



# УРОЛОГИЯ

## 6

• МОСКВА •

## 2021

*Д. Ю. Пушкарь, Ю. А. Куприянов, А. Н. Берников, С. И. Гамидов, А. В. Тетенева,  
Л. Г. Спивак, И. С. Шорманов, А. И. Новиков, С. Х. Аль-Шукри, Е. Н. Богдан,  
В. Л. Шукин, А. Г. Борискин*

**ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ  
СЕМЕННИКОВ ФЕРТИВЕЛЛ®**

Д. Ю. Пушкарь<sup>1</sup>, Ю. А. Куприянов<sup>1</sup>, А. Н. Берников<sup>1</sup>, С. И. Гамидов<sup>2</sup>, А. В. Тетенева<sup>3</sup>, Л. Г. Спивак<sup>4</sup>,  
И. С. Шорманов<sup>5</sup>, А. И. Новиков<sup>6</sup>, С. Х. Аль-Шукри<sup>7</sup>, Е. Н. Богдан<sup>8</sup>, В. Л. Шукин<sup>9</sup>, А. Г. Борискин<sup>10</sup>

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ СЕМЕННИКОВ ФЕРТИВЕЛЛ®

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия; <sup>3</sup>ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2», Томск, Россия; <sup>4</sup>ООО «Семейная поликлиника № 4», Московская область, Королев, Россия; <sup>5</sup>ООО «Клиника современной медицины доктора Богородской», Ярославль, Россия; <sup>6</sup>ООО «Новая клиника "АБИА"», Санкт-Петербург, Россия; <sup>7</sup>ООО «МК-Мед», Санкт-Петербург, Россия; <sup>8</sup>ООО «Аврора Меди», Санкт-Петербург, Россия; <sup>9</sup>ООО «НИЦ "Эко-безопасность"», Санкт-Петербург, Россия; <sup>10</sup>ООО «Мейли», Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: Ю. А. Куприянов – врач-уролог, к.м.н., зам. главного уролога ДЗ Москвы, доцент кафедры урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Московская городская больница им. С. И. Спасокукоцкого, Москва, Россия; e-mail: dr.kupriyanov@mail.ru

*Цель:* оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата Фертивелл® (лиофилизат) по сравнению с плацебо у мужчин с нарушениями сперматогенеза.

*Материалы и методы.* Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное многоцентровое исследование в параллельных группах.

*Результаты.* Установлено, что препарат обладает эффективностью и положительно влияет на концентрацию сперматозоидов в эякуляте, повышает процент прогрессивно подвижных форм и число морфологически нормальных форм сперматозоидов.

В качестве первичной переменной эффективности оценивали долю пациентов, у которых наблюдался терапевтический ответ (ТО) на Визите 3. Под ТО подразумевалось не менее чем 20%-ное увеличение концентрации и/или прогрессивной подвижности сперматозоидов в эякуляте по сравнению с исходным уровнем. Была подтверждена гипотеза о превосходящей эффективности по первичной переменной эффективности исследуемого препарата по сравнению с плацебо (граница превосходящей эффективности составила более 27%).

Нежелательные явления (НЯ) были выявлены у 65 пациентов из 100 (34 пациента в группе Фертивелл® и 31 – в группе плацебо), статистически значимых различий между группами не было. Все выявленные НЯ имели легкую степень тяжести. Отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных функций, биохимических и клинических анализов крови, клинического анализа мочи, показателей электрокардиограммы (ЭКГ) не выявлено.

*Заключение.* Исследование продемонстрировало хороший профиль безопасности и превосходство препарата Фертивелл® над плацебо в отношении увеличения концентрации и подвижности сперматозоидов в эякуляте. Также было выявлено достоверное увеличение числа морфологически нормальных форм сперматозоидов в группе Фертивелл®.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** сперматогенез, Фертивелл®, пептидные препараты

*Для цитирования:* Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Берников А.Н., Гамидов С.И., Тетенева А.В., Спивак Л.Г., Шорманов И.С., Новиков А.И., Аль-Шукри С.Х., Богдан Е.Н., Шукин В.Л., Борискин А.Г. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата на основе регуляторных полипептидов семенников Фертивелл®. Урология 2021;6:100–108

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.6.100-108>

**Введение.** В современном мире бесплодие занимает важное место среди актуальных проблем в медицине. Отсутствие беременности в течение 1 года заставляет 15% супружеских пар обращаться к специалистам [1, 2].

В среднем у 50% бездетных пар бесплодие связано с «мужским фактором» и зачастую ассоциировано с неблагоприятными внешними факторами среды, повышением частоты воспалительных процессов половых органов мужчин и аномалиями развития [3–7]. До 25% случаев из числа всех обследованных мужчин составляют идиопатические формы с неуточненной причиной бесплодия, тяжело поддающиеся лечению [1, 8, 9].

В обеспечении мужской фертильности важную роль может играть протеом (совокупность белков и пептидов) семенников. По разным оценкам и исследованиям, в семенниках обнаружено до 6000 пептидных соединений, каждое из которых участвует в регуляции сперматогенеза [10]. Любое изменение в протеоме спермы или семенной плазмы может оказать неблагоприятное влияние на нормальную физиологическую функцию сперматозоидов.

Ряд исследований выявили изменения в протеоме спермы и семенной плазмы, ассоциированные с такими факторами мужского бесплодия, как варикоцеле [11–16], идиопатическое бесплодие [17–19], необъяснимое бесплодие [20–23], повышенный окислительный стресс [24–26] и рак яичек [27, 28].

Важная роль в синтезе белков и пептидов, то есть в создании протеомной среды, принадлежит клеткам Сертоли. Они участвуют в поддержании процесса сперматогенеза, в том числе выделяют транспортные и железо-связывающие белки, например трансферрин и церулоплазмин; адгезивные белки; обеспечивают транспортировку питательных микроэлементов, необходимых для развития сперматозоидов, через гематотестикулярный барьер. В семенниках млекопитающих сперматогонияльные стволовые клетки находятся в тесном контакте с клетками Сертоли. Клетки Сертоли являются важным участником сперматогенеза, секретирова компоненты базальной мембраны и обеспечи-

вая паракринную, юкстакриновую передачу сигналов [29, 30]. При расщеплении белков, синтезируемых клетками Сертоли, образуются регуляторные пептиды [31].

