

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОТАПОВА

Мария Кирилловна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
СЕКРЕТОРНОМ И АУТОИММУННОМ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН

3.1.13. Урология и андрология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
С. Ю. Боровец

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МУЖСКОЙ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ; ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Эпидемиология мужского бесплодия.....	14
1.2 Этиология и патогенез секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия	15
1.2.1 Этиология и патогенез секреторного мужского бесплодия.....	16
1.2.1.1 Роль фрагментации ДНК сперматозоидов в патогенезе секреторного мужского бесплодия	19
1.2.2 Этиология и патогенез аутоиммунного мужского бесплодия	22
1.3 Современные подходы к лечению секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия	25
1.4 Роль низкоинтенсивной лазерной терапии при лечении секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия.....	30
1.4.1 Механизмы действия низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах	30
1.4.2 Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах в экспериментальных исследованиях.....	35
1.4.3 Влияние низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах на параметры эякулята при мужской инфертильности	39
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ МУЖЧИН С СЕКРЕТОРНЫМ И АУТОИММУННЫМ БЕСПЛОДИЕМ.....	44
2.1 Дизайн исследования и методы обследования пациентов	44
2.2 Характеристика больных с секреторным бесплодием	48

2.3 Характеристика больных с аутоиммунным бесплодием	53
2.4 Методика проведения низкоинтенсивной лазерной терапии.....	56
2.5 Статистический анализ результатов исследования	58
ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СЕКРЕТОРНОМ И АУТОИММУННОМ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ	61
3.1 Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторном бесплодии.....	61
3.1.1 Результаты низкоинтенсивной лазерной терапии больных секреторным бесплодием в инфракрасном спектре	61
3.1.2 Результаты низкоинтенсивной лазерной терапии больных секреторным бесплодием в красном спектре	66
3.1.3 Результаты плацебо-лазеротерапии больных секреторным бесплодием	71
3.1.4 Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном, красном спектрах и плацебо-лазеротерапии при секреторном бесплодии у мужчин	74
3.1.4.1 Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном спектре и плацебо-лазеротерапии.....	74
3.1.4.2 Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в красном спектре и плацебо-лазеротерапии	81
3.1.4.3 Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах.....	91
3.2 Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии при аутоиммунном бесплодии у мужчин	94
3.2.1 Результаты низкоинтенсивной лазерной терапии больных аутоиммунным бесплодием в инфракрасном спектре	94
3.2.2 Результаты плацебо-лазеротерапии больных аутоиммунным бесплодием.....	99
3.2.3 Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном спектре и плацебо-лазеротерапии при аутоиммунном бесплодии у мужчин	102

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СЕКРЕТОРНОМ И АУТОИММУННОМ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ.....	111
4.1 Прогнозирование эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторном мужском бесплодии	111
4.1.1 Прогнозирование результатов низкоинтенсивной лазерной терапии больных секреторным бесплодием в инфракрасном спектре	111
4.1.2 Прогнозирование результатов низкоинтенсивной лазерной терапии больных секреторным бесплодием в красном спектре.....	115
4.1.3 Алгоритм отбора пациентов с секреторным бесплодием для низкоинтенсивной лазерной терапии	119
4.2 Прогнозирование эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном спектре при аутоиммунном мужском бесплодии	121
4.2.1 Алгоритм отбора пациентов с аутоиммунным бесплодием для низкоинтенсивной лазерной терапии	124
4.3 Клинические примеры	126
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	145
ВЫВОДЫ	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	148
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	151
ПРИЛОЖЕНИЕ	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время бесплодие является глобальной проблемой, затрагивающей около 15 % супружеских пар в мире. Каждая восьмая пара репродуктивного возраста сталкивается с данной проблемой при планировании первого ребенка [50, 103, 138, 143, 162]. В России количество бесплодных браков в настоящее время составляет от 17 до 24 % в разных регионах, что представляет собой серьезную демографическую проблему [43, 62, 90, 144]. Согласно статистике, на долю мужского фактора infertility приходится около 50 % случаев бесплодия в браке, из них в 20-30 % – мужское бесплодие сочетается с женским [23, 50, 92, 162, 217]. В недавно проведенном систематическом обзоре на основании 16 исследований было показано, что мужской фактор являлся одной из причин бесплодия в 50 % случаев в странах Европы, в 60-70 % – в странах Ближнего Востока, и в 43, 40 и 37 % – в странах Африки, Азии и Австралии, соответственно [102]. Рядом авторов отмечено значительное снижение качества эякулята у мужчин за последние годы [57, 144].

Наиболее трудно поддающимися консервативному лечению в настоящее время являются идиопатическое секреторное и аутоиммунное мужское бесплодие [9, 138, 169]. При этом, одним из важных факторов, требующих обязательной коррекции, является повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДНКС), характеризующаяся одно- и двухцепочечными разрывами молекулы ДНК и являющаяся одной из причин не только мужского бесплодия, но и замершей беременности у супруги / половой партнерши в первом триместре, возникновения пороков и генетических аномалий плода, а также причиной предимплантационной гибели эмбриона и его замирания на ранних сроках при выполнении процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1, 25, 75, 101, 111].

В связи с недостаточной результативностью консервативной терапии идиопатического секреторного и аутоиммунного бесплодия в большинстве случаев приходится прибегать к использованию процедур ВРТ, которые являются весьма дорогостоящими, а их эффективность, по данным статистики, не превышает 30 % [9, 75]. Ввиду этого, необходимо изучение и внедрение новых эффективных неинвазивных методов консервативного лечения данных форм мужского бесплодия. Особый интерес представляет низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ) секреторной и аутоиммунной форм мужского бесплодия в ближнем инфракрасном (ИК) и красном спектрах, возможности которой недостаточно изучены в клинической практике.

Степень разработанности темы исследования

Проведенные ранее экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали безопасность НИЛТ в ближнем ИК и красном спектрах – отсутствие её канцерогенного, мутагенного и тератогенного действия; кроме того, изучены механизмы биостимулирующего действия НИЛТ [15, 21, 43, 46, 106, 122, 147, 187, 206]. Экспериментальные исследования на нативном эякуляте мужчин и животных показали результативность данной терапии для улучшения концентрации, числа подвижных, морфологически нормальных форм сперматозоидов и их жизнеспособности при секреторном бесплодии. Однако число клинических научных исследований, посвященных изучению влияния НИЛТ на основные параметры спермограммы, невелико [16, 20, 42, 60, 67, 106, 122, 139, 141, 211]. Кроме того, ранее не было исследовано влияние НИЛТ в ИК и красном спектрах на степень ФДНКС в клинической практике. Также, в проанализированной нами отечественной и зарубежной литературе, клинических исследований о влиянии НИЛТ на показатель MAR-теста и параметры эякулята мужчин с аутоиммунным бесплодием найдено не было. В ранее проведенных исследованиях авторы не оценивали влияние НИЛТ на частоту наступления беременности в супружеских парах, не проводили попыток прогнозирования

эффективности данной терапии, а также поиска критериев отбора пациентов к проведению НИЛТ в ИК и красном спектрах, что требует всестороннего изучения, поскольку представляет большой интерес для клиницистов.

Цель исследования

Изучение эффективности и прогнозирование результатов НИЛТ у больных с секреторной и аутоиммунной формами мужского бесплодия.

Задачи исследования:

- 1) Оценить эффективность НИЛТ в ИК и красном спектрах на основные параметры эякулята, фрагментацию ДНК сперматозоидов и концентрацию половых и гонадотропных гормонов при секреторном мужском бесплодии;
- 2) Оценить эффективность НИЛТ в ИК спектре на динамику концентрации антиспермальных антител (АСАТ) в эякуляте у мужчин с аутоиммунным бесплодием;
- 3) Провести сравнительную оценку влияния НИЛТ в ИК и красном спектрах на параметры эякулята и фрагментацию ДНК сперматозоидов у пациентов с секреторным бесплодием;
- 4) Разработать математические модели для прогнозирования эффективности НИЛТ: в ИК и красном спектрах при секреторной олиго-, астено- и тератозооспермии, повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов; а также НИЛТ в ИК спектре при повышенном показателе MAR-теста у больных с аутоиммунным бесплодием.

Научная новизна

В нашем исследовании мы впервые оценили влияние НИЛТ в ИК и красном спектрах на фрагментацию ДНК сперматозоидов у мужчин с секреторным

бесплодием, а также влияние НИЛТ в ИК спектре на динамику АСАТ в эякуляте, основные параметры спермограммы (объем эякулята, концентрация, прогрессивная подвижность, количество морфологически нормальных форм сперматозоидов) и фрагментацию ДНК сперматозоидов у мужчин с аутоиммунным бесплодием. Нами впервые проведена многофакторная сравнительная оценка влияния НИЛТ в ИК и красном спектрах на параметры эякулята и фрагментацию ДНК сперматозоидов у пациентов с секреторным бесплодием. Кроме того, с помощью регрессионного и дискриминантного анализов были впервые разработаны математические модели для прогнозирования эффективности НИЛТ в ИК и красном спектрах при секреторной олиго- и/или астено- и/или тератозооспермии и/или повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов с учетом клиничко-лабораторных данных, полученных при обследовании пациента до начала лечения. Получен патент на изобретение № 2748895 «Способ прогнозирования эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторной астенозооспермии» Российская Федерация, 2021 г. (приложение А, с. 175). Также впервые были разработаны математические модели для прогнозирования эффективности НИЛТ в ИК спектре при аутоиммунном мужском бесплодии. Получено решение о выдаче патента «Способ прогнозирования эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии при аутоиммунном бесплодии у мужчин» (заявка № 2020137153 от 11.11.2020 г.). Предложены алгоритмы персонифицированного отбора пациентов с секреторным и аутоиммунным бесплодием для проведения НИЛТ в ИК и красном спектрах, основанные на предварительном анализе эффективности проведенного лечения.

Теоретическая значимость работы

Доказана эффективность НИЛТ при секреторной и аутоиммунной формах мужского бесплодия, повышающая вероятность наступления беременности при естественном зачатии и в протоколах ВРТ; доказано позитивное влияние НИЛТ

на основные показатели спермограммы, включая повышение концентрации, прогрессивной подвижности, улучшение морфологии сперматозоидов, а также снижение величины ФДНКС и показателя MAR-теста; доказано, что улучшение данных показателей начинается уже с момента окончания лазерной терапии и продолжается в течение двух месяцев после нее; доказано, что процедура НИЛТ приводит к увеличению свободной и общей фракций тестостерона, не оказывая неблагоприятного действия на концентрацию других половых и гонадотропных гормонов в плазме крови.

Практическая значимость исследования заключается в возможности:

1) прогнозирования эффективности НИЛТ в ИК и красном спектрах при секреторной олиго-, астено-, тератозооспермии и повышенной ФДНКС с учетом результатов обследования пациентов до лечения: спермограммы, степени ФДНКС, MAR-теста, уровня гонадотропных гормонов, данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки;

2) прогнозирования эффективности НИЛТ в ИК спектре при аутоиммунном мужском бесплодии с учетом давности заболевания, а также результатов обследования пациентов до лечения: спермограммы, MAR-теста, уровня гонадотропных гормонов, результатов УЗИ органов мошонки;

3) использования в клинической практике разработанных алгоритмов персонализированного подхода к отбору пациентов для НИЛТ в ИК и красном спектрах при секреторной и аутоиммунной формах мужского бесплодия с предварительной оценкой предполагаемой эффективности лечения.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с современными принципами доказательной медицины. Методология исследования определена после изучения данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной

вопросам этиологии, патогенеза, лечения секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия, а также механизмам действия НИЛТ в ИК и красном спектрах, особенностям применения и эффективности НИЛТ в экспериментальных и клинических исследованиях. Объектом исследования были пациенты с секреторной и аутоиммунной формами мужского бесплодия, получившие курс НИЛТ в ИК или красном спектрах. Основой предмета исследования явилось изучение эффективности и прогнозирование результатов НИЛТ у больных с секреторной и аутоиммунной формами мужского бесплодия. В диссертационном исследовании использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования пациентов. Для лечения пациентов использовали отечественный лазерный аппарат Рубин-Ц. С помощью современных статистических программ проведен анализ полученных результатов, разработаны математические модели для прогнозирования эффективности НИЛТ в ИК и красном спектрах при секреторном и аутоиммунном мужском бесплодии.

