальше с точки зрения перспектив терапии продвинулась концепция **сперматогонияльных стволовых клеток**. Методика заявлена как многообещающая альтернатива для регенерации сперматогенного эпителия в случае выраженных олигозооспермии и азооспермии. Первый этап включает выделение и криоконсервацию клеток путем биопсии яичка перед началом лечения рака. В последующем предполагается трансплантация сперматогонияльных

стволовых клеток, что особенно актуально в детской популяции до начала пубертата. Основные надежды, возлагаемые на эту методику, связаны с возможностью научиться культивировать незрелые сперматиды *in vitro* до полноценных сперматозоидов. На сегодняшний день исследования проведены на грызунах и приматах. Концепция на данный момент не получила должной реализации своего потенциала, что связано с рядом серьезных препятствий [14, 15].

Широкое развитие получили «-омические» технологии и трансляционные медицинские исследования — геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика. Применение их в области медицинской науки представляется многообещающим инструментом для выявления этиологии идиопатического мужского фактора бесплодия. Геномика занимает центральное место после полногеномного секвенирования: большинство фенотипов болезней — результат накопления нескольких геномных изменений, приводящих к субгенотипам. Несмотря на большое количество исследований генетики мужского бесплодия, около 60–75 % случаев мужского бесплодия, по-видимому, являются идиопатическими. При каталогизации библиотек большая часть генов, ассоциированных с идиопатическим бесплодием, были связаны с АФК, что могло бы объяснить роль дисбаланса генов, АФК и их белковых продуктов, присутствующих в семенной плазме, а также сперматозоидов с повреждениями мембран, которые считались первичными причинами [16]. Тем не менее существует огромный разрыв между исследованиями и клиническим применением их результатов при мужском бесплодии. Новые исследования в основном сосредоточены на разработке диагностических тестов, отборе подходящих кандидатов для хирургического получения сперматозоидов и преимплантационном генетическом тестировании, не предполагая в ближайшем будущем иных решений для лечения мужского бесплодия [17, 18].

Одно из последних прорывных исследований в области протеомики и нанотехнологий — доставка белка PIN1 при помощи наносистемы Fibroplex для восстановления гематотестикулярного барьера у бесплодных мышей. Интратестикулярные инъекции белка безопасно восстанавливали экспрессию гена, необходимую для пролиферации сперматогониальных клеток и целостности гематотестикулярного барьера, и в лабораторных условиях было получено здоровое потомство [19]. Тренд на использование наночастиц (нанотехнологии) в репродуктивной медицине находится в начальной точке, однако имеет огромный потенциал для развития. Общая стратегия заключается в том, чтобы инкапсулировать полезную «нагрузку» (реагент, комбинацию лекарств или визуализирующий агент) в дендример, липосому, мицеллу, нанокристалл, наночастицу на основе полимера. Возможное клиническое

применение в области репродуктивного здоровья распространяется на защиту зародышевой линии, чтобы сохранить фертильность путем непосредственного уменьшения повреждений или усиления внутренней защиты от различных форм экзогенных и эндогенных повреждений [20, 21].

В имеющихся 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 [17, 18]. 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 [22]. Есть надежда, что полученные результаты будут способствовать улучшению диагностики, лечения и профилактики мужского бесплодия.

В частности, продолжаются исследования биоактивных пептидов. 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 [23]. 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 [24, 25].

Некоторым пептидам, которые выделяются *in vitro* или *in vivo* из животных белков, свойственны различные эффекты, включая противомикробные свойства, способность снижать артериальное давление, уровень холестерина, антитромботическую и антиоксидантную активность, опиоидную активность, усиление поглощения минералов и повышение их биодоступности, цитомодулирующее, иммуномодулирующее и антигенотоксическое действие [26–31]. Многие пептиды обнаруживают многофункциональные свойства, т. е. определенные пептидные последовательности могут инициировать различные биологические активности — 2 и более (пептидный каскад). Активность пептидов основана на их аминокислотном составе и последовательности, они проявляют свои свойства только высвобождаясь из белка-предшественника, в котором они зашифрованы. Такие экзогенные пептиды могут иметь механизм, сходный с эндогенными пептидами, а некоторые из них могут даже регулировать высвобождение эндогенных активных пептидов и играть синергетическую роль [32].