Регуляторные пептиды осуществляют перенос между клетками информации, закодированной с помощью последовательности аминокислот и конформационных модификаций, благодаря чему влияют на пролиферацию, дифференцировку и межклеточные взаимодействия, обеспечивая тонкую настройку сперматогенеза. За счет участия в регуляции экспрессии генов и синтеза белков регуляторные пептиды предотвращают повреждения ДНК и усиливают течение репаративных процессов [32–35].

Фертивелл® представляет собой лекарственный препарат, состоящий из комплекса регуляторных пептидов с молекулярной массой не более 10 кДа.

Препарат прошел полный комплекс доклинических исследований, которые свидетельствуют об отсутствии острой и хронической токсичности, канцерогенных, эмбриотоксических, мутагенных, иммунотоксических и тератогенных свойств, а также местнораздражающего и алергизирующего действий [36, 37].

Было изучено тканеспецифическое действие препарата Фертивелл®, показано достоверное увеличение зоны роста эксплантатов семенников (суммарно 800 эксплантатов) и отсутствие влияния на органотипические культуры других органов [36].

Фертивелл® восстанавливал нарушенный сперматогенез, достоверно увеличивал количество сперматозоидов и повышал оплодотворяющую способность в экспериментальной модели радиационного старения крыс [39].

Проведенные клинические исследования I фазы с участием здоровых мужчин-добровольцев и исследования II фазы с участием пациентов с нарушениями сперматогенеза подтвердили благоприятный профиль безопасности и эффективность Фертивелл® в отношении влияния на концентрацию и подвижность сперматозоидов [40, 41], что позволило получить разрешение на проведение регистрационных клинических исследований III фазы лекарственного препарата.

Полученные на сегодняшний день данные позволяют предположить, что благодаря тканеспецифическому воздействию на структуры яичка и нормализации их функциональной активности Фертивелл® может быть эффективным в лечебной программе пациентов с различными формами бесплодия, связанными с недостаточной выработкой нормальных сперматозоидов. Такие больные, по нашему мнению, составляют до 20% контингента наблюдаемых урологами мужчин.

**Материалы и методы.** В настоящей работе представлены данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного многоцентрового исследования в параллельных группах, проведенного в соответствии с принципами GCP (good clinical practice – надлежащая клиническая практика), номер протокола – TST-06-2019. Цель данного исследования – оценка эффективности и безопасности препарата Фертивелл® по сравнению с плацебо у мужчин с нарушениями сперматогенеза.

Исследование состояло из трех этапов:

- Период скрининга – продолжительностью до 14 дней;
- Период оценки эффективности терапии –  $90 \pm 5$  дней;
- Период наблюдения –  $14 \text{ дней} \pm 2 \text{ дня}$ .

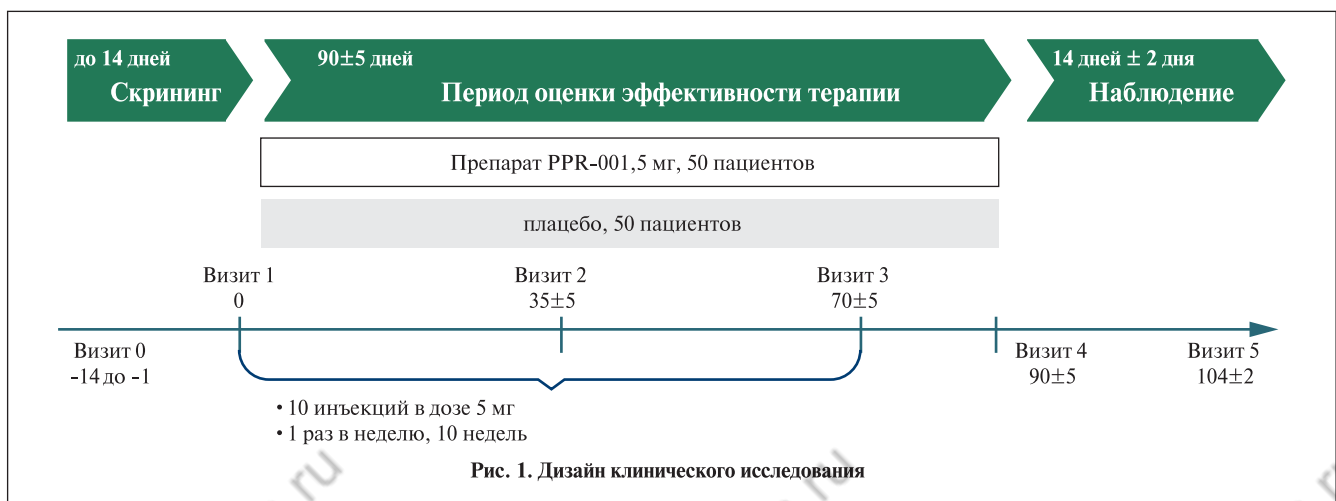
Лабораторное обследование включило спермограмму, МАР-тест, определение содержания в крови  $\text{HbA}_{1c}$ , общего тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПС), ингибина В, пролактина, простатического сывороточного антигена (ПСА), выявление возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в уретральном соскобе эпителиальных клеток методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), серологическое исследование крови ( $\text{HbsAg}$ , Anti-HCV, ВИЧ), бактериологический посев мочи и эякулята с антибиотикограммой, УЗИ органов малого таза, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Пациенты, прошедшие скрининг во время Визита 0 и удовлетворяющие критериям включения/исключения, были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы: в группу Фертивелл® ( $n=50$ ) вошли пациенты, которые получали исследуемый препарат внутримышечно в дозе 5 мг 1 раз в неделю на протяжении 10 недель; в группу плацебо ( $n=50$ ) – пациенты, которые получали плацебо внутримышечно 1 раз в неделю на протяжении 10 недель.

На последующих Визитах (2, 3, 4) проводились физикальный осмотр с оценкой артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), температуры тела, регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), клинический и биохимический анализы крови с исследованием уровня половых гормонов в крови (общий тестостерон, ФСГ, ЛГ), общий анализ мочи, оценка нежелательных явлений (НЯ).

Оценку стандартных параметров эякулята проводили на визитах 0 (скрининг), 3 ( $70 \pm 5$  дней от начала терапии) и 4 (через  $20 \pm 5$  дней после окончания 70-дневного курса терапии).

На *рис. 1* схематично представлен дизайн данного исследования.



Полный курс терапии и 3 визита прошли 100 пациентов. Завершили исследование по протоколу (популяция PP) 96 рандомизированных пациентов (1 пациент из группы Фертивелл® и 3 пациента из группы плацебо были в период наблюдения на визитах 4, 5).