Исследование является проспективным, рандомизированным, слепым, плацебо-контролируемым.

Положения, выносимые на защиту:

1) При секреторном мужском бесплодии НИЛТ в ИК (длина волны 870 нм, выходная мощность 2,6 мВт, энергетическая плотность 1,1 Дж/см²) и красном (длина волны 630 нм, выходная мощность 11,2 мВт, энергетическая плотность 1,05 Дж/см²) спектрах приводит к достоверному повышению концентрации, прогрессивной подвижности и улучшению морфологии сперматозоидов, снижению повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов в эякуляте.

2) НИЛТ в ИК (длина волны 870 нм, выходная мощность 2,6 мВт) и красном (длина волны 630 нм, выходная мощность 11,2 мВт) спектрах с одинаковой энергетической плотностью лазерного излучения, равной 1 Дж/см², имеет

сопоставимую эффективность в отношении улучшения основных параметров эякулята при секреторном мужском бесплодии.

3) При аутоиммунном мужском бесплодии НИЛТ в ИК спектре (длина волны 870 нм, выходная мощность 2,6 мВт, энергетическая плотность 1,1 Дж/см²) способствует достоверному снижению показателя MAR-теста при его исходном значении 60 % и менее.

4) Разработанные прогностические модели определения эффективности НИЛТ при секреторном и аутоиммунном мужском бесплодии обладают высокой предсказательной способностью (суммарная точность предсказания не менее 71%, скорректированный R^2 не менее 0,655) в отношении динамики концентрации, прогрессивной подвижности, морфологии сперматозоидов, повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов в эякуляте и величины MAR-теста.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3); отделения вспомогательных репродуктивных технологий акционерного общества «Международный центр репродуктивной медицины» (г. Санкт-Петербург, Комендантский пр-т, д.53, к.1, лит. А).

Личное участие автора

Автором был разработан дизайн исследования, проведен анализ данных литературы, собран клинический материал, освоена методика выполнения процедур НИЛТ. Полученные в ходе исследования результаты были

проанализированы с использованием современных методов статистического анализа и опубликованы в российских журналах, а также представлены на отечественных и зарубежных научных конгрессах и конференциях.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется его дизайном (проспективное, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое) исследования, достаточным объемом выборки (131 пациент); применением информативных и адекватных поставленным задачам методик исследования; анализом полученных результатов с использованием современных и соответствующих задачам исследования методов статистики.

Основные результаты исследования были представлены на российских и зарубежных конференциях и конгрессах: LXXX научно-практическая конференция «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.); 56-я научно-теоретическая конференция на иностранных языках (Санкт-Петербург, 2019 г.); российско-японский симпозиум (Санкт-Петербург, 2019 г.); заседание секции Андрологии Европейской ассоциации урологов (Чехия, Прага, 2019 г.); научный симпозиум, посвященный 50-летию кафедры урологии Университета г. Гронинген (Нидерланды, Гронинген, 2019 г.); 965-е заседание Санкт-Петербургского научного общества урологов им. С.П. Федорова (Санкт-Петербург, 2020 г.); научно-практическая конференция «Инфекции и дисфункции мочевых и мужских половых органов» (Санкт-Петербург, 2020 г.); XX Конгресс Российского общества урологов (онлайн, 2020 г.).

Диссертационная работа прошла апробацию на заседании Проблемной комиссии №6 «Инвазивные технологии» с секциями хирургии и онкохирургии, травматологии и ортопедии и трансплантологии» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 3 статьи – в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций, получен один патент Российской Федерации на изобретение, а также решение о выдаче одного патента на изобретение.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок на 2018 год и плановый период 2019 и 2020 годов ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России по теме № 1 «Разработка алгоритмов диагностики и лечения больных с патозооспермией/азооспермией»; а также в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» по проблеме «Разработка новых и усовершенствование существующих методов профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний», утвержденной Министерством здравоохранения РФ, номер государственной регистрации 01200212891.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 175 страницах печатного текста, иллюстрирована 63 рисунками и 27 таблицами. Работа состоит из введения, 5 глав (обзора литературы, методов обследования и лечения больных, двух глав собственных результатов и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, насчитывающего 222 источника, из них 97 отечественных, 125 – зарубежных, приложения.

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МУЖСКОЙ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ; ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология мужского бесплодия

Бесплодие в браке – это ненаступление беременности у супруги / половой партнерши при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года, в том случае, если половой акт происходил не реже одного раза в каждый период овуляции [156]. В настоящее время бесплодием страдает около 180 миллионов семейных пар во всем мире, или каждая шестая пара репродуктивного возраста. Бесплодный брак занимает важное место в структуре медико-социальных проблем. Низкий уровень фертильности во многих странах мира ведет к серьезным демографическим и социальным последствиям [10, 50, 103, 138, 143, 162]. Количество бесплодных браков в России в настоящее время составляет от 17 до 24 % в разных регионах, что по данным ВОЗ служит критическим уровнем в аспекте демографии. В 20-30 % случаев бесплодие в браке обусловлено только мужским фактором infertility, и еще в 20-30 % мужское бесплодие сочетается с женским. Таким образом, на долю мужского фактора infertility приходится около 50 % случаев [23, 50, 92, 102, 162, 217]. Систематический обзор, проведенный А. Aragwal и др. (2015 г.) на основании результатов 16 исследований, показал, что в странах Европы мужской фактор являлся одной из причин бесплодия в 50 % случаев, в странах Ближнего Востока – в 60-70 %, а в Африке, Азии и Австралии – в 43, 40 и 37 % пар, соответственно [102]. Прослеживается отчетливая тенденция к снижению активности сперматогенной функции у мужчин, которая в конце XX – начале XXI в. отмечена во всем мире [55, 56, 90, 144]. В исследовании Н. Sun и др. (2019 г.) было установлено, что среди мужчин 15-44 лет разных стран мира бесплодие наиболее

распространено в возрастной группе от 35 до 39 лет, наименее – от 15 до 19 лет [144]. Ю.В. Первова (2020 г.) отметила значительное ухудшение качества эякулята у мужчин старше 35 лет: снижение объема семенной жидкости, концентрации и подвижности сперматозоидов. Ухудшение фертильного потенциала мужчин отражает возрастающее воздействие на организм человека вредных экологических, производственных и бытовых факторов [43, 62, 78, 90, 132]. Важными детерминантами мужского репродуктивного потенциала являются и регион проживания, и этническая принадлежность [50, 102, 144].

1.2 Этиология и патогенез секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия

Мужское бесплодие – многофакторное заболевание, которое может быть результатом различных расстройств [14, 45, 62, 90, 91, 105, 117, 121]. В настоящее время существует несколько классификаций мужского бесплодия, в основе которых лежат различные аспекты: этиологические факторы, патогенетические механизмы формирования этого заболевания, топологический уровень поражения [14, 91]. Одной из основных классификаций является разделение мужского бесплодия на секреторное и экскреторное. При экскреторном бесплодии сперматогенез, как правило, сохранен, а причина инфертильности заключается во врожденной или приобретенной облитерации или отсутствии семявыносящих путей. При секреторной форме бесплодия нарушено образование сперматозоидов в яичке, что чаще всего связано с варикоцеле, урогенитальными инфекциями, а также гормональными, генетическими нарушениями и др. [19, 71, 74, 77, 87, 94, 110]. В отдельную группу выделяют иммунологическую форму бесплодия, в результате ауто- и/или изоиммунных процессов. Частота встречаемости секреторной, экскреторной и аутоиммунной форм мужского бесплодия составляет 65, 20 и 15 %, соответственно [5, 9, 84].

Этиология и патогенез мужского бесплодия до конца не изучены. Взаимосвязь конкретного патологического состояния с причиной бесплодия

остается во многих случаях недоказанной или нераспознанной. Нарушения могут возникать на различных этапах – при формировании наружных половых органов, выработке в яичке и созревании сперматозоидов в его придатке, транспорте сперматозоидов по репродуктивному тракту, эякуляции, взаимодействии сперматозоида с яйцеклеткой [11, 18, 41, 98, 105, 197].

1.2.1 Этиология и патогенез секреторного мужского бесплодия

Секреторное бесплодие является следствием недостаточности секреторной функции половых желез из-за врожденной или приобретенной патологии [94]. По данным разных авторов, основными причинами секреторного бесплодия могут быть эндокринные нарушения, последствия урогенитальных инфекций, варикоцеле, врожденные аномалии развития (крипторхизм, аплазия яичек), хромосомные и генетические мутации, гидроцеле, перекрут яичек и др. [12, 19, 26, 31, 104, 119, 149, 168].

Варикоцеле является одной из наиболее часто встречающихся причин мужского секреторного бесплодия, его диагностируют приблизительно в 15 % случаев. Ухудшение сперматогенеза, которое обусловлено повышением температуры, гипоксией в органах мошонки в результате застоя венозной крови в ней, наблюдают у 90 % мужчин с варикоцеле. При этом, чаще всего происходит снижение подвижности сперматозоидов, а также их общего количества и числа морфологически нормальных форм [12, 13, 40, 80, 216, 218].

На долю эндокринной патологии приходится около 10-15 %. Чаще всего снижение секреции сперматозоидов в яичках связано с гипогонадизмом. Различают первичный и вторичный гипогонадизм. Первичный, или гипергонадотропный, гипогонадизм сопровождается гиперсекрецией гонадотропных гормонов гипофиза и снижением содержания уровня тестостерона в плазме крови. Основными причинами врожденного первичного гипогонадизма являются хромосомные аномалии – синдром Клайнфельтера, анорхизм, запоздалое лечение крипторхизма. При приобретенном гипергонадотропном

гипогонадизме происходит непосредственное повреждение тканей яичек под действием различных факторов: перегревание, механическая травма, новообразование яичек, инфекционный паротит и др. [3, 29, 94]. Вторичный, или гипогонадотропный, гипогонадизм связан с нарушением регуляции сперматогенеза центральной нервной системой, которая осуществляется гипоталамо-гипофизарным звеном. При этом происходит снижение секреции гонадотропных гормонов гипофиза, вследствие чего снижается уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона. Вторичный гипогонадизм является врожденным при синдроме Каллмана (аносмия в сочетании с отсутствием продукции гонадотропинов), а приобретенный может возникать при инфекционных заболеваниях, новообразованиях и травмах головного мозга [94]. Реже диагностируют нормогонадотропный гипогонадизм, для которого характерна низкая продукция тестостерона при нормальном уровне гонадотропинов в плазме крови. Также эндокринными причинами секреторного бесплодия могут быть гиперпролактинемия, при которой происходит подавление выработки тестостерона и, соответственно, сперматогенеза; гиперэстрогемия; снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, вследствие поражений печени; заболевания щитовидной железы, сахарный диабет [3, 29, 81, 97, 114, 120, 151, 178, 213].

Генетические причины мужской инфертильности включают в себя хромосомные aberrации, AZF-делеции, однако на их долю приходится не более 10-20 % случаев бесплодия [11, 18, 19, 63, 82, 85]. Известно, что регуляцию сперматогенеза осуществляют более 3000 генов, контролирующих процессы пролиферации гоноцитов и сперматогониев, мейотического деления и сперматогенеза [92, 93].