По некоторым данным, клетки, находящиеся в состоянии окислительного стресса, с большей вероятностью имеют измененную экспрессию белка [22]. В ходе многообещающих исследований природных антиоксидантов регуляторные пептиды вызвали большой интерес как потенциально перспективные терапевтические агенты [33]. Основные механизмы действия антиоксидантных пептидов — ингибирование окисления за счет инактивации АФК, удаление свободных радикалов, хелатирование прооксидантных переходных металлов и восстановление гидропероксидов. Использование искусственных антиоксидантов строго регламентировано из-за их потенциального негативного воздействия на здоровье. Поэтому замена синтетических химических веществ природными биоактивными антиоксидантами стала ключевой областью исследований [34].

Как известно, яички при участии клеток Сертоли продуцируют эндогенные регуляторные биоактивные пептиды для модуляции гематотестикулярного барьера и функций сперматогенеза [35]. Репродукция позвоночных регулируется различными нейропептидами и гормонами, рецепторы которых принадлежат к семейству GPCR (G-protein-coupled receptors), например мелатонин, кинспептин, нейрокинин В, гонадотропин-ингибирующий гормон, гонадотропин-рилизинг-гормон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон и прогестерон [36]. Многие регуляторные пептиды проявляют свои биологические эффекты через рецепторы, связанные с G-белком [37]. Фармацевтические соединения, действующие через такой рецептор (GPCR), могут по-разному активировать его нижележащие сигнальные пути [38]. 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 [39]. Знание функций, генетических вариаций и рабочих механизмов этих рецепторов обеспечивает будущее направление для исследований и разработки потенциальной терапии мужского бесплодия с возможностью

применения регуляторных пептидов. Высвобождаясь, экзогенные биоактивные пептиды действуют как потенциальные модуляторы метаболизма и регуляторные соединения с гормоноподобной активностью [40].

Для терапии пациентов с мужским бесплодием был создан лекарственный препарат Фертивелл®, который представляет собой комплекс регуляторных пептидов с молекулярной массой не более 10 кДа, выделенных из семенников половозрелого крупного рогатого скота. На этапе доклинических исследований были получены убедительные данные о безопасности препарата — отсутствие острой и хронической токсичности, канцерогенных, эмбриотоксических, мутагенных, иммунотоксических и тератогенных свойств. Не были выявлены аллергические и местные реакции^{1, 2}. Получены доказательства тканеспецифичности [41], выявлены защитные свойства при облучении животных в лабораторных условиях с повышением количества сперматозоидов и оплодотворяющей способности и уменьшением частоты пороков развития плода в 3,3 раза³.

Проведенные в дальнейшем клинические исследования I фазы с участием здоровых мужчин-добровольцев и исследования II фазы с участием пациентов с нарушениями сперматогенеза подтвердили благоприятный профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата на основе регуляторных пептидов семенников в отношении влияния на концентрацию и подвижность сперматозоидов^{4, 5}. Опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования препарата Фертивелл® у пациентов с мужским бесплодием [41]. Введение препарата в дозировке 5 мг внутримышечно 1 раз в неделю курсом 10 инъекций показало превосходящую эффективность по отношению к плацебо с трехкратным увеличением концентрации сперматозоидов после окончания терапии, с пятикратной разницей в эффектах между группами Фертивелл® и плацебо по средним относительным изменениям концентрации сперматозоидов в эякуляте. Кроме того, был выявлен достоверный более чем двукратный рост абсолютного количества прогрессивно подвижных сперматозоидов с превышением эффекта плацебо в 3,4 раза сразу после окончания курса и в 5 раз — через 3 нед. Абсолютное количество сперматозоидов с нормальной морфологией в группе Фертивелл® увеличилось по сравнению с исходными значениями в 2,6 раза через

¹Отчет «Экспериментальное исследование токсичности фармакологического вещества Тестонорм®. Острая токсичность, 1-й и 2-й этапы; мутагенные свойства; изучение влияния на развитие спонтанных опухолей и продолжительность жизни мышей линии СВА; изучение репродуктивной токсичности фармакологического вещества; изучение алергизирующих свойств Тестонорма; изучение иммунотоксического действия». СПб., 2006.

²Отчет «Экспериментальное исследование токсичности фармакологического вещества Тестонорм®. Хроническая токсичность». СПб., 2007.

³Отчет «Изучение влияния Тестонорма на органотипическую культуру различных тканей». СПб., 2007.

⁴Отчет о клиническом исследовании ANDR-TSN-01, 2018.

⁵Отчет «Многоцентровое простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование II фазы в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности препарата «Тестонорм®», 2019.

3 нед после завершения курса, при эффекте плацебо не более 6,7–11 % [41].

Таким образом, одним из главных результатов курсового лечения препаратом Фертивелл® является сохранение терапевтического эффекта даже после его завершения, что может быть обусловлено механизмом действия регуляторных пептидов, которые запускают каскад реакций и сигнальных процессов, продолжающихся после окончания курса терапии [41].