В исследование были включены пациенты мужского пола в возрасте от 18 до 65 лет, соответствовавшие критериям включения: с наличием олиго- и астеноспермии (сперматологическая диагностика осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2010 [42]), а также с уровнем ФСГ не выше 11,1 мЕД/мл, ЛГ не выше 8,6 мМЕ/мл и общего тестостерона не выше 30 нМ/л.

К критериям не включения относились отягощенный аллергологический анамнез; гиперчувствительность к любому из компонентов, входящих в состав препарата, Фертивелл® и белкам животного происхождения; наличие анамнестического элемента экскреторного бесплодия, азоо- или аспермия в случае ретроградной эякуляции; наличие признаков инфекции мочевыводящих путей, хронического воспаления простаты, придатка яичка или самого яичка; варикоцеле III степени (по классификации ВОЗ, 1997); пиоспермия; врожденные аномалии развития мочеполовых органов; перенесенные оперативные вмешательства в области уретры, шейки мочевого пузыря, предстательной железы, малого таза, мошонки и полового члена; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, недержание мочи, склероз/стриктура шейки мочевого пузыря или уретры, симптомы нижних мочевыводящих путей, камень/камни мочевого пузыря, рак мочевого пузыря или простаты, дивертикулы мочевого пузыря на момент включения в исследование, а также другие заболевания мочеполовых органов, требующие проведения специализированного лечения; любое злокачественное новообразование в анамнезе; применение любой заместительной гормональной терапии с использованием половых гормонов; первичный или вторичный гипогонадизм, обусловленный хромосомными заболеваниями или генной аномалией; гиперпролактинемия; неудовлетворительный гликемический контроль ( $HbA_{1c} \geq 8\%$ ) при сахарном диабете; наличие неконтролируемой инфекции в результате воздействия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и/или активного гепатита; наличие наркотической или алкогольной зависимости в анамнезе в течение последних 5 лет; а также любое клинически значимое состояние, из-за которого, по мнению исследователя, пациент не может принимать участие в исследовании; участие пациента в клиническом исследовании лекарственных средств менее чем за 6 месяцев до начала исследования.

В данном исследовании на всем его протяжении пациентам было запрещено применение некоторых препаратов (антибиотиков, гормонов, цитостатиков и любых биологически активных добавок), влияющих на сперматогенез/функцию сперматозоидов.

В качестве первичного критерия эффективности определяли долю пациентов, у которых наблюдался терапевтический ответ на Визите 3.

В рамках настоящего исследования под терапевтическим ответом подразумевалось не менее чем 20%-ное увеличение значения хотя бы одного из следующих показателей: концентрация (млн/мл) или прогрессивная подвижность (PR [или A+B], %) сперматозоидов в эякуляте по сравнению с исходным уровнем (20% – граница превосходящей эффективности, предварительно установленная с помощью статистических методов).

Вторичные критерии эффективности:

- доля пациентов, у которых наблюдался терапевтический ответ на Визите 4;
- среднее изменение на Визитах 3 и 4 по сравнению с исходным уровнем значений по концентрации и общей подвижности сперматозоидов в эякуляте.

Анализ безопасности проводили на основании данных о регистрации НЯ и серьезных НЯ (СНЯ), результатов лабораторных анализов и инструментальных методов исследования (ЭКГ), данных физикального осмотра и оценки изменений жизненно важных показателей.

#### Статистический анализ

Показатели эффективности проанализированы с использованием методов параметрической статистики (*t*-критерий Стьюдента, ANOVA) и/или непараметрической статистики (точный критерий Фишера, критерий Манна–Уитни, критерий Уилкоксона) в зависимости от результатов оценки нормальности распределения выборки.

Для анализа различий первичной переменной эффективности использован дисперсионный анализ для независимых групп с повторными измерениями (ANOVA mixed model). Расчет 95% доверительного интервала для разности долей (%) пациентов с достигнутым первичным критерием оценки эффективности в группах и сравнение нижней границы проведения с предварительно установленной границей превосходящей эффективности (20%). Статистический анализ осуществлен в соответствии с руководством «Two Proportions – Non-Inferiority, Superiority, Equivalence, and Two-Sided Tests vs. a Margin» программного обеспечения NCSS 11.0.

Определение мощности исследования планировалось для тестирования гипотезы о превосходящей эффективности исследуемого препарата по сравнению с плацебо.

Размер выборки был рассчитан на основании следующих параметров:

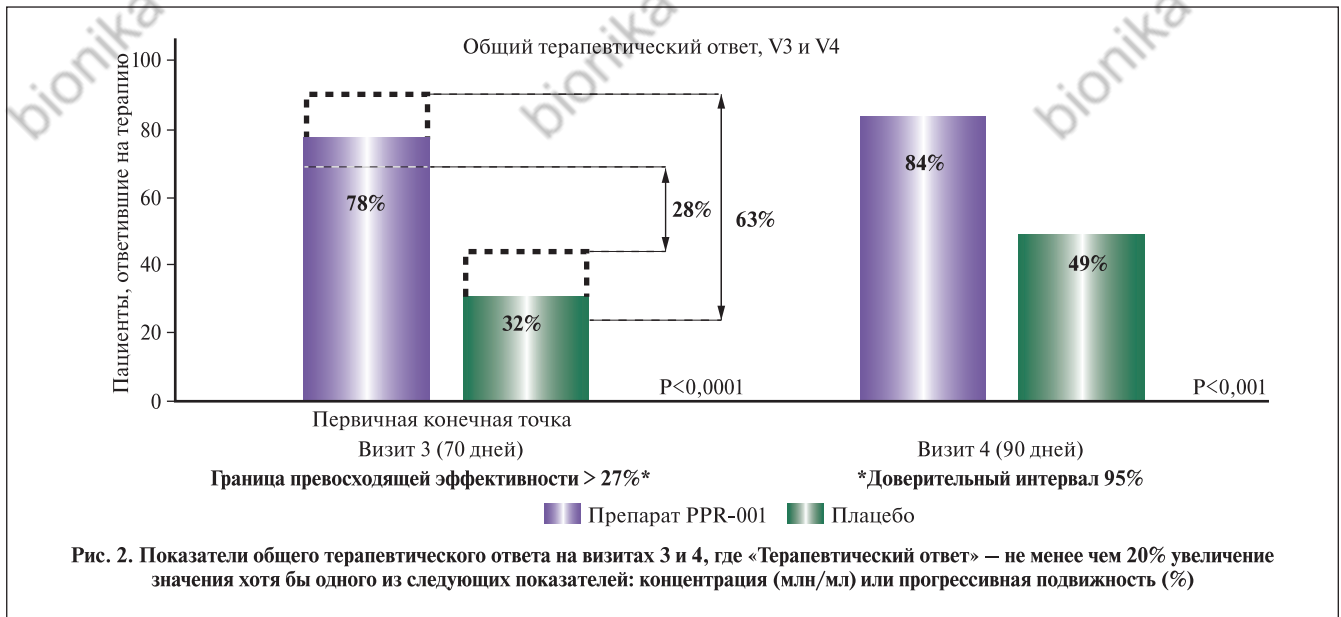
1. Критический уровень значимости при тестировании нулевой гипотезы –  $\alpha=0,25$ ;
2. Мощность исследования – не менее 80%;
3. Граница превосходящей эффективности – 20%.

**Результаты.** В результате проведенного исследования установлено, что препарат при применении по схеме 1 раз в неделю на протяжении 10 недель в дозе 5 мг обладает клинической эффективностью и оказывает положительное влияние на концентрацию сперматозоидов в эякуляте, процент прогрессивно подвижных форм и морфологию сперматозоидов.

На Визите 3 удалось достичь терапевтического ответа в 78% (39 из 50) случаев в группе Фертивелл® и 32% (16 из 50) случаев в группе Плацебо.

При расчете превосходящей эффективности данные, полученные на ограниченном количестве пациентов взятых выборок, проецируются на всю популяцию пациентов. Было продемонстрировано, что с вероятностью 95% истинная разница между эффектами группы Плацебо и группы Фертивелл® лежит в диапазоне 28–63%. Таким образом, с высокой степенью достоверности ( $p=0,0235$ ) нижняя граница превосходящей эффективности составила более 27% (Two Proportions – Superiority Tests Report,  $P1 - P2 > 0,2700$ ).

Был сделан вывод о превосходящей эффективности препарата Фертивелл® по сравнению с плацебо в отношении не менее чем 20% увеличения значения хотя бы одного из следующих показателей: концентрация (млн/мл) или прогрессивная подвижность (PR (или A+B), %) сперматозоидов в эякуляте по сравнению с исходным уровнем.



Обобщенные данные о терапевтическом ответе в группах представлены в табл. 1, рис. 2.

Оценка терапевтического ответа в группах на Визите 4 (через 20±5 дней после окончания 70(±5)-дневного курса терапии проводилась в качестве одного из вторичных критериев оценки эффективности (табл. 2, рис. 2).

Были выявлены статистически значимые различия между группами по доле пациентов с терапевтическим ответом на Визите 4 ( $p=0,00069$ ), при этом удалось достичь терапевтического ответа в 83,7% (41 из 49) случаев в группе Фертивелл® и 48,9% (23 из 47) случаев в группе Плацебо.

Показатели общего терапевтического ответа на Визитах 3 и 4, где «Терапевтический ответ» – не менее чем 20%-ное увеличение значения хотя бы одного из следующих показателей: концентрация (млн/мл) или прогрессивная подвижность (%).

Среднее изменение концентрации сперматозоидов в эякуляте на Визитах 3 и 4 по сравнению с исходным уровнем рассматривалось в качестве вторичного критерия эффективности (рис. 2). В результате проведенного дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA repeated

measured) выявлено статистически значимое ( $p=0,026778$ ) увеличение концентрации сперматозоидов в группе Фертивелл® по сравнению с Плацебо через 70 дней (Визит 3), которое сохранялось на Визите 4 в периоде наблюдения до 90 дней ( $p=0,000099$ ).

Исходные значения концентрации сперматозоидов составили в группе Фертивелл® 11,06±3,27 млн/мл, в группе Плацебо 11,57±2,86.

Через 70 дней (Визит 3) наблюдалась 5-кратная разница в эффектах между группами Фертивелл® и Плацебо: среднее изменение относительных индивидуальных параметров концентрации сперматозоидов в эякуляте по сравнению с исходным уровнем составило 254,47% после окончания курса терапии в группе Фертивелл® и лишь 54,27% в группе Плацебо, рис. 3.

Был проведен анализ среднего изменения показателей общей подвижности сперматозоидов в эякуляте по сравнению с исходным уровнем на Визитах 3 и 4, которые выявили статистически значимые различия между группами пациентов, получавших препарат Фертивелл® и Плацебо «Визит 3–Исходно»,  $p=0,036097$ .

Обобщенные данные о терапевтическом ответе на Визите 3

Таблица 1

Группа лечения	Терапевтический ответ		
	Positive	Negative	Total
А (исследуемый препарат)	39	11	50
В (плацебо)	16	34	50
$p$ (сравнение групп А и В)	0,00001		

Обобщенные данные о терапевтическом ответе на Визите 4

Таблица 2

Группа лечения	Терапевтический ответ		
	Positive	Negative	Total
А (исследуемый препарат)	41	8	49
В (плацебо)	23	24	47
$p$ (сравнение групп А и В)	0,00069		

При пересчете число прогрессивно подвижных форм сперматозоидов на Визитах 1, 3, 4 в абсолютные цифры (в млн/мл) выявлены статистически значимые различия между группами Фертивелл® и Плацебо. Абсолютное число прогрессивно подвижных форм в группе Фертивелл® увеличилось на 125,12% через 70 дней (Визит 3) от начала терапии и на 133,72% через 90 дней (Визит 4) по сравнению с исходными значениями, т.е. отмечен дальнейший рост абсолютного числа прогрессивно подвижных форм даже после прекращения курса терапии. В группе Плацебо изменения не превышали 36,7% от исходных значений, ожидаемо снижаясь в период наблюдения (рис. 4). Таким образом, прирост числа прогрессивно подвижных форм в группе Фертивелл® более чем в 4 раза превысил прирост в группе Плацебо.

При анализе динамики количества прогрессивно подвижных форм сперматозоидов у пациентов с исходным уровнем менее 13 млн сперматозоидов в эякуляте (рис. 5) отмечалась выраженная положительная динамика в группе Фертивелл® через 35 дней, Визит 2 (увеличение в 3,28 раза по сравнению с исходным показателем,  $p=0,08$ ) с тенденцией к дальнейшему росту в период наблюдения до 70 дней (Визит 3), разница с группой Плацебо достоверна ( $p=0,09$ ).

Дополнительно с целью оценки всего спектра влияния препарата на показатели спермограммы проведена оценка динамики числа сперматозоидов с нормальной морфологией.

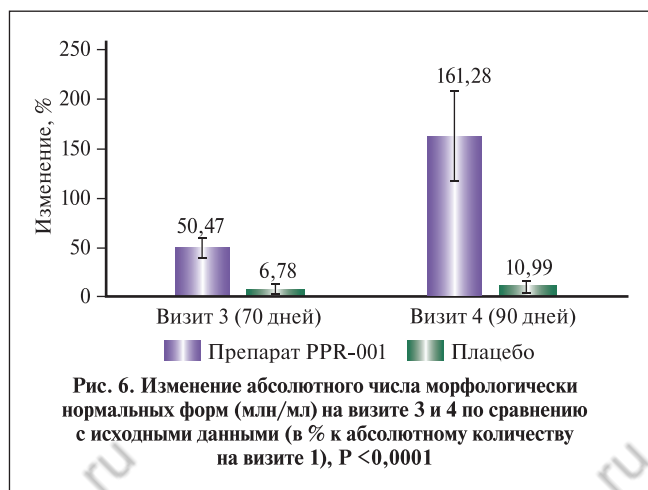
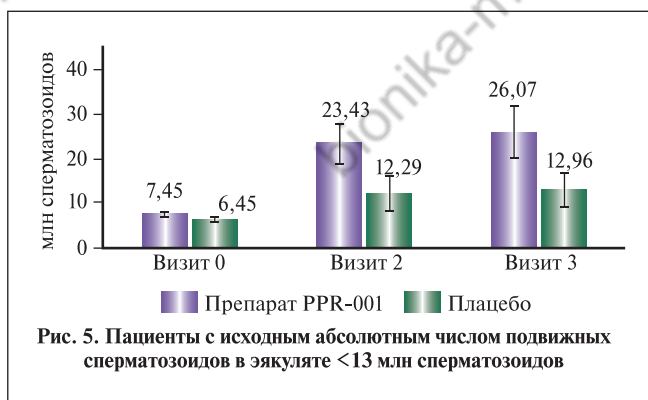
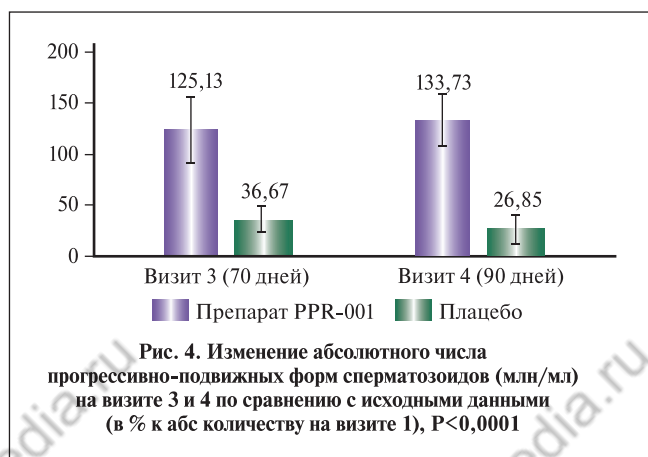
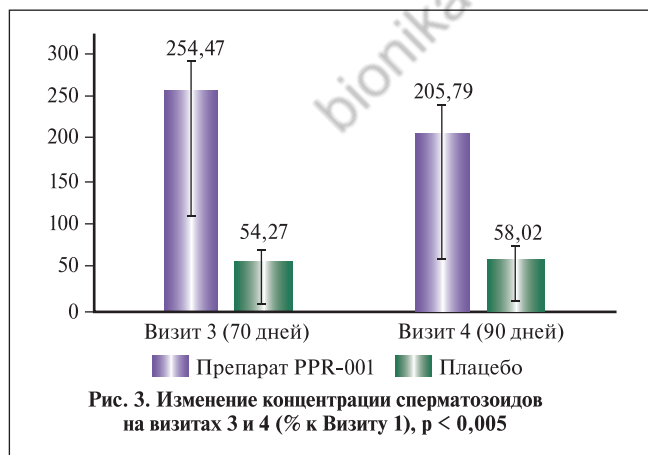
Показана превосходящая эффективность препарата Фертивелл® над плацебо в отношении увеличения на 20% количества морфологически нормальных форм сперматозоидов, граница превосходящей эффективности – 9% ( $p=0,0225$ ).

При пересчете числа сперматозоидов с нормальной морфологией на Визитах 1, 3, 4 в абсолютные цифры (в млн/мл) были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов, получавших Фертивелл® и Плацебо, при этом абсолютное количество сперматозоидов с нормальной морфологией в группе Фертивелл® увеличилось на 50,47% через 70 дней от начала терапии (к Визиту 3) и на 161,28% через 90 дней к Визиту 4 по сравнению с исходными значениями. В группе Плацебо изменения не превышали 11% от исходных значений и не были статистически достоверными (рис. 6).

НЯ были выявлены у 65 пациентов (у 34 пациентов в группе приема Фертивелл® и у 31 пациента в группе Плацебо). При оценке числа пациентов, у которых были зарегистрированы НЯ, статистически значимых различий между группами выявлено не было (критерий хи-квадрат Пирсона). Все выявленные НЯ имели легкую степень тяжести, за время исследования случаев развития СНЯ зарегистрировано не было. Не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки жизненных функций, биохимического и клинического анализов крови, клинического анализа мочи, показателей ЭКГ. Выявленные отклонения от нормальных значений лабораторных показателей были расценены врачами-исследователями как клинически незначимые.

**Обсуждение.** В ходе работы были достигнуты цели исследования, а именно проведена оценка эффективности и безопасности препарата Фертивелл®. Применение данного лекарственного препарата планируется с целью лечения таких нарушений сперматогенеза, как олиго- и астеноспермия.

Одним из главных результатов исследования является сохранение терапевтического эффекта после завершения



курса лечения. Однократное введение регуляторного пептида может вызывать отсроченные эффекты продолжительностью 1–3 недели, то есть когда существование первично введенного пептидного биорегулятора уже исключено [32–34]. Сохранение терапевтического эффекта может быть обусловлено механизмом действия регуляторных пептидов, которые запускают каскад реакций и сигнальных процессов, продолжающихся после окончания курса терапии.

Важно, что период терапии охватывает весь цикл сперматогенеза, что в настоящем исследовании было осуществлено при выборе продолжительности курса. Курсовое введение пептидного комплекса Фертивелл® в течение 70 сут. позволяло влиять на различные стадии сперматогенеза, что выражается в повышении концентрации, увеличении числа прогрессивно подвижных форм и морфологических нормальных форм сперматозоидов. В качестве положительного аспекта терапии Фертивелл®, имеющего важное значение для восстановления мужской фертильности, отмечено отсутствие препарат-индуцированной полиспермии и преодоление референтного барьера ВОЗ 2010 [42], по абсолютному количеству подвижных сперматозоидов в эякуляте (13 млн сперматозоидов).

Также невозможно переоценить важность состава протеома семенников в регуляции процесса сперматогенеза. Фертивелл® нормализует деятельность секретирующих клеток яичка (клеток Лейдига), участвующих в синтезе тестостерона при стимулирующем действии ЛГ, а также структур интерстициального пространства яичка (клеток Сертоли), деятельность которых способствует созреванию сперматозоидов и выработке андроген-связывающего пептида под воздействием ФСГ. В том числе препарат, вероятно, оказывает свое действие на параметры мужской фертильности за счет восстановления протеомной среды и поддерживающего влияния на функцию клеток Сертоли, обеспечивая тонкую настройку сперматогенеза. Данное предположение требует дальнейшего подробного изучения.

Хорошая переносимость курса лечения и низкое количество нежелательных явлений, продемонстрированные в данном исследовании, свидетельствуют о высоком профиле безопасности исследуемого препарата, что будет способствовать активному его применению и интересу со стороны врачебного сообщества.

**Заключение.** По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности лекарственного препарата Фертивелл® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, содержащий в качестве активного компонента регуляторные пептиды семенников) у мужчин с нарушениями сперматогенеза был сделан вывод о превосходящей эффективности Фертивелл® по сравнению с плацебо в отношении не менее чем 20%-ного увеличения значения показателей концентрации (млн/мл) и/или процента прогрессивно подвижных форм сперматозоидов в эякуляте. Данный показатель эффективности препарата превосходит более чем в 2 раза результаты плацебо.

Применение Фертивелл® приводит к 3-кратному увеличению концентрации сперматозоидов, с 5-кратной разницей в эффектах между группами Фертивелл® и Плацебо по средним относительным изменениям концентрации сперматозоидов в эякуляте. Были выявлены статистически значимые различия с плацебо в отношении абсолютного числа прогрессивно подвижных форм сперматозоидов (млн/мл) и достоверное увеличение количества морфо-

логически нормальных форм сперматозоидов в группе Фертивелл®.

Препарат Фертивелл® (регуляторные пептиды семенников) имеет благоприятный профиль безопасности, статистически значимых различий между группами Фертивелл® и Плацебо в отношении показателей безопасности, оцениваемых в исследовании, выявлено не было.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Glybochko, V.P., Ayaev Y.G. Practical Urology. M.: Medforum. 2012. Russian (Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Практическая урология. М.: Медфорум, 2012).
2. Tiktinskij O.L., Mikhajlichenko V.V. Andrology. M.: Media Press. 1999. Russian (Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. М.: Медиа Пресс, 1999).
3. Babakhanzadeh E., Nazari M., Ghasemifar S., Khodadadian A. Some of the Factors Involved in Male Infertility: A Prospective Review. International Journal of General Medicine. 2020;13:29–41.
4. Vajnbajer F., Gromoll J., Simony M. The physiology of the male sex glands. Andrology. Andrologija. Muzhskoe zdorov'e i disfunkcija reproduktivnoj sistemy [Men's health and reproductive system disorders]. Je. Nishlag, G.M. Bere (Ed). Moscow: Medicinskoe informacionnoe agenstvo. 2005;3:29–74.
5. Zhiborev B.N. Genital diseases in pathogenesis of reproductive health disorders in men. Urology. 2008;3:62–67.
6. Zubarev A.R., Mi'kova M.D., Koryakin M.V. Ultrasound Diagnostics of diseases of the external genital organs in men. Moscow: Vidar. 1996. Russian (Зубарев А.Р., Митькова М.Д., Корякин М.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний наружных половых органов у мужчин. Москва, Vidar. 1996).
7. Ignashin N.S. Ultrasonography in the diagnosis and treatment of urologic diseases. Moscow: Vidar. 1997. Russian (Игнашин Н.С. Ультрасонография в диагностике и лечении урологических заболеваний. М., Vidar. 1997).
8. Koryakin N.V., Akopyan A.S. Analysis of the causes of male infertility. Problemy reprodukcii. 2000;5:68–74. Russian (Корякин Н.В., Акопян А.С. Анализ причин мужского бесплодия. Проблемы репродукции. 2000;5:68–74).
9. Cooper T., Jung, Ch.H. Fiziologija sozrevanija spermatozoidov i oplodotvorenje [Physiology of maturation of spermatozoa and fertilization] Andrology. Andrologija. Muzhskoe zdorov'e i disfunkcija reproduktivnoj sistemy [Men's health and reproductive system disorders]. Je. Nishlag, G.M. Bere (Ed). Moscow: Medicinskoe informacionnoe agenstvo. 2005;4:75–98).
10. Amaral A., et al. The combined human sperm proteome: cellular pathways and implications for basic and clinical science. Hum Reprod Update. 2014;20(1):40–62.
11. Agarwal A., et al. Major protein alterations in spermatozoa from infertile men with unilateral varicocele. Reprod Biol Endocrinol. 2015;13:8.
12. Agarwal A., et al. Differential proteomic profiling of spermatozoal proteins of infertile men with unilateral or bilateral varicocele. Urology. 2015;85(3):580–588.
13. Agarwal A., et al. Effect of varicocele on semen characteristics according to the new 2010 World Health Organization criteria: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl. 2016;18(2):163–170.
14. Camargo M., Intasqui P., Bertolla R.P. Proteomic profile of seminal plasma in adolescents and adults with treated and untreated varicocele. Asian J Androl. 2016;18(2):194–201.
15. Belardin L.B., et al. Alterations in the proliferative/apoptotic equilibrium in semen of adolescents with varicocele. J Assist Reprod Genet. 2016;33(12):1657–1664.
16. Samanta L., et al. Proteomic signatures of sperm mitochondria in varicocele: clinical utility as biomarkers of varicocele associated infertility. J Urol. 2018;200(2):414–422.
17. Hetherington L., et al. Deficiency in outer dense fiber 1 is a marker and potential driver of idiopathic male infertility. Mol Cell Proteomics. 2016;15(12):3685–3693.
18. Shen S., et al. Comparative proteomic study between human normal motility sperm and idiopathic asthenozoospermia. World J Urol. 2013;31(6):1395–1401.
19. Herwig R., et al. Proteomic analysis of seminal plasma from infertile patients with oligoasthenoteratozoospermia due to oxidative stress and comparison with fertile volunteers. Fert Steril. 2013;100(2):355–366.e2.
20. Xu W., et al. Proteomic characteristics of spermatozoa in normozoospermic patients with infertility. J Proteome. 2012;75(17):5426–5436.
21. Azpiazu R., et al. High-throughput sperm differential proteomics suggests

- that epigenetic alterations contribute to failed assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1225–1237.
22. Liu X., et al. iTRAQ-based analysis of sperm proteome from normozoospermic men achieving the rescue-ICSI pregnancy after the IVF failure. *Clin Proteomics.* 2018;15:27.
  23. McReynolds S., et al. Toward the identification of a subset of unexplained infertility: a sperm proteomic approach. *Fertil Steril.* 2014;102(3):692–699.
  24. Sharma R., et al. Proteomic analysis of human spermatozoa proteins with oxidative stress. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11:48.
  25. Ayaz A., et al. Impact of precise modulation of reactive oxygen species levels on spermatozoa proteins in infertile men. *Clin Proteomics.* 2015;12(1):4.
  26. Hamada A., et al. Two-dimensional differential in-gel electrophoresis-based proteomics of male gametes in relation to oxidative stress. *Fertil Steril.* 2013;99(5):1216–1226.e2.
  27. Agarwal A., et al. Spermatozoa protein profiles in cryobanked semen samples from testicular cancer patients before treatment. *Fertil Steril.* 2015;104(3): e260.
  28. Dias T.R., et al. New insights on the mechanisms affecting fertility in men with non-seminoma testicular cancer before cancer therapy. *World J Mens Health.* 2018;36:e50.
  29. Nadel D.M., Turek, P.D. Muzhskoe besplodie [Male infertility]. *Rukovodstvo po klinicheskoy urologii [Guide to Clinical Urology]* (F.M. Hanno, S.B. Malkovich, A.Dzh. Vajn). Moscow: Medicinskoie informacionnoe agentstvo, 2006;21:402–420.
  30. França L.R., Hess R.A., Dufour J.M., Hofmann M.C., Griswold M.D. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology.* 2016;4(2):189–212. Doi: 10.1111/andr.12165.
  31. Michael D. Griswold. 50 years of spermatogenesis: Sertoli cells and their interactions with germ cells. *Biology of Reproduction.* 2018;99(1):87–100 Doi:10.1093/biolre/iy027.
  32. Khavinson V.K.H., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bioregulators - a new class of geroprotectors. *Uspekhi gerontologii.* 2013;26(1):20–37. Russian (Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы – новый класс геропротекторов. *Успехи геронтологии.* 2013;26(1):20–37).
  33. Chazov Ye.I. Prospects for the use of peptides in medicine/V kn.: *Perspektivy bioorganicheskoy khimii i molekulyarnoy biologii.* M.: Nauka, 1986. S. 116–118. Russian (Чазов Е.И. Перспективы применения пептидов в медицине/V kn.: *Перспективы биорганической химии и молекулярной биологии.* М.: Наука, 1986. С. 116–118).
  34. Ashmarin I.P. Regulatory peptides and functionally-continuous functions. *Biokhimiya.* 1986;51(4):531–545. Russian (Ашмарин И.П. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность. *Биохимия.* 1986;51(4):531–545).
  35. Malinin V.V., Morozov V.G. Mechanisms of peptide regulation of homeostasis. SPb., 2003. 106 с. Russian (Малинин В.В., Морозов В.Г. Механизмы пептидной регуляции гомеостаза. *Клиническая фармакология тимогена.* СПб., 2003. 106 с.).
  36. Report “Experimental study of the toxicity of the pharmacological substance Testonorm®. Acute toxicity, phase 1 and 2; mutagenic properties. A study of the effect on the spontaneous development of tumors and life expectancy of CBA mice, the reproductive toxicity of a pharmacological substance, allergenic properties of Testonorm and immunotoxic action”. Sankt-Peterburg, 2006. Russian (Отчет «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 CBA; изучение репродуктивной токсичности фармакологического вещества; изучение алергизирующих свойств Тестонорма; изучение иммунотоксического действия». СПб., 2006).
  37. Report “Experimental study of the toxicity of the pharmacological substance Testonorm®. Chronic toxicity. Sankt-Peterburg, 2007. Russian (Отчет «Экспериментальное исследование токсичности фармакологического вещества Тестонорм®. Хроническая токсичность. СПб., 2007).
  38. Report “Study of the influence of Testonorm on the functional activity of the testes”. Sankt-Peterburg, 2006. Russian (Отчет «Изучение влияния Тестонорма на функциональную активность семенников». СПб., 2006).
  39. Report “Study of the influence of Testonorm on organotypic culture of various tissues”. Sankt-Peterburg, 2007. Russian (Отчет «Изучение влияния Тестонорма на органотипическую культуру различных тканей». СПб., 2007).
  40. Report of the clinical study ANDR-TSN-01, 2018. Russian (Отчет о клиническом исследовании ANDR-TSN-01, 2018).
  41. Report “Multicenter, blind, placebo-controlled, parallel group randomized clinical phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Testonorm®”, 2019 g. Russian (Отчет «Многоцентровое простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование II фазы в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности препарата «Тестонорм®», 2019).
  42. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed., 2010. Trans. from English N.P. Makarova. Scientific. ed. by L.F. Kurilo. Moscow: Kapital Print, 2012]. Russian (Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд., 2010. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. М.: Капитал Принт, 2012).
- Поступила 16.10.21  
Принята в печать 16.11.21  
Received 16.10.21  
Accepted 16.11.21
- Источник финансирования: Не указан  
Financing source: Not specified
- ASSESSMENT OF THE SAFETY AND EFFICACY OF MEDICINAL PRODUCT PPR-001 BASED ON REGULATORY POLYPEPTIDES OF THE TESTES**
- Pushkar D.Yu.<sup>1</sup>, Kupriyanov Y.A.<sup>1</sup>, Gamidov S.I.<sup>2</sup>, Teteneva A.V.<sup>3</sup>, Spivak L.G.<sup>4</sup>, Shormanov I.S.<sup>5</sup>, Novikov A.I.<sup>6</sup>, Al-Shukri S.Kh.<sup>7</sup>, Bogdan E.N.<sup>8</sup>, Shchukin V.L.<sup>9</sup>, Boriskin A.G.<sup>10</sup>*
- <sup>1</sup>FSBEI of Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian; <sup>2</sup>FSBI «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after ac. V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian; <sup>3</sup>OGBUZ “Medical and sanitary unit No. 2”, Tomsk, Russian; <sup>4</sup>LLC “Family polyclinic No. 4”, Moscow region, Korolev, Russian; <sup>5</sup>FSBEI of Higher Education “Yaroslavl State University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Yaroslavl, Russian; <sup>6</sup>LLC “New clinic” ABIA”, St. Petersburg, Russian; <sup>7</sup>LLC “MK-Med”, St. Petersburg, Russian; <sup>8</sup>LLC “Aurora Medi”, St. Petersburg, Russian; <sup>9</sup>LLC “Research Center Eco-safety”, St. Petersburg, Russian; <sup>10</sup> LLC “Meili”, St. Petersburg, Russian
- Corresponding author: Yu. A. Kupriyanov – MD, PhD, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Department of Urology, Moscow City Hospital named after S.I. Spasokukotsky; e-mail: dr.kupriyanov@mail.ru
- Objective: Evaluation of the effectiveness and safety of the drug **PPR-001** (lyophilizate) in comparison with placebo in men with impaired spermatogenesis.
- Materials and Methods: This study was a randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective, multicenter, parallel-group research.
- Results: It was found that the drug has clinical efficacy and a positive effect on the concentration of spermatozoa in the ejaculate, the percentage of progressively mobile forms and the number of morphologically normal forms of spermatozoa was increased in the group of **PPR-001**. The primary end point was defined as a proportion of patients who had a therapeutic response (TO) at Visit 3. TO meant at least 20% increase in the concentration and/or progressive motility of spermatozoa compared to the baseline level.
- The hypothesis of Superiority of **PPR-001** over placebo based on primary end point was confirmed (the limit of Superiority was more than 27%).
- In total, AEs were identified in 65 patients out of 100 (34 patients in the **PPR-001** group and 31 patients in the placebo group). When assessing the number of patients who had AEs, there were no statistically significant differences between the groups. All identified AEs were of mild severity; during the study. No negative dynamics was found according to the results of the assessment of vital functions, biochemical and clinical blood tests, clinical urinalysis, ECG indicators.
- Conclusion: The study demonstrated the superiority of **PPR-001** over placebo in terms of increasing concentration and motility of spermatozoa in the ejaculate. A significant increase in the number of morphologically normal forms of spermatozoa in the **PPR-001** group was also revealed.



**Key words:** *spermatogenesis, PPR-001, peptide products (pharmaceuticals)*

*For citation: Pushkar D.Yu., Kupriyanov Y.A., Gamidov S.I., Teteneva A.V., Spivak L.G., Shormanov I.S., Novikov A.I., Al-Shukri S.Kh., Bogdan E.N., Shchukin V.L., Boriskin A.G. Assessment of the safety and efficacy of medicinal product PPR-001 based on regulatory polypeptides of the testes. Urologiia. 2021;6:100–108*

*Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.6.100-108>*

#### **Информация об авторах:**

Пушкар Д.Ю. – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, главный уролог Минздрава РФ, Москва, Россия

Куприянов Ю.А. – врач-уролог, к.м.н., зам. главного уролога ДЗ Москвы, доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Московская городская больница им. С.И. Спасокукоцкого, Москва, Россия

Берников А.Н. – к.м.н., врач-уролог, Московская городская больница им. С.И. Спасокукоцкого, Москва, Россия

Гамидов С.И. – д.м.н., профессор, руководитель отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия

Тетенева А.В. – заместитель главного врача по медицинской части ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2», Томск, Россия

Спивак Л.Г. – д.м.н., врач-уролог, доцент Института урологии и репродуктивного здоровья человека, Руководитель отдела клинических исследований лекарственных препаратов и диагностических тестов, Москва, Россия

Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией Ярославской государственной медицинской академии, Ярославль

Новиков А.И. – д.м.н., профессор кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Аль-Шукри С.Х. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Богдан Е.Н. – врач-уролог, ООО «Аврора Меди», Санкт-Петербург, Россия

Щукин В.Л. – врач-уролог, ООО «НИЦ "Эко-безопасность"», Санкт-Петербург, Россия

Борискин А.Г. – к.м.н., доцент НИЦ урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

#### **Author information:**

Pushkar D.Yu. – academician of RAS, Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Urology of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Kupriyanov Yu.A. – urologist, Ph.D., Deputy Chief Urologist of Moscow Health Department, associate professor at the Department of Urology of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow City Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow, Russia; e-mail: dr.kupriyanov@mail.ru

Bernikov A.N. – Ph.D., urologist at the Moscow City Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow, Russia

Gamidov S.I. – Ph.D., MD, professor, Chief of the Department of Andrology and Urology of National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Teteneva A.V. – Deputy Chief on Medical Care of OGBUZ "Medical and sanitary unit No. 2", Tomsk

Spivak L.G. – Ph.D., MD, urologist, associate professor at the Institute of Urology and Human Reproductive Health, Chief of the Department of Clinical Trials of the Drugs and Diagnostic Tests, Moscow, Russia

Shormanov I.S. – Ph.D., MD, professor, Head of the Department of the Urology and Nephrology of FGBOU VO Yaroslavl state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

Novikov A.I. – Ph.D., MD, professor at the department of urology of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Al-Shukri S.H. – Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Urology of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: alshukri@mail.ru

Bogdan E.N. – urologist, LLC "Aurora Medi", St. Petersburg, Russia  
Shchukin V.L. – urologist, LLC "Research Center Eco-safety", St. Petersburg, Russia

Boriskin A.G. – Ph.D., associate professor at the Department of Urology of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

# ДОЛГОЖДАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ



## ДЛЯ ДОЛГОЖДАННОГО РЕЗУЛЬТАТА



### ФЕРТИВЕЛЛ® — ПЕРВЫЙ ОРГАНСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СТАНДАРТУ GCP\* ПОКАЗАЛИ:

3-х кратный рост концентрации  
сперматозоидов

Рост морфологически нормальных  
форм в 2.6 раз

2-х кратный рост абсолютного количества  
прогрессивно-продвижных форм

ИНЪЕКЦИИ 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ. ПОЛНЫЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ

\*GCP ("Good clinical practice") - надлежащая клиническая практика

Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Берников А.Н., Гамидов С.И., Тетенева А.В., Сливак Л.Г., Шорманов И.С., Новиков А.И., Аль-Шукри С.Х., Богдан Е.Н., Щукин В.Л., Борискин А.Г. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата на основе регуляторных полипептидов семенников PPR-001. Урология 2021;6:100-108

Реклама