Важно отметить, что в 40-50 % случаев мужское бесплодие является идиопатическим, когда причинный фактор инфертильности не удается выявить. У таких пациентов в анализе эякулята выявляют патологические изменения, но в анамнезе нет заболеваний, нарушающих фертильность, нет никаких изменений

при физикальном исследовании или нарушений гормональных, генетических и биохимических показателей. Возможными факторами, являющимися причиной идиопатического мужского бесплодия, могут быть употребление алкоголя, курение, вредные факторы профессионального и бытового характера (пестициды, угарный газ, тяжелые металлы, бензин, аммиак, фенол, толуол, анилиновые красители, сварка, вибрация), ионизирующее излучение, частые тепловые процедуры (баня, сауна), лекарственные препараты (седативные, антидепрессанты, сульфаниламиды, противоопухолевые и др.). Дефицит витаминов и микроэлементов в организме и метаболический синдром также сопровождаются ухудшением параметров спермограммы [72, 97, 146, 148, 200, 209, 211]. Считают, что до 10 % идиопатического мужского бесплодия обусловлены генетическими факторами [18, 25, 88]. В 20 % случаев причиной инфертильности является нарушение целостности ДНК полового хроматина сперматозоидов [146, 200, 209].

Выделяют общие патогенетические механизмы снижения фертильности при секреторном бесплодии. У большинства мужчин при воспалении половых желез, варикоцеле, диабете, избыточной массе тела, курении, интоксикациях, а также почти у половины пациентов со сниженным качеством спермы выявляют гиперпродукцию активных форм кислорода (АФК), которая приводит к оксидативному стрессу (ОС) и повреждению ДНК сперматозоидов [12, 24, 99, 111, 190].

Оксидативный стресс является результатом дисбаланса между содержанием активных форм кислорода (АФК) и наличием антиоксидантов в организме. Физиологическое количество АФК необходимо для поддержания нормального функционирования половых клеток, акросомной реакции, гиперактивации и капацитации сперматозоидов. Показано, что продукция свободных радикалов в сперме возрастает при увеличении содержания нейтрофильных лейкоцитов. Другим источником АФК являются незрелые сперматозоиды с остаточной цитоплазмой, образующиеся при нарушении процессов сперматогенеза. Избыток АФК оказывает пагубное воздействие на клеточные мембраны сперматозоидов,

вызывая повреждения ядерной и митохондриальной ДНК и инициирование процессов апоптоза [9, 160, 170, 173, 186].

Генетический материал мужских гамет в норме защищен от окислительного стресса плотной упаковкой ДНК и наличием антиоксидантной системы семенной плазмы. При этом, известно, что сперматозоиды более чувствительны к действию АФК по сравнению с другими клетками организма в связи с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот в плазматических мембранах и низкой концентрацией антиоксидантных ферментов в цитоплазме [36, 52, 179, 180, 219].

Окисление липидов в мембранах, аминокислот в белках, углеводов и азотистых оснований в составе нуклеиновых кислот в результате ОС приводит к снижению подвижности сперматозоидов и их способности проникать в яйцеклетку, окислительному повреждению целостности ДНК сперматозоидов. Повреждения в геноме сперматозоидов под действием высоких концентраций АФК могут проявляться в виде денатурации ДНК, модификации оснований, точечных мутаций, полиморфизма генов, делеций, а также в виде одно- и двуцепочечных разрывов нитей ДНК. Если нарушения генома значительны, неизбежно происходит инициация процессов апоптоза [24, 170, 186, 219]. Оксидативное повреждение сперматозоидов и повреждение ДНК повышает риск замершей беременности, выкидыша, нарушений развития эмбриона, в том числе при использовании процедур ВРТ – экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ICSI, от англ. ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection) [1, 25, 38, 73, 75, 101, 111].

1.2.1.1 Роль фрагментации ДНК сперматозоидов в патогенезе секреторного мужского бесплодия

Целостность, устойчивость и структура хроматина сперматозоидов являются важными факторами, оказывающими влияние на фертильный потенциал мужских гамет и их возможность поддерживать нормальное развитие эмбриона.

Целостность ДНК сперматозоидов необходима для правильной передачи генетической информации. Среди различных нарушений ДНК, которые могут присутствовать в мужских гаметах, ДНК-фрагментация является самой распространенной, особенно у инфертильных мужчин. Фрагментация полового хроматина варьирует между индивидуумами, но в общем более выражена у мужчин старшего возраста [25, 51, 76, 93, 111, 171].

Фрагментация ДНК сперматозоидов, характеризующаяся одно- и двухцепочечными разрывами молекулы ДНК, часто связана со снижением содержания в хромосомах специальных транспортных белков – протаминов, которые защищают ДНК от внешних повреждений. Известно, что разрывы молекулы ДНК могут возникать в ходе сперматогенеза вследствие дефектов ремоделинга хроматина; при аномальном действии энзимов, необходимых для временного ослабления силы закручивания хроматина в течение созревания сперматид (нуклеазы и топоизомеразы II); при нарушении процессов апоптоза в семяпродуцирующем эпителии; из-за окислительных процессов [37, 89, 135, 137]. Факторами, приводящими к повреждению ДНК в результате оксидативного стресса, считают: перекрут яичка, неправильный образ жизни (избыточный вес, курение, перегревание, тяжелые физические нагрузки), нехватку естественных антиоксидантов, инфекционно-воспалительные процессы репродуктивного тракта, варикоцеле, сахарный диабет, влияние репротоксикантов (хлорорганические соединения, пестициды) и др. [25, 88, 100, 102, 171].

Хроматин (комплекс ДНК с белками) сперматозоидов организован отличным от соматических клеток образом. ДНК сперматозоидов высоко конденсирована с помощью особых негистоновых белков – протаминов. Такая упаковка плотнее, чем упаковка ДНК в метафазных хромосомах, и образуется при формировании сперматозоидов на этапе спермиогенеза, который является завершающей стадией сперматогенеза. После завершения процессов компактизации полового хроматина большая часть ДНК сперматозоидов становится ассоциированной с протаминами, только 5-15 % остается связанной с гистонами. Предполагают, что эти участки после оплодотворения первыми

становятся местами транскрипции, и нужны для активации всего мужского генома. Но из-за того, что в этих участках ДНК остаются не защищенными протаминами, они особенно чувствительны к действию повреждающих факторов [37, 51, 89, 135, 172].

Причиной негативного воздействия АФК на ДНК сперматозоидов считается прямое действие активных радикалов на незащищенные протаминами участки ДНК и опосредованная эндонуклеазами индукция апоптоза после повреждения клетки [25, 38, 88, 102, 179, 186].

Оказалось, что даже в хорошо подвижных и морфологически нормальных при обычной микроскопии сперматозоидах может возникать фрагментированная ДНК. Этот факт крайне важен, поскольку даже у субфертильных пациентов с пограничными и нормальными показателями спермограммы патологическую ФДНКС определяли в 25 % случаев [76, 89, 111, 171].

ФДНКС оказывает влияние на ранние этапы эмбрионального развития, особенно на формирование бластоцисты, что определяет частоту наступления беременности в протоколах ВРТ – ЭКО/ИКСИ. Сперматозоиды, даже со значительным уровнем повреждений ДНК, могут сохранять способность к оплодотворению ооцита, но в дальнейшем эмбриональное развитие может быть заблокировано при формировании бластоцист и имплантации [25, 38, 75, 88, 111, 135].

Во многих исследованиях выявлена прямая корреляция частоты наступления беременности при выполнении процедур ВРТ с количеством повреждения ДНК в сперматозоидах [74, 76, 96, 100, 172, 198]. Однако существует мнение, что ФДНКС не оказывает влияния на исходы беременности после ИКСИ [75]. В исследовании А. Zini (2011 г.) также не было выявлено достоверных различий ни в частоте наступления беременности после ИКСИ, ни в частоте оплодотворения между группами с высоким и низким процентом повреждений ДНК. Но у супруг пациентов с высоким процентом повреждений ДНК частота спонтанных аборт была выше [222]. Авторы считают, что мужской фактор infertility, проявляющийся повреждениями ДНК

сперматозоидов, может также оказывать влияние на качество эмбрионов [171, 198, 199].

1.2.2 Этиология и патогенез аутоиммунного мужского бесплодия

Иммунологическое бесплодие составляет от 5 до 15 % в различных популяциях мужчин. Иммунологические нарушения фертильности спермы, процессов оплодотворения и раннего эмбриогенеза связывают с образованием специфических антител к сперматозоидам [2, 7, 30, 53, 118, 185].

Выделяют изоиммунное, аутоиммунное и смешанное бесплодие. При изоиммунном бесплодии антитела к сперматозоидам вырабатываются в женском организме в ответ на поступление эякулята в половые органы при половых актах. При аутоиммунной форме в организме мужчины (в эякуляте и плазме крови) выявляют аутоантитела (Ig классов А и G), которые разрушают его собственные сперматозоиды и приводят к их агглютинации. В случае смешанного иммунного бесплодия антиспермальные антитела (АСАТ) присутствуют у обоих партнеров [63, 95, 108, 118, 189]. С 1954 года наличие АСАТ в эякуляте расценивают как независимый причинный фактор мужской инфертильности, когда их наличие в эякуляте впервые было описано Р. Rumke и L. Wilson [192, 221].

Среди АСАТ, обнаруживаемых в эякуляте, выделяют спермоиммобилизирующие, спермоагглютинирующие и спермолизирующие. Установлено, что АСАТ, прикрепленные к хвосту сперматозоида, препятствуют его миграции через цервикальную слизь и не оказывают существенного влияния на оплодотворение. Антитела, фиксированные на головке сперматозоида, не нарушают его подвижность, но подавляют пенетрационную способность [7, 64, 108, 165, 185, 189].

Описано несколько механизмов развития аутоиммунных реакций против сперматозоидов, не связанных с обструкцией семявыносящих путей. Одной из установленных причин развития аутоиммунных процессов является нарушение механизмов возникновения и поддержания аутоотолерантности, т.е., иммунной

толерантности, к собственным антигенам. Среди ряда предложенных в настоящее время гипотез индукции развития аутоиммунных реакций, большая роль принадлежит теории секвестрированных (скрытых) антигенов [47, 118, 140, 154]. Антигены половых желез при созревании иммунной системы ограждены гематотестикулярным барьером и не контактируют с лимфоцитами, в результате чего не подвергаются элиминации соответствующими клонами иммунокомпетентных клеток. При нарушении целостности структурных компонентов гематотестикулярного барьера (при воспалительных заболеваниях репродуктивных органов, травмах или хирургических операциях на органах мошонки и др.) антигены попадают в кровоток, и собственные иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные, что запускает механизмы иммунного ответа [7, 53, 63, 165, 189, 208]. При этом образуются АСАТ к сперматогенному эпителию семенных канальцев.

Еще одной описанной в литературе теорией являются расстройства иммунологической регуляции, среди которых выделяют: нарушение функции Т-лимфоцитов-хелперов; снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров; нарушение продукции соответствующих цитокинов Т-лимфоцитами-хелперами I и II типов [44].

По мнению В.А. Божедомова и др. (2018 г.), при инфекционных заболеваниях репродуктивного тракта условием развития аутоиммунных реакций является исходно избыточный ответ иммунной системы на присутствие инфекционного агента [7].

Другой причиной возникновения аутоиммунных реакций является развитие оксидативного стресса вследствие гиперпродукции активных форм кислорода (АФК). Нарушение микроциркуляции в гениталиях, гемодинамическая гипоксия запускают процесс свободнорадикального окисления белков и липидов с образованием высокотоксичных продуктов, вызывающих патологическую проницаемость гематотестикулярного барьера для антигенов поврежденных сперматозоидов [7, 118, 140, 154]. Гиперпродукция АФК приводит к повреждению целостности (фрагментации) ДНК сперматозоидов. Процент

сперматозоидов с ДНК-фрагментацией у АСАТ-позитивных мужчин с нормозооспермией у инфертильных пар был достоверно выше, чем у инфертильных АСАТ-негативных мужчин (в 1,3 раза) и фертильных мужчин (в 1,6 раз) [140]. Однако, по мнению ряда исследователей, сами АСАТ не вызывают повреждение ДНК сперматозоидов [108, 135, 222].

В связи с тем, что образование АСАТ предположительно является следствием генетически обусловленного и/или приобретенного повреждения клеток, и установить причину удастся не всегда, более чем в 40 % случаев иммунное бесплодие считают идиопатическим [8].

АСАТ нарушают функциональную целостность мембраны сперматозоидов, проницаемость мембраны для ионов кальция, препятствуют продвижению сперматозоидов и их проникновению через цервикальную слизь, блокируют рецепторные участки на головке сперматозоида, ответственные за связывание с блестящей оболочкой, нарушают акросомальную реакцию [108, 109, 118, 133].

Однако исследования, посвященные оценке влияния АСАТ на параметры эякулята, показали противоречивые результаты. В некоторых из них было установлено статистически достоверное ухудшение основных параметров эякулята при наличии в нем АСАТ, в других – нет [108, 140, 185, 188]. Результаты метаанализа, проведенного D. Cui и др. (2015 г.), показали, что у пациентов с выявленными антиспермальными антителами в эякуляте (Mixed Antiglobulin Reaction тест (MAR-тест), Immunoblotting тест (IBT)), концентрация и подвижность сперматозоидов были достоверно ниже, чем в контрольной АСАТ-негативной группе больных. Время разжижения эякулята было больше в АСАТ-позитивной группе пациентов. Достоверных различий в показателях объема эякулята, жизнеспособности, числа морфологически нормальных форм сперматозоидов выявлено не было [108].

По данным Д.Г. Почерникова (2019 г.) повышение уровня АСАТ увеличивает риск потери беременности после ВРТ в 6,57 раза при значениях IgG в эякуляте, определенного с помощью MAR-теста, от 10% и более [64].

1.3 Современные подходы к лечению секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия

Тактика ведения пациентов, страдающих мужским бесплодием, в первую очередь зависит от этиопатогенеза данной болезни. Так, например, при гипогонадотропном гипогонадизме может быть показана медикаментозная гормональная терапия препаратами – аналогами ЛГ и ФСГ; при доказанных инфекционно-воспалительных заболеваниях мужских половых органов назначают антибактериальные препараты; в случае варикоцеле II-III стадии выполняют оперативное лечение [13, 29, 31, 32, 53, 86, 110, 115, 218]. Однако, наибольшую трудность для лечения в настоящее время представляют идиопатическое секреторное и аутоиммунное мужское бесплодие [9, 138, 169].

В первую очередь, с целью минимизации хронических интоксикаций и других вредных воздействий на сперматогенез, пациентам с идиопатическим бесплодием рекомендуют коррекцию образа жизни [121, 142, 146]. При невозможности установить причину изменений параметров эякулята показано проведение комплексной эмпирической терапии, поскольку специфических методов лечения не существует [39, 65, 110, 136, 155]. С целью эмпирической медикаментозной терапии нередко назначают антиэстрогены, ингибиторы ароматазы и гонадотропины [68, 84, 100, 129, 131]. Однако гонадотропины не входят в список препаратов, рекомендованных Европейской ассоциацией урологов, из-за отсутствия однозначной эффективности их использования при идиопатической патозооспермии [84]. При идиопатической олигоастенотератозооспермии также применяют антиэстрогены – кломифена цитрат и тамоксифен. Эффективность данной группы препаратов основана на механизмах блокирования цитоплазматических рецепторов эстрогена в гипоталамусе, в результате чего повышается выработка гонадотропин-рилизинг гормона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, что приводит к стимуляции процессов сперматогенеза [39, 56, 69, 129].

Ограниченность применения антиэстрогенов связана с отсутствием надежных плацебо-контролируемых исследований, демонстрирующих их эффективность.

У мужчин с идиопатической субфертильностью гонадотропины (ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин/рекомбинантный ФСГ) могут оказывать положительное влияние на частоту наступления беременности и рождения живых детей, однако их следует применять с осторожностью в связи с высоким риском неточностей и неоднородностей опубликованных исследований [68, 84, 116, 193, 195].

Для лечения идиопатического мужского бесплодия часто применяют антиоксидантную терапию. Назначение антиоксидантов обусловлено тем, что одним из важных патогенетических механизмов, снижающих фертильность мужчин, является гиперпродукция активных форм кислорода [22, 28, 52, 66, 107, 123, 181]. Проведенные исследования показали, что антиоксидантная терапия способствует улучшению параметров спермограммы, снижению ФДНКС и, тем самым, уменьшению процента невынашивания беременности в парах, прошедших процедуру ЭКО [28, 38, 73, 130, 150]. Для достижения положительного эффекта антиоксидантную терапию необходимо проводить в течение минимум трех месяцев [4, 54, 70, 112, 167].

Метаанализ, включавший 61 исследование (59 рандомизированных контролируемых исследований и два нерандомизированных сравнительных исследования) показал, что применение при идиопатическом мужском бесплодии пентоксифиллина, коэнзима Q10, L-карнитина, ФСГ, кломифена и других препаратов приводило к улучшению параметров спермы, но данные были ограничены отдельными исследованиями с присущими им методологическими недостатками, имеются лишь ограниченные данные о коэффициентах живорождения и беременности для всех препаратов, а степень достоверности доказательств для всех полученных результатов была очень низкой [113].

Несмотря на то, что ряд исследований продемонстрировали эффективность антиоксидантной терапии, только 50 % мужчин, обратившихся за медицинской помощью в связи с идиопатическим бесплодием, можно помочь медикаментозно,

тогда как остальные, в большинстве случаев, нуждаются в дорогостоящих процедурах ВРТ, таких как ЭКО или ИКСИ [9, 75].

При повышенном индексе ФДНКС одним из этапов его коррекции является выявление и устранение неблагоприятных факторов (курение, алкоголь, эндокринные дизрапторы (бисфенол А, парабены, пестициды), стресс, ожирение, инфекции репродуктивного тракта, варикоцеле, и др.), и изменение характера питания мужчин с восполнением в организме недостатка полиненасыщенных жирных кислот [34, 37, 88, 89, 125]. Для патогенетического лечения применяют антиоксидантную терапию [9, 38, 134]. Проведенные отечественные и зарубежные исследования демонстрируют эффективность данной группы препаратов при их длительном, не менее трех месяцев, применении [38, 134, 150].

В метаанализе, проведенном D. Santi и др. (2018 г.) было показано положительное влияние гонадотропинов на уровень ФДНКС [194]. В то же время, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, N. Zhao и др. (2019 г.) отмечали снижение индекса ФДНКС только к концу третьего месяца комбинированной терапии хорионическим гонадотропином человека с менопаузным гонадотропином при идиопатической олигозооспермии [214].

Для снижения рисков неудач процедур ВРТ у пациентов с повышенной фрагментацией ДНК эякуляторных сперматозоидов возможно использование в протоколах тестикулярных сперматозоидов, полученных с помощью биопсии яичка, что позволяет избежать повреждающего воздействия на них АФК в придатке яичка [25, 38, 88, 133].

Для лечения аутоиммунного мужского бесплодия применяют различные группы лекарственных препаратов: глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон), антиоксиданты, ферментные препараты; фетоплацентарные комплексы; селективный мембранный плазмаферез и др. [8, 30, 33, 35, 63, 153, 185].

Глюкокортикоиды подавляют продукцию АСАТ, и, таким образом, улучшают параметры эякулята и повышают его фертильные свойства у пациентов [153]. Однако проведенные исследования показали, что такая терапия оказывается

эффективной не у всех пациентов. В одной из работ после трех циклов терапии преднизолоном снижение IgG было отмечено только у трех из одиннадцати (27 %) пациентов, IgA – у двух из одиннадцати (18 %) мужчин, а у одного пациента уровень АСАТ повысился. Кроме того, высокие дозы кортикостероидов не способствовали наступлению беременности у супруг инфертильных пациентов с уровнем АСАТ, превышающим нормативные значения [8, 153]. Важно отметить, что терапия глюкокортикоидами, обладающая низкой эффективностью, также имеет и большое количество побочных эффектов, таких как иммунодефицит, диспепсия, язвенная болезнь, гипергликемия, в связи с чем ее применение ограничено [7, 8, 94]. Исследование, проведенное В.А. Божедомовым и др. (2001 г.) подтвердило высокий риск развития побочных эффектов и недостаточную эффективность терапии преднизолоном в дозировке 40 мг/сутки и пульс-терапии метилпреднизолоном – 96 мг/сутки [8].

Так как одной из причин развития аутоиммунных реакций является оксидативный стресс вследствие гиперпродукции АФК, для лечения пациентов пробовали применять антиоксидантную терапию. Однако исследования в отношении эффективности данной группы препаратов немногочисленны [7].

Одним из способов лечения аутоиммунного мужского бесплодия, предложенный Д.Г. Кореньковым и др. (2000 г.) является внутривенное периферическое ультрафиолетовое облучение крови больного с последующим проведением непрерывного мембранного плазмафереза. Последний способствует улучшению микроциркуляции в репродуктивных органах и нормализации иммунного ответа [59]. Однако инвазивность методики, необходимость профильного обучения специалистов, использования при выполнении процедур дорогостоящего оборудования ограничивает применение данного метода лечения.

В.А. Сухих и др. в 1998 году было предложено применять при мужском аутоиммунном бесплодии фетоплацентарные комплексы. Результатом данной терапии явилось снижение уровней АСАТ, в том числе IgA, а также улучшение качества эякулята [58].

Ряд авторов продемонстрировали положительный эффект ферментных препаратов для снижения титра АСАТ в эякуляте [17, 53, 63]. Так, в исследовании, проведенном С.Н. Калининой (2020 г.), результатом 8-недельного курса лечения мужчин препаратами для системной энзимотерапии явилось улучшение основных параметров эякулята и снижение уровня АСАТ в эякуляте и сыворотке крови [63]. Д.Г. Почерников и соавт. (2014 г.) после лечения мужчин ферментным препаратом в форме внутримышечных инъекций в течение трех месяцев отметили значительное снижение уровня АСАТ в эякуляте [53].

Однако в связи с недостаточной результативностью консервативной терапии и большого числа побочных эффектов, в большинстве случаев проблему аутоиммунного мужского бесплодия не удается преодолеть без использования процедуры ИКСИ [9, 27, 84, 208]. Показанием к ней являются: неэффективность консервативной терапии, а также наличие в эякуляте более 50 % подвижных сперматозоидов, покрытых АСАТ (MAR-тест более 50 %), а также тяжелые формы астено -, терато - и олигозооспермии [84]. Важно отметить, что процедуры ВРТ являются весьма дорогостоящими, их результативность невелика, и не превышает 30 % [9, 75].

В настоящее время, в связи с низкой эффективностью существующих методов коррекции секреторной и аутоиммунной форм мужского бесплодия, все большее внимание уделяют всестороннему изучению возможностей низкоинтенсивной лазерной терапии, как неинвазивному и безопасному методу физиотерапевтического лечения [6, 46, 47, 122, 139].

1.4 Роль низкоинтенсивной лазерной терапии при лечении секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия

1.4.1 Механизмы действия низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах

Лазерная терапия – физиотерапевтический метод, при котором лечебный эффект оказывает электромагнитное излучение оптического диапазона – когерентный свет или низкоинтенсивное лазерное излучение, не вызывающее термического воздействия на ткани; его генерируют специальными источниками – лазерами. Основными свойствами лазерного излучения являются монохроматичность, когерентность, поляризованность и направленность. Благодаря этим свойствам, лазерная терапия, являясь разновидностью светового физиотерапевтического воздействия, обладает уникальными лечебными свойствами [49, 175].

Для биостимуляции с помощью НИЛТ используют лазеры малой мощности, работающие в красном и ближнем ИК спектрах с длиной волны лазерного излучения 600-1100 нм [21, 49, 176, 177].

Первое экспериментальное терапевтическое применение лазерного излучения было описано в 1967 г., когда Е. Mester и др. продемонстрировали, что импульсное воздействие рубиновым лазером способствовало заживлению ран у мышей. Вдохновленные такими положительными результатами, исследователи вскоре применили данную технологию для лечения пациентов с незаживающими язвами кожи [126]. В настоящее время лазерная терапия нашла широкое применение в практическом здравоохранении, имеется большой фактический материал, подтверждающий эффективность различных методик лазерного воздействия в клинической практике [6, 16, 67, 215].

Характер первичных фотобиологических реакций определяется энергией квантов оптического излучения, составляющей менее 2 эВ (электрон-вольт) для красного и ближнего ИК спектров, которой достаточно для усиления

колебательных процессов молекул, инициирующих многочисленные вторичные биофизические и биохимические процессы [15]. Плотность энергии, которая оказалась наиболее эффективной, часто применяемой и безопасной для индуцирования биологических положительных эффектов с помощью НИЛТ, варьирует от 1 до 5 Дж/см² [15, 21].

Проведенные ранее исследования, продемонстрировали, что НИЛТ способствует синтезу ферментов репарации, фосфолипидов и формированию клеточных мембран, активации процессов репаративной регенерации, пролиферации клеточных систем, интенсифицирует процессы репарации разрывов ДНК, улучшает микроциркуляцию, а также способствует биосинтезу веществ антиоксидантной системы [49, 174, 176, 177]. Кроме того, НИЛТ обладает способностью стимулировать иммунные реакции, а также повышать иммунологическую адаптацию организма [16, 79, 103]. В 1993 г. Т. Tadakuma установил, что НИЛТ в инфракрасном спектре действует напрямую и избирательно на аутоиммунную систему, восстанавливая иммунную компетентность клеток [202].

Исследования, посвященные изучению влияния лазерного излучения на сперматогенез, показали, что световая энергия поглощается сперматозоидами человека в строго ограниченных диапазонах, причем максимальное поглощение происходит в красной и ИК областях светового спектра [15, 166]. Механизмы биологической стимуляции сперматогенеза с помощью НИЛТ изучали в течение многих лет и продолжают в настоящее время [21, 48, 177, 206, 211]. Фотобиологический эффект, индуцированный НИЛТ, определяется поглощением световой энергии клеточными фотоакцепторами, что в дальнейшем вызывает множество биологических ответов, основывающихся на разных биологических путях, обычно классифицируемых на первичные и вторичные механизмы лазерной стимуляции. Первичные механизмы представлены свободно-радикальными опосредуемыми реакциями, индуцирующими клеточную активацию, в то время как вторичные механизмы представлены инициацией

синтеза протеинов и цитокинов, конечным результатом которых является активация клеточной пролиферации [15, 145, 158].

Первичными клеточными фотоакцепторами низкоинтенсивного излучения в красном и ближнем инфракрасном спектрах являются цитохром с-оксидаза, НАДН, порфирины и др. Фотоакцепторы поглощают свет электромагнитного излучения, ионизируют его и передают энергию соседним молекулам. Фотостимуляция цитохром с-оксидазы, которая находится во внутренней мембране митохондрий, приводит к образованию дополнительного электрохимического потенциала в митохондриях, увеличению синтеза АТФ, и, как следствие, улучшению подвижности сперматозоидов, которая ассоциирована с их оплодотворяющей способностью [152, 157, 182, 196, 201]. Митохондриальный аппарат в шейке сперматозоидов продуцирует необходимую энергию для движения жгутика или хвоста [49]. С. Ferraresi и др. (2015 г.) оценивали потенциал митохондриальной мембраны и продемонстрировали, что фототерапия повышала синтез АТФ в мышечных трубочках [163]. Исследование, выполненное G.M. Albuquerque-Pontes и др. (2015 г.), также подтверждает описанный механизм улучшения подвижности сперматозоидов под влиянием НИЛТ [127].

Положительный эффект НИЛТ на сперматогенез также объясняют выработкой оксида азота (NO). В результате низкоинтенсивного лазерного воздействия на ткань яичек NO диссоциирует с сайтов циклооксигеназы, тем самым освобождая место для кислорода, что увеличивает активность дыхательной цепи. NO, выделившийся при этом, обладает сосудорасширяющим эффектом, что улучшает микроциркуляцию тканей яичек [177]. Улучшение микроциркуляции тканей яичек, во-первых, стимулирует клетки Лейдига, что приводит к повышению концентрации в плазме крови мужчин собственного тестостерона, во-вторых, активирует клетки Сертоли, с последующим повышением концентрации сперматозоидов [106].

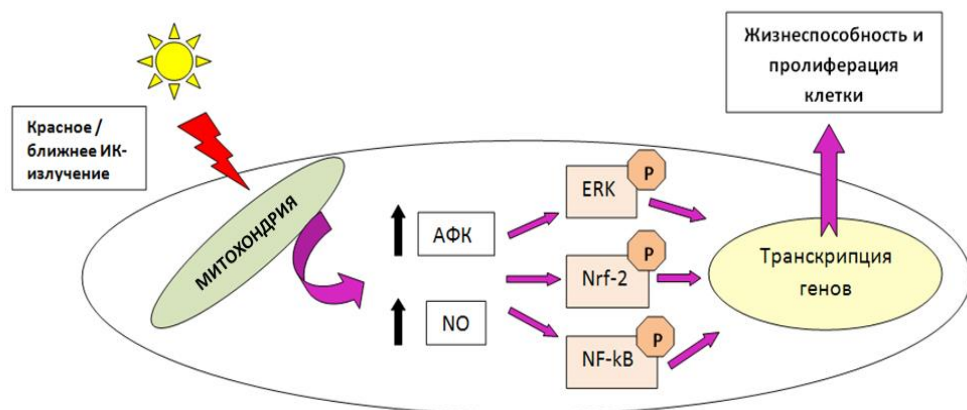
Кроме того, НИЛТ влияет на уровни ионов внутриклеточного кальция. НИЛТ повышает приток кальция через клеточные помпы, при этом $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насос

и потенциалзависимый кальциевый канал регулируют оптимальные концентрации внутриклеточного кальция. Проведенные исследования показали, что НИЛТ предотвращает потребление кальция митохондриями сперматозоидов, в то время как повышается связывание ионов кальция с мембраной плазмы сперматозоидов [48, 177].

Другими фотоакцепторами НИЛИ в красном и ближнем ИК спектрах являются гемоглобин, циклические нуклеотиды, железо и медь, которые содержат ферменты окислительно-восстановительного цикла – каталазу, супероксиддисмутазу. В результате низкоинтенсивного лазерного воздействия повышается активность каталазы, положительно влияющей на антиоксидантную систему организма, с последующим наступлением каскада позитивных физиологических реакций. Реактивация супероксиддисмутазы приводит к снижению уровня перекисного окисления липидов и повышению антиоксидантного статуса в тканях яичек [60].

Еще одним важным механизмом биостимуляции сперматогенеза является взаимодействие НИЛТ с эндогенными клеточными окислительно-восстановительными процессами, которое опосредуется через фотовозбуждение цитохром с-оксидазы в митохондриальной цепи транспорта электронов. Лазерное излучение способствует переносу электронов в молекулы кислорода и продукции АФК, которые представлены в основном супероксидом. Хорошо известно, что несмотря на их высоко опасный потенциал, низкие и умеренные концентрации АФК вызывают только временные изменения клеточного окислительно-восстановительного баланса, выполняя роль важного вторичного мессенджера и приводя к временной активации многих про-жизнеспособных и про-пролиферативных сигнальных путей [177]. Проведенные исследования показали, что низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) способствует образованию АФК в количестве, недостаточном для повреждения ДНК [141, 187]. Митохондриальные АФК работают как редокс-сигналы (окисления-восстановления) и таким образом продуцируют перераспределение общего клеточного окислительно-восстановительного потенциала в сторону большего

окисления, результатом чего может стать синтез нуклеиновых кислот и белков, активация и прогрессия клеточного цикла, а также активация редокс-чувствительных факторов транскрипции и экспрессия большого числа генов, регулирующих клеточную пролиферацию, жизнеспособность, цитопротекцию [177, 191]. НИЛИ может активировать один из ключевых путей сигнальной трансдукции ERK (регулируемая внеклеточными сигналами киназа, от англ. extracellular signal-regulated kinase). Передача сигнала по ERK-пути в конечном итоге приводит к выживанию, пролиферации и увеличению подвижности клеток. Также НИЛИ напрямую или через ERK-путь активирует универсальные редокс-чувствительные транскрипционные факторы, наиболее важными из которых являются Nrf2 (NF-E2-связанный фактор 2, от англ. NF-E2-related factor 2) и NF-κB (ядерный фактор каппа би, от англ. nuclear factor κB), которые находятся в цитоплазме в комплексе с ингибирующими белками, а при стимуляции высвобождаются и перемещаются в ядро клетки, где активируют экспрессию ферментов и сигнальных протеинов, вовлеченных в антиоксидантную защиту, и транскрипцию генов-мишеней, способствующих пролиферации (рисунок 1).



Примечание — АФК — активные формы кислорода; NO — оксид азота; ERK — регулируемая внеклеточными сигналами киназа; Nrf2 — NF-E2-связанный фактор 2; NF-κB — ядерный фактор каппа би; p — белок.

Рисунок 1 — Схематическое представление молекулярного механизма, лежащего в основе индуцируемой НИЛИ стимуляции клеточной пролиферации через активацию редокс-чувствительных сигнальных путей трансдукции [177]

Кроме того, умеренное количество АФК необходимо для созревания сперматозоидов и капацитации, а также способствует улучшению акросомной реакции сперматозоидов [166, 177, 187].

1.4.2 Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах в экспериментальных исследованиях

Экспериментальные исследования, посвященные изучению влияния НИЛИ в красном и ближнем ИК спектрах на нативные сперматозоиды мужчин и животных, начали проводить с конца 1980-х годов [21, 204]. Однако публикации о воздействии НИЛИ на ДНК-фрагментацию нативных сперматозоидов мужчин появились только в 2012 году [207].

В экспериментальных исследованиях на животных было установлено достоверное улучшение подвижности сперматозоидов собак и быков, после НИЛИ эякулята в красном спектре [5, 205, 210]. При этом G.H.C. Fernandes и др. (2015 г.) отмечали также повышение жизнеспособности сперматозоидов быков [206]. А N. Iaffaldano и др. (2016 г.) отметили повышение активности цитохром с-оксидазы и содержания АТФ в сперматозоидах быков после воздействия на них НИЛИ с энергетической плотностью $6,12 \text{ Дж/см}^2$. При этом активность цитохром с-оксидазы и содержание АТФ положительно коррелировали друг с другом и с подвижностью сперматозоидов, что является подтверждением гипотезы о том, что медиатором повышения подвижности сперматозоидов после воздействия НИЛИ является митохондрия [124, 128, 147].

Проведенные исследования на животных продемонстрировали не только эффективность, но и безопасность НИЛИ с низкой энергетической плотностью. Так, J-Ch. Ahn и др. (2013 г.) в своей работе проводили гистологическое исследование ткани яичек всем лабораторным животным после лазерного воздействия на них в красном спектре. Авторы отметили, что лазерное излучение с длиной волны 670 нм в течение 30 минут не вызывало тератогенных и

мутагенных эффектов, а приводило к достоверному повышению уровня тестостерона в плазме крови [106].

Однако НИЛИ с высокой энергетической плотностью не оказывало стимулирующего действия и вызывало повреждение сперматозоидов. В одном из исследований авторы продемонстрировали, что лазерное излучение в ИК спектре с высокой энергетической плотностью (48 Дж/см^2) приводило к беспорядочному расположению семенных канальцев и интерстициальной ткани яичек при гистологическом исследовании, а с низкой энергетической плотностью – никаких отрицательных изменений не наблюдали. M.V.R. Alves и др. (2016 г.) показали, что НИЛИ в ИК спектре с длиной волны 808 нм и высокой энергетической плотностью (28 Дж/см^2) не улучшало качество эякулята быков, не повышало концентрацию тестостерона в плазме крови, а вызывало повреждение сперматозоидов [164]. Полученные результаты подтверждают, что положительный, безопасный биостимулирующий эффект на сперматогенез вызывает НИЛИ с низкой энергетической плотностью [21, 183, 203].