Рецептурный лекарственный препарат Фертивелл® выпускается российской фармацевтической компанией «ПептидПро», специализацией которой являются именно пептидные препараты, и с сентября 2022 г. доступен на российском рынке.

Заключение

Несмотря на успехи в понимании механизмов мужского бесплодия, идиопатические его формы все еще преобладают. Есть надежда, что благодаря текущим и будущим усилиям по изучению молекулярных и генетических факторов, ответственных за сперматогенез и оплодотворение, этиология бесплодия станет более понятной и эффективное лечение будет найдено. Научные данные по применению регуляторных пептидов из хорошо спланированных исследований обнадеживают, и, возможно, в ближайшее время нам будет доступна информация о час-тоте достижения клинической беременности и живорождений для формирования надежных рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L. et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol* 2021;80(5):603–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.014
3. Martins da Silva S.J., Brown S.G., Sutton K. et al. Drug discovery for male subfertility using high-throughput screening: a new approach to an unsolved problem. *Hum Reprod* 2017;32(5):974–84. DOI: 10.1093/humrep/dex055
4. Nixon B., Bromfield E.G. New horizons in male subfertility and infertility. In: *Male and sperm factors that maximize IVF success*. Ed. by R.J. Aitken, D. Mortimer, G. Kovacs. Cambridge University Press, 2020. P. 15–27. DOI: 10.1017/9781108762571.002
5. Khouddaji I., Lee H., Smith R.P. Frontiers in hormone therapy for male infertility. *Transl Androl Urol* 2018;7(Suppl 3):S353–S66. DOI: 10.21037/tau.2018.04.03
6. Shah R., Agarwal A., Kavoussi P. et al. Consensus and diversity in the management of varicocele for male infertility: results of a global practice survey and comparison with guidelines and recommendations. *World J Mens Health* 2022. Ahead of print. DOI: 10.5534/wjmh.220048
7. Punjani N., Kang C., Lamb D.J., Schlegel P.N. Current updates and future perspectives in the evaluation of azoospermia: a systematic review. *Arab J Urol* 2021;19(3):206–14. DOI: 10.1080/2090598X.2021.1954415
8. Simon L., Zini A., Dyachenko A. et al. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl* 2017;19(1):80–90. DOI: 10.4103/1008-682X.128222
9. Martins da Silva S.J. Male infertility and antioxidants: one small step for man, no giant leap for andrology? *Reprod Biomed Online* 2019;39(6):879–83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.08.008
10. Majzoub A., Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. *Arab J Urol* 2018;16(1):113–24. DOI: 10.1016/j.aju.2017.11.013
11. De Ligny W., Smits R.M., Mackenzie-Proctor R. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;5(5):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub5
12. Moreno I., Míguez-Forjan J.M., Simón C. Artificial gametes from stem cells. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42(2):33–44. DOI: 10.5653/term.2015.42.2.33
13. Bhartiya D., Anand S., Patel H., Parte S. Making gametes from alternate sources of stem cells: past, present and future. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):89. DOI: 10.1186/s12958-017-0308-8
14. Abdelaal N.E., Tanga B.M., Abdelgawad M. et al. Cellular therapy via spermatogonial stem cells for treating impaired spermatogenesis, non-obstructive azoospermia. *Cells* 2021;10(7):1779. DOI: 10.3390/cells10071779
15. Tan K., Song H.W., Thompson M. et al. Transcriptome profiling reveals signaling conditions dictating human spermatogonia fate *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(30):17832–41. DOI: 10.1073/pnas.2000362117
16. Kothandaraman N., Agarwal A., Abu-Elmagd M., Al-Qahtani M.H. Pathogenic landscape of idiopathic male infertility: new insight towards its regulatory networks. *NPJ Genom Med* 2016;1:16023. DOI: 10.1038/npjgenmed.2016.23
17. 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
18. Jodar M., Soler-Ventura A., Oliva R. Semen proteomics and male infertility. *J Proteomics* 2017;162:125–34. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.08.018
19. Kim W.J., Kim B.S., Kim H.J. et al. Intratesticular peptidyl prolyl isomerase 1 protein delivery using cationic lipid-coated fibroin nanoparticle complexes rescues male infertility in mice. *ACS Nano* 2020;14(10):13217–31. DOI: 10.1021/acsnano.0c04936
20. Fraser B., Peters A.E., Sutherland J.M. et al. Biocompatible nanomaterials as an emerging technology in reproductive health: a focus on the male. *Front Physiol* 2021;12:753686. DOI: 10.3389/fphys.2021.753686
21. Ertas Y.N., Abedi Dorcheh K., Akbari A., Jabbari E. Nanoparticles for targeted drug delivery to cancer stem cells: a review of recent advances. *Nanomaterials (Basel)* 2021;11(7):1755. DOI: 10.3390/nano11071755
22. 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
23. 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