Одним из первых экспериментальных исследований на нативной сперме мужчин было проведенное Н. Sato et al. в 1984 году [204]. Авторы изучали эффекты биостимуляции сперматозоидов светом с последующей оценкой их подвижности. Лазерному воздействию в красном спектре подвергали эякулят мужчин (длина волны лазерного излучения составляла 647 нм) с различной интенсивностью (4 Дж/см^2 , 8 Дж/см^2 , 32 Дж/см^2). В результате, было установлено, что общая подвижность сперматозоидов возрастала, в большей степени при интенсивности лазерного излучения 32 Дж/см^2 – на 8-10 %. При этом, авторы отметили, что НИЛИ не оказывало эффекта на скорость движения сперматозоидов, и, таким образом, предположили, что лазерное воздействие в большей степени индуцирует двигательную активность неподвижных сперматозоидов, а не повышает их кинематические параметры.

A. Lenzi и др. (1989 г.) воздействовали НИЛИ в ИК спектре на сперматозоиды мужчин, при этом комбинировали различные интенсивности и частоты лазерного излучения. Авторы наблюдали достоверное повышение

прогрессивной подвижности сперматозоидов, их линейности, амплитуды латерального смещения головки и снижение частоты ударов хвоста. При этом, полученные различия между образцами, подвергавшимися НИЛИ и нет, были наиболее очевидны через 4-22 часа после воздействия [161].

В 1996 году отечественный исследователь С.В. Горюнов проводил оценку влияния НИЛИ на нативные сперматозоиды мужчин в красном и ближнем ИК спектрах с длиной волны лазерного излучения 638,2 нм и 890 нм, соответственно, и выходной мощностью до 2,2 мВт. Автором было установлено, что ИК лазерное излучение в отношении биостимуляции сперматозоидов обладает более выраженным действием по сравнению с красным. При этом энергостимулирующей (повышающей фруктолиз и окислительную активность сперматозоидов) энергетической плотностью лазерного излучения для обоих спектров являлась от 0,6 до 1,2 Дж/см². А основными точками приложения НИЛИ, по мнению автора, служат ферментативные системы, в которых под действием лазерной энергии происходит перераспределение электронных облаков, что облегчает процессы связывания и освобождения ферментов [21].

R.S. Firestone и др. (2012 г.) оценивали влияние НИЛИ в ИК спектре с длиной волны лазерного излучения 905 нм на эякулят пациентов с нормо-, астено- и олигоастенозооспермией. Энергетическая плотность лазерного излучения составляла 1,5 Дж/см², время экспозиции – 30 секунд. После инкубации образцов в течение 30 и 120 минут при 37° С, было установлено, что стимуляция НИЛИ значительно повысила общую подвижность сперматозоидов, их линейность и прямую линейную скорость. Наилучший эффект был отмечен у пациентов с олигоастенозооспермией [207]. Кроме того, авторы продемонстрировали, что НИЛИ не влияло на целостность ДНК сперматозоидов, которую оценивали с помощью метода SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay) [137].

Результаты сопоставимы с полученными в другом исследовании, проведенном S.Yazdi и др. (2014 г.), в котором установили, что воздействие низкоинтенсивным лазером с длиной волны 830 нм и энергетической плотностью 4 и 6 Дж/см² на эякулят пациентов с астенозооспермией улучшало их

прогрессивную подвижность. При этом, НИЛИ в ИК спектре не имело отрицательного влияния на ФДНКС, оцененную с помощью метода SCD (Sperm Chromatin Dispersion) [122].

N. Salama и др. (2015 г.) воздействовали *in vitro* на эякулят 27 пациентов (18 – с астенозооспермией и 9 – с нормозооспермией) НИЛИ в красном спектре, длина волны лазерного излучения составляла 636 нм, общая выходная мощность – 1,3 Вт, время экспозиции – 2, 5 и 10 минут. Результатом явилось значительное достоверное повышение подвижности сперматозоидов, в большей степени при воздействии НИЛИ в течение 5 минут. Авторы считают, что положительный эффект был связан с изменением уровня внутриклеточного кальция в сперматозоидах, который необходим для инициирования их подвижности. Кроме того, исследователи не наблюдали никакого отрицательного эффекта на конденсацию ДНК в сперматозоидах мужчин [193].

В отечественном исследовании О.А. Гизингер и др. (2015 г.) воздействовали лазером с длиной волны 632 нм на нативную сперму мужчин, энергетическая плотность излучения составляла 1,1 Дж/см², время экспозиции – 3 минуты. Результатом явилось достоверное повышение количества активно-подвижных форм сперматозоидов, а также улучшение их “дыхательной” активности. Авторами было установлено, что НИЛИ позитивно влияет на функционально-метаболический статус сперматозоидов [83].

Исследование, проведенное D. Преесе и др. (2017 г.) показало, что воздействие НИЛИ в красном спектре с использованием диодного лазера на сперму мужчин, приводило к достоверному повышению подвижности сперматозоидов. Длина волны лазерного излучения составляла 633 нм, плотность мощности – 5,66 мВт/см², время экспозиции – 35 минут [187]. Кроме того, авторами было установлено, что НИЛИ не вызывает двухцепочечных разрывов ДНК и не индуцирует оксидативное повреждение ДНК сперматозоидов.

В другой работе Ph. Gabel и др. (2018 г.) производили оценку фрагментации ДНК нативных сперматозоидов мужчин методом SCSA после воздействия лазером с высокой энергетической плотностью и длинами волн 660 нм, 810 нм и

950 нм. Авторы не выявили повреждения целостности структуры ДНК и повышения степени ее фрагментации [141].

F. Safian и др. (2020 г.) подвергали НИЛИ нативный эякулят 30 здоровых мужчин в возрасте 25-40 лет. Авторы сравнивали эффективность НИЛИ в красном (630 нм), ИК (810 нм) спектрах и при их комбинации (630 нм + 810 нм). Подвижность и жизнеспособность сперматозоидов оценивали через 15, 30 и 60 минут после НИЛИ, а ФДНКС через 120 минут. Энергетическая плотность излучения составляла 0,6 Дж/см², 1,2 Дж/см², 2,4 Дж/см². В результате, было установлено, что НИЛИ в ИК спектре способствовало улучшению прогрессивной подвижности сперматозоидов, их жизнеспособности, при этом даже при длительном воздействии с энергетической плотностью 2,4 Дж/см² не вызывало ухудшения параметров эякулята и повышения степени ФДНКС. НИЛИ в красном спектре также повышало прогрессивную подвижность сперматозоидов и отрицательно не влияло на целостность ДНК сперматозоидов, тогда как комбинация красного и ИК спектров с энергетической плотностью излучения 2,4 Дж/см² приводила к повышению степени ФДНКС [184].

1.4.3 Влияние низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах на параметры эякулята при мужской инфертильности

Проведенные исследования показали, что сперматозоиды могут подвергаться стимуляции НИЛИ в красном и ближнем ИК спектрах не только *in vitro*, но и *in vivo*, то есть при воздействии на ткани яичек и их придатков [20, 42, 60, 79, 211]. Большинство работ, посвященных оценке влияния НИЛТ на сперматогенез в клинической практике, были выполнены отечественными учеными [20, 42, 60, 79].

Проведенные многими авторами клинические исследования доказали, что НИЛТ не обладает канцерогенным, мутагенным и тератогенным действием [6, 20, 42]. Однако для достижения безопасного положительного эффекта необходим правильный выбор параметров излучения, таких как длина волны, плотность

мощности, энергетическая плотность, также как и методики лазерного воздействия с точным расчетом времени экспозиции [46].

Одна из первых зарубежных работ была выполнена Р. Насан и др. в 1989 году. В исследование были включены 20 мужчин в возрасте 25-43 лет, страдавших бесплодием более двух лет. Уровни ФСГ, ЛГ, пролактина и тестостерона у пациентов находились в пределах нормативных значений, семявыносящие пути были проходимы. У 4-х пациентов была диагностирована азооспермия, у 9 – тяжелая олигозооспермия и у 7 – умеренная олигозооспермия. Проводимая ранее медикаментозная терапия в течение двух лет была неэффективной. Всем пациентам проводили НИЛТ яичек с использованием гелий-неонового лазера в непрерывном режиме (длина волны составляла 632,8 нм, мощность 6 мВт) в сочетании с арсенидогаллиевым диодным лазером в импульсном режиме (с длиной волны 904 нм, мощностью 0,5 мВт). Разовая энергетическая плотность излучения составляла 1,3 Дж/см². На каждое яичко воздействовали по 4 минуты 2 раза в неделю, на курс лечения проводили 10 сеансов. В результате, авторы установили, что для пациентов с азооспермией НИЛТ была неэффективна, у пациентов с тяжелой и умеренной олигозооспермией после проведенной терапии было отмечено в среднем 3,6-кратное и 2,7-кратное увеличение количества сперматозоидов. Также улучшалось и качество эякулята: увеличивался его объем, число активных форм сперматозоидов, а число патологических – снижалось. Кроме того, в результате лечения 15 пациентов отметили повышение либидо. Каких-либо побочных эффектов в процессе лечения и после него ни у одного из пациентов не наблюдали [211]. Улучшение либидо, отмеченное у пациентов в данном исследовании, подтверждает мнение других авторов о том, что продукция стероидов клетками Лейдига может быть стимулирована НИЛИ [106].

В отечественной работе Е.Б. Мазо и др. (2009 г.), пациентам производили биполярное лазерное воздействие аппаратом «Матрикс – Уролог» на яички в ИК спектре (длина волны лазерного излучения составляла 0,89 мкм, мощность – до 10 Вт) в боковой и продольной проекциях. Процедуры проводили в течение 10

дней, каждый день, по 10 мин на каждое яичко. В исследование были включены 97 мужчин в возрасте от 18 до 53 лет, страдавших бесплодием, которым проводили НИЛТ, 11 фертильных мужчин составили контрольную группу. До лечения у 53 пациентов было выявлено варикоцеле, у 27 – гипогонадизм и у 17 – идиопатическое бесплодие. Пациентам с идиопатическим бесплодием НИЛТ проводили в виде монотерапии; при варикоцеле – как в виде монотерапии, так и в сочетании с операцией Иванисевича; при гипогонадизме – в сочетании с гормональной терапией. В результате НИЛТ, у пациентов контрольной группы с нормозооспермией было отмечено достоверное повышение прогрессивной подвижности сперматозоидов, их жизнеспособности и числа морфологически нормальных форм. У пациентов с идиопатическим бесплодием лазерная терапия способствовала улучшению подвижности и морфологии сперматозоидов. При первичном гипогонадизме достоверно увеличивалось количество морфологически нормальных форм сперматозоидов, а при вторичном – их подвижность. У больных варикоцеле НИЛТ, назначаемая в виде монотерапии, положительно влияла на основные параметры эякулята, однако наилучший эффект был отмечен при комбинации с хирургическим лечением. Кроме того, после проведенной НИЛТ у пациентов не было отмечено увеличения уровня онкомаркеров новообразований яичка в плазме крови (β -ХГЧ и АФП), что подтверждает безопасность данного метода лечения [42]. Результаты этой работы оказались идентичными некоторым другим исследованиям [20, 60].

В другом исследовании лазерное воздействие осуществляли НИЛИ с длиной волны 0,63 мкм контактно на область мошонки пациентов после хирургической коррекции варикоцеле. Энергетическая плотность излучения составляла 0,2 Дж/см², выходная мощность – 30 мВт; проводили 10-15 ежедневных процедур. В результате лечения у большинства пациентов было отмечено достоверное повышение концентрации сперматозоидов и их прогрессивной подвижности [60].

Кроме того, НИЛТ оказалась эффективной и при лечении хронического простатита в сочетании с патозооспермией [6, 16, 47]. Так, в одном из

исследований, 112 пациентам, страдающим хроническим простатитом проводили НИЛТ в ИК спектре. У 60 из них до лечения были выявлены нарушения сперматогенеза, такие как олигозооспермия 1-й, 2-й или 3-й степени, астенозооспермия и некроспермия. Мощность ИК излучения на выходе световода составляла 20 мВт, частота следования импульсов – 100 Гц. Пациентам проводили 10 ежедневных процедур. Воздействие НИЛИ осуществляли трансректально на область предстательной железы, время экспозиции составляло 5 минут. Результатом курса НИЛТ явилось улучшение функционального состояния предстательной железы. Кроме того, авторами было отмечено достоверное увеличение объема эякулята, снижение вязкости спермы, а также повышение общего количества сперматозоидов и числа их подвижных форм. НИЛТ оказалась неэффективна только при некроспермии. Проведенное исследование продемонстрировало, что НИЛТ в ИК спектре при хроническом простатите не только обладает дезагрегационным действием на сперму, что способствует улучшению ее фертильных свойств, но и значительно усиливает и потенцирует действие традиционных методов лечения хронического простатита за счет генерализации воздействия и комплексного ответа всех систем гомеостаза [16]. Работы других авторов показали, что кроме вышеописанных эффектов НИЛТ обладает и иммунокорригирующим действием, которое обусловлено стимуляцией лейкопоэза, в том числе Т-лимфоцитов, что способствует быстрой элиминации возбудителей урогенитальной инфекции [79].

Таким образом, в результате проанализированной отечественной и зарубежной литературы, можно сделать вывод о том, что идиопатическое секреторное и аутоиммунное мужское бесплодие труднее всего поддаются медикаментозной коррекции. Нередко для преодоления инфертильности приходится применять методы ВРТ, эффективность которых невелика (не превышает 30%). К одним из перспективных и безопасных методов консервативного лечения данных форм мужского бесплодия можно отнести НИЛТ в красном и ближнем ИК спектрах. Проведенные немногочисленные

экспериментальные и клинические исследования показали обнадеживающие результаты НИЛТ в отношении улучшения подвижности, жизнеспособности и морфологии сперматозоидов при секреторном бесплодии, однако подходы к отбору пациентов для лазеротерапии с учетом ее предполагаемой эффективности до сих пор не были разработаны. Кроме того, не проводили клинических исследований, посвященных изучению влияния НИЛТ на ФДНКС, которая является самостоятельным прогностическим фактором в отношении наступления, развития беременности и ее исходов. Опубликованных результатов, посвященных анализу влияния НИЛТ на показатель MAR-теста и параметры эякулята у мужчин с аутоиммунным бесплодием в проанализированной нами литературе обнаружено не было.

Всё вышесказанное, а также недостаточная эффективность существующих методов консервативного лечения мужского бесплодия, в особенности его идиопатических форм, явились причиной подробного детального изучения возможностей НИЛТ и послужили основанием для проведения настоящего диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ МУЖЧИН С СЕКРЕТОРНЫМ И АУТОИММУННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

2.1 Дизайн исследования и методы обследования пациентов

С 2018 г. по 2020 г. в клинике урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России были обследованы 168 пациентов с мужским бесплодием в возрасте от 20 до 45 лет, в среднем, 33,2 (1,6) лет. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование были: бесплодие в браке, возраст мужчин от 18 до 45 лет, нарушение параметров спермограммы (олиго- и/или астено- и/или тератозооспермия) и/или повышение ФДНКС более 15 %, и/или повышение показателя MAR-теста более 10 %.

Всем пациентам проводили обследование, включавшее: сбор анамнеза, физикальный осмотр, спермограмму, определение АСАТ в эякуляте и степени ФДНКС. Оценивали гормональный статус мужчин: определяли концентрации в плазме крови общего и свободного тестостерона, ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Для исключения воспалительных болезней мужских половых органов выполняли анализ эякулята методом PCR Real-time и посев эякулята на условно-патогенную флору. Для исключения новообразований яичек и предстательной железы производили оценку уровня онкомаркеров в плазме крови: альфа-фетопротеина (АФП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), простатического специфического антигена (ПСА). Всем пациентам проводили УЗИ органов мошонки с использованием режима цветового доплеровского картирования (ЦДК).

При сборе анамнеза пациентов оценивали давность бесплодия в браке, наличие детей от прошлых браков, вредных привычек (злоупотребление алкоголем, курение и др.), условия труда, перенесенные заболевания в детстве

(паротит, крипторхизм и др.), наличие травм, воспалительных заболеваний уретры и мужских половых органов, оперативных вмешательств на органах мошонки и малого таза, принимаемые лекарственные препараты, наличие нарушений компонентов полового акта, тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипертиреозидизм и др.), наследственных болезней у ближайших родственников. Уточняли длительность и характер ранее проводимого лечения, которое назначали в связи с бесплодием. Кроме того, уточняли возраст и фертильность партнерши.

При физикальном осмотре оценивали тип телосложения, характер оволосения, исключали гинекомастию, аномалии полового члена и уретры, проводили пальпацию яичек и их придатков.

Перед тем, как сдавать эякулят, все пациенты проходили подготовку, которая включала половое воздержание от 2-х до 4-х дней, воздержание от тепловых процедур (сауна, баня), отказ от приема алкоголя и курения в течение недели, отказ от приема сперматотоксичных лекарственных препаратов (антибактериальных и др.). Кроме того, в течение последних трех месяцев у пациентов должны были отсутствовать заболевания, сопровождавшиеся лихорадкой.

Оценку результатов спермограммы проводили в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2010 г. [220]. Определяли объем, цвет, запах, вязкость, разжижение, реакцию (рН) эякулята, наличие слизи, лейкоцитов, эритроцитов, эпителия, макрофагов, а также основные параметры сперматозоидов: концентрацию, общую и прогрессивную подвижность сперматозоидов (категории подвижности классов А+В), количество нормальных форм сперматозоидов, нормативные значения которых представлены в таблице 1. Морфологию сперматозоидов оценивали с использованием строгих критериев тонкой морфометрии по методу Крюгера.

Таблица 1 – Нормативные показатели основных параметров эякулята, ВОЗ (2010 г.)

Параметр	Норма
Объем эякулята (мл)	$\geq 1,5$
Концентрация сперматозоидов (10^6 /мл)	≥ 15
Общая подвижность (%)	≥ 40
Прогрессивная подвижность (%)	≥ 32
Жизнеспособность (%)	≥ 58
Морфология (нормальные формы, %)	≥ 4

Наличие АСАТ в эякуляте определяли с помощью MAR-теста, который подсчитывают как соотношение нормальных, активно-подвижных форм сперматозоидов, но покрытых АСАТ, к общему количеству сперматозоидов с теми же характеристиками подвижности, выраженное в процентах. За нормативную величину MAR-теста принимали его значение ≤ 10 %. Превышение данного показателя в диапазоне от 11 до 50 % расценивали как наличие у пациентов аутоиммунного компонента, а значения от 51 до 100 % являлись признаком аутоиммунной формы мужского бесплодия.

Для оценки степени ФДНКС использовали метод SCSA, который представляет собой анализ структуры хроматина сперматозоидов и заключается в измерении подверженности их ДНК к денатурации. При этом, количество сперматозоидов с денатурированной ДНК подсчитывали с помощью проточной цитофлюориметрии. Нормативным значением ФДНКС считали < 15 %.

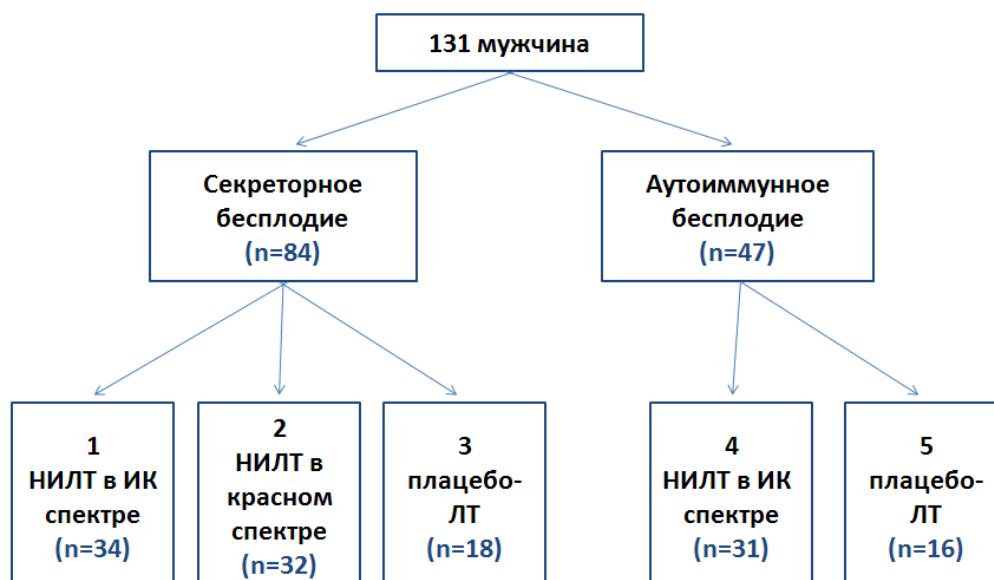
При определении содержания гормонов в плазме крови у пациентов использовали следующие нормативные значения: ФСГ – 1,10-11,80 МЕ/л, ЛГ – 0,80-8,40 МЕ/л, тестостерон общий – 6,07-27,10 нмоль/л, тестостерон свободный – 3,47-98,00 пмоль/л, ГСПГ – 12,40-78,40 нмоль/л, пролактин – 56,00-278,00 мМЕ/л, эстрадиол – 70,00-194,50 пмоль/л.

При выполнении УЗИ органов мошонки измеряли объем яичек и их придатков, наличие образований, кист, микролитиаза, гидроцеле. Исключали варикозное расширение вен семенного канатика с использованием режима ЦДК.

Критериями невключения в исследование были: азооспермия, криптозооспермия, гемоспермия, гипо- и гипергонадотропный гипогонадизм, гиперпролактинемия, варикоцеле (II и III стадии), гидроцеле, воспалительные заболевания уретры и мужских половых органов в фазе активного воспаления, новообразования органов мошонки и предстательной железы, тяжелая сопутствующая патология (гипертиреозидизм, сахарный диабет и др.), системные заболевания, женский фактор infertility.

После применения критериев невключения для лечения был отобран 131 мужчина. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от формы мужского бесплодия: группу «секреторное бесплодие» (84 мужчины) и группу «аутоиммунное бесплодие» (47 мужчин). В группе «секреторное бесплодие» путем рандомизации больные были разделены на три подгруппы: пациентам 1-й подгруппы проводили НИЛТ в ИК спектре, 2-й – НИЛТ в красном спектре, 3-й (сравнения) – плацебо-лазеротерапию. В группе «аутоиммунное бесплодие» путем рандомизации больные были разделены на две подгруппы: 4-ю, пациентам которой проводили НИЛТ в ИК-спектре, и 5-ю (сравнения), в которой проводили плацебо-лазеротерапию (рисунок 2).

Количество пациентов в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах составляло 34, 32 и 18 мужчин, соответственно; в 4-й и 5-й – 31 и 16 мужчин, соответственно.



Примечание — НИЛТ – низкоинтенсивная лазерная терапия; ИК – инфракрасный; ЛТ – лазеротерапия.

Рисунок 2 – Схематическое представление распределения пациентов по группам и подгруппам

Сразу после лечения, через один и два месяца после него мужчинам проводили контрольное обследование, включавшее: спермограмму, MAR-тест, определение ФДНКС и гормонального статуса пациентов (ФСГ, ЛГ, тестостерон общий, тестостерон свободный, ГСПГ, пролактин, эстрадиол).

2.2 Характеристика больных с секреторным бесплодием

Пациенты с секреторным бесплодием (n=84) были включены в 1-ю, 2-ю и 3-ю подгруппы (рисунок 2).

Возраст пациентов с секреторным бесплодием составил от 23 до 45 лет, в среднем, 34,1 (5,3) года, давность заболевания – от 12 до 72 месяцев, в среднем, 26,5 (14,0) месяцев. Средний возраст пациентов 1-й, 2-й и 3-й подгрупп составил 34,0 (5,3), 34,1 (5,9) и 34,4 (4,6) лет, соответственно, и значимо не различался ($p(1-2)=0,93$; $p(1-3)=0,74$; $p(2-3)=0,82$).

Давность заболевания в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах составила 25,5 (16,5), 27,0 (9,8) и 27,7 (15,8) месяцев, соответственно, и значимо не различалась ($p(1-2)=0,65$; $p(1-3)=0,64$; $p(2-3)=0,87$).

Оперативное лечение по поводу варикоцеле ранее было выполнено 1 из 34 (3 %) больных в 1-й подгруппе, 2 из 32 (6 %) – во 2-й, и 1 из 18 (6 %) – в 3-й; по поводу крипторхизма (операция по низведению яичка) – 1 из 34 (3 %) пациентов 1-й подгруппы.

Средние значения основных параметров эякулята и ФДНКС до лечения у пациентов 1-й, 2-й и 3-й подгрупп значимо не различались (таблица 2).

Таблица 2 – Средние значения основных параметров эякулята и ФДНКС у пациентов 1-й, 2-й и 3-й подгрупп

Параметр	Подгруппа 1 (n=34)	Подгруппа 2 (n=32)	Подгруппа 3 (n=18)	P-value
Объем эякулята, мл	3,6 (1,6) [1,1; 7,1]	3,2 (1,5) [0,5; 7,0]	3,4 (1,3) [1,2; 5,8]	0,26*; 0,53**; 0,52***
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	50,9 (36,1) [2,0; 129,0]	52,5 (40,8) [7,0; 151,0]	50,3 (37,0) [6,0; 140,0]	0,67*; 0,90**; 0,64***
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	28,6 (13,5) [8,0; 59,0]	32,6 (12,8) [11,4; 61,6]	32,6 (10,0) [10,0; 67,2]	0,22*; 0,23**; 1,00***
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	2,9 (1,8) [0,0; 10,0]	3,2 (2,2) [0,0; 10,0]	3,2 (1,6) [1,0; 8,0]	0,78*; 0,31**; 0,54***
Жизнеспособность сперматозоидов, %	61,5 (17,4) [12,0; 90,0]	64,4 (12,3) [12,0; 88,0]	62,6 (13,8) [15,0; 84,0]	0,09*; 0,10**; 0,76***
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,1; 0,4)	0,3 (0,2; 0,5)	0,97*; 0,40**; 0,52***
ФДНКС, %	11,3 (6,9) [1,2; 34,9]	11,2 (7,6) [2,4; 34,7]	9,7 (7,3) [2,0; 26,6]	0,99*; 0,45**; 0,47***
Примечание — * – различие между значениями показателей в 1-й и 2-й подгруппах; ** – различие между значениями показателей в 1-й и 3-й подгруппах; *** – различие между значениями показателей во 2-й и 3-й подгруппах.				

У пациентов 1-й подгруппы преобладала тератозооспермия, как изолированно, так и в сочетании с олиго- и астенозооспермией (рисунок 3).

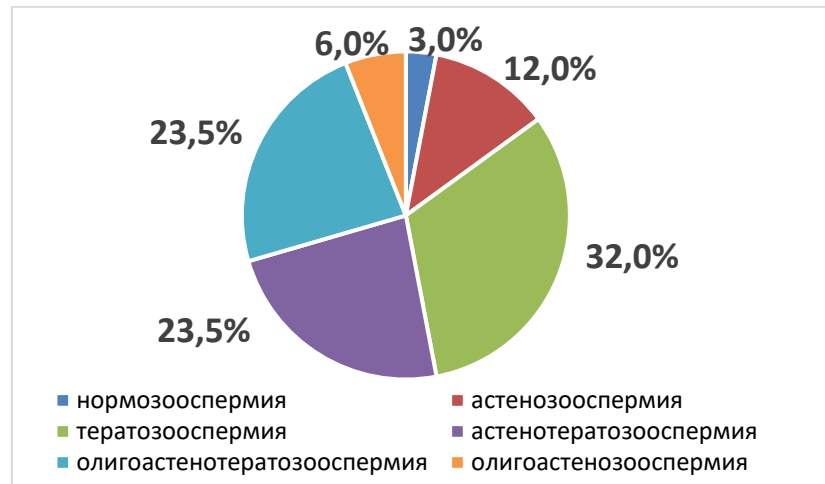


Рисунок 3 – Частота встречаемости нормозооспермии и различных видов патозооспермии у пациентов 1-й подгруппы

У больных 2-й подгруппы преобладали терато- и астенозооспермия, как по отдельности, так и в сочетании друг с другом (рисунок 4).



Рисунок 4 – Частота встречаемости нормозооспермии и различных видов патозооспермии у пациентов 2-й подгруппы

У мужчин 3-й подгруппы наиболее часто выявляли терато- и астенозооспермию (рисунок 5).



Рисунок 5 – Частота встречаемости нормозооспермии и различных видов патозооспермии у пациентов 3-й подгруппы

Повышенная ФДНКС ($\geq 15\%$) была выявлена у 41 % мужчин 1-й подгруппы, у 34 % – 2-й и 39 % 3-й подгрупп (рисунок 6).

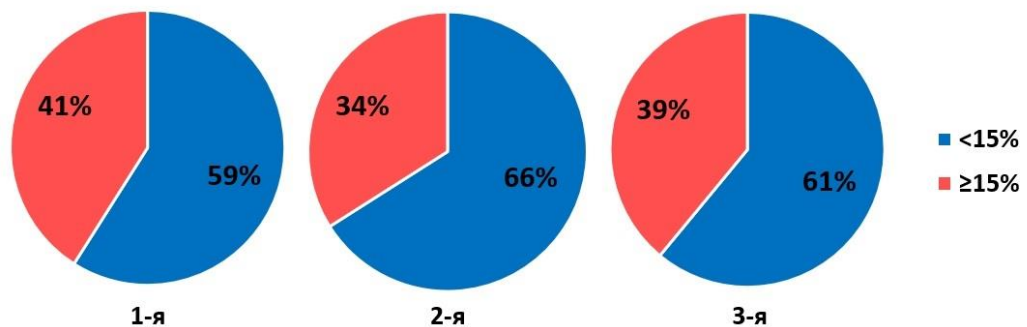


Рисунок 6 – Распределение пациентов 1-й, 2-й и 3-й подгрупп в зависимости от уровня ФДНКС

Величина MAR-теста у пациентов всех трех подгрупп была в пределах нормативных значений.

Средние значения концентрации гормонов в плазме крови у пациентов 1-й, 2-й и 3-й подгрупп до лечения значительно не различались (таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация гормонов в плазме крови у пациентов 1-й, 2-й и 3-й подгрупп до лечения

Название гормона	Подгруппа 1 (n=34)	Подгруппа 2 (n=32)	Подгруппа 3 (n=18)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,4 (1,6) [1,0; 7,4]	4,3 (2,6) [1,2; 11,8]	4,0 (1,6) [1,4; 8,0]	0,88*; 0,07**; 0,09***
ЛГ, МЕ/л	3,6 (1,9) [1,1; 8,7]	4,5 (2,5) [1,5; 12,9]	4,2 (1,9) [0,9; 7,2]	0,12*; 0,31**; 0,65***
Тестостерон общий, нмоль/л	15,6 (5,7) [7,1; 30,9]	17,1 (5,5) [6,4; 30,6]	18,2 (4,6) [10,2; 29,8]	0,28*; 0,09**; 0,46***
Тестостерон свободный, пмоль/л	39,2 (18,0) [16,3; 76,9]	41,9 (15,6) [11,4; 69,1]	41,5 (12,8) [15,5; 73,4]	0,51*; 0,60**; 0,92***
ГСПГ, нмоль/л	35,6 (12,1) [15,8; 68,6]	34,7 (12,5) [10,6; 68,8]	38,9 (10,6) [16,4; 64,8]	0,51*; 0,26**; 0,34***
Эстрадиол, пмоль/л	125,7 (87,8; 160,2)	115,3 (84,9; 142,5)	116,9 (78,9; 148,6)	0,27*; 0,26**; 0,62***
Пролактин, мМЕ/л	189,1 (64,9) [62,3; 276,0]	191,9 (60,3) [88,0; 277,6]	185,1 (57,2) [85,4; 274,5]	0,36*; 0,83**; 0,26***
Примечание — * – различие между значениями показателей в 1-й и 2-й подгруппах; ** – различие между значениями показателей в 1-й и 3-й подгруппах; *** – различие между значениями показателей во 2-й и 3-й подгруппах.				

По данным УЗИ органов мошонки, объем правого яичка во 2-й подгруппе в среднем составил 15,6 (3,7) см³ и был больше, чем в 1-й подгруппе – 13,5 (2,7) см³, p=0,012, и в 3-й – 13,5 (2,03) см³, p=0,012. Объем левого яичка во 2-й подгруппе в среднем составил 14,8 (3,9) см³ и был больше, чем в 1-й подгруппе – 12,5 (2,9) см³, p=0,010, и в 3-й 12,3 (2,1) см³, p=0,005. Объем правого и левого яичек у пациентов 1-й и 3-й подгрупп достоверно не различались, p=0,98 и p=0,75, соответственно.

2.3 Характеристика больных с аутоиммунным бесплодием

В группу пациентов с аутоиммунным бесплодием (47 человек) были включены больные, у которых величина MAR-теста была выше 50%, а также со значением MAR-теста от 11 до 50%. Других причин возникновения инфертильности у этих больных диагностировано не было. Они составили подгруппы 4 (n=31) и 5 (n=16) (см. рисунок 2 на с. 48). Больным 4-й подгруппы выполняли сеансы НИЛТ в ИК спектре, а 5-й – плацебо-лазеротерапии.

Возраст всех пациентов с аутоиммунным бесплодием составил от 25 до 43 лет, в среднем, 33,2 (4,5) года, давность заболевания – от 12 до 48 лет, в среднем, 24,3 (10,5) года.

Средний возраст пациентов 4-й и 5-й подгрупп, в среднем, составил 33,4 (4,7) года и 32,9 (4,3) года, соответственно, и значимо не различался ($p=0,71$).

Мужчины 4-й и 5-й подгрупп страдали аутоиммунным бесплодием, в среднем, в течение 24,5 (11,4) и 24,0 (8,8) месяцев, соответственно. Давность заболевания значимо не различалась ($p=0,86$).

Одному из 31 (3 %) пациентов 4-й подгруппы ранее выполняли хирургическое вмешательство по низведению яичка по поводу крипторхизма (орхопексию), и еще одному из 31 (3 %) – эпидидимэктомию слева, по поводу острого эпидидимита. В 5-й подгруппе одному из 16 (6 %) мужчин ранее выполняли хирургическую операцию по поводу варикоцеле (операцию Мармара).

Средние значения основных параметров эякулята и ФДНКС у пациентов 4-й и 5-й подгрупп до лечения значимо не различались (таблица 4).

Показатель MAR-теста у пациентов 4-й подгруппы варьировал от 11 до 100%, и, в среднем, составил 52,9 (28,1) %; а у мужчин 5-й подгруппы – от 12 до 100 %, и, в среднем, составил 53,7 (29,9) %. Значимых различий между уровнем MAR-теста у пациентов данных подгрупп не было ($p=0,92$).

Таблица 4 – Средние значения основных параметров эякулята и ФДНКС у пациентов 4-й и 5-й подгрупп

Параметр	Подгруппа 4 (n=31)	Подгруппа