24. Sánchez A., Vázquez A. Bioactive peptides: a review. *Food Qual Saf* 2017;1:29–46. DOI: 10.1093/fqsaf/fyx006
25. Bhat Z.F., Kumar S., Bhat H.F. Bioactive peptides of animal origin: a review. *J Food Sci Technol* 2015;52(9):5377–92. DOI: 10.1007/s13197-015-1731-5
26. Porta A., Petrone A.M., Morello S. et al. Design and expression of peptides with antimicrobial activity against *Salmonella typhimurium*. *Cell Microbiol* 2017;19(2):e12645. DOI: 10.1111/cmi.12645
27. Ibrahim H.R., Ahmed A.S., Miyata T. Novel angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides from caseins and whey proteins of goat milk. *J Adv Res* 2017;8(1):63–71. DOI: 10.1016/j.jare.2016.12.002
28. Shiratsuchi E., Ura M., Nakaba M. et al. Elastin peptides prepared from piscine and mammalian elastic tissues inhibit collagen-induced platelet aggregation and stimulate migration and proliferation of human skin fibroblasts. *J Pept Sci* 2010;16(11):652–8. DOI: 10.1002/psc.1277
29. Kongcharoen A., Poolex W., Wichai T., Boonsombat R. Production of an antioxidative peptide from hairy basil seed waste by a recombinant *Escherichia coli*. *Biotechnol Lett* 2016;38(7):1195–201. DOI: 10.1007/s10529-016-2096-1
30. Blaurock N., Schmerler D., Hünninger K. et al. C-terminal alpha-1 antitrypsin peptide: a new sepsis biomarker with immunomodulatory function. *Mediators Inflamm* 2016;2016:6129437. DOI: 10.1155/2016/6129437
31. Iwaniak A., Darewicz M., Minkiewicz P. et al. [Biologically active peptides derived from food proteins as the food components with cardioprotective properties (In Polish)]. *Pol Merkur Lekarski* 2014;36(216):403–6.
32. Wang J., Wu Y., Chen Z. et al. Exogenous bioactive peptides have a potential therapeutic role in delaying aging in rodent models. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1421. DOI: 10.3390/ijms23031421
33. Zhou J., Yang X., Zhang W. et al. Construction of an anticancer fusion peptide (ACFP) derived from milk proteins and an assay of anti-ovarian cancer cells *in vitro*. *Anticancer Agents Med Chem* 2017;17(4):635–43. DOI: 10.2174/1871520616666160627091131
34. Tadesse S.A., Emire S.A. Production and processing of antioxidant bioactive peptides: a driving force for the functional food market. *Heliyon* 2020;6(8):e04765. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04765
35. 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
36. Satake H., Matsubara S., Aoyama M. et al. GPCR heterodimerization in the reproductive system: functional regulation and implication for biodiversity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:100. DOI: 10.3389/fendo.2013.00100
37. 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
38. Vaudry H., Tonon M.C., Vaudry D. Editorial: trends in regulatory peptides. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:125. DOI: 10.3389/fendo.2018.00125
39. 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
40. Korhonen H., Pihlanto A. Food-derived bioactive peptides-opportunities for designing future foods. *Curr Pharm Des* 2003;9:1297–308. DOI: 10.2174/1381612033454892
41. 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. DOI: 10.18565/urology.2021.6.100-108
- Pushkar D.Yu., Kupriyanov Yu.A., Bernikov A.N. et al. Assessment of the safety and efficacy of medicinal product PPR-001 based on regulatory polypeptides of the testes. *Urologiya = Urology* 2021;6:100–8. DOI: 10.18565/urology.2021.6.100-108

Вклад авторов

Е.А. Ефремов: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи;

Е.В. Касатонova: сбор и обработка информации, написание текста статьи.

Authors' contributions

E.A. Efremov: research concept and design, article editing;

E.V. Kasatonova: data acquisition and processing, article written.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Ефремов / E.A. Efremov: <https://orcid.org/0000-0001-8078-4535>

Е.В. Касатонova / E.V. Kasatonova: <https://orcid.org/0000-0003-3279-2682>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке компании «ПептидПро».

Funding. The study was financially supported by PeptidPro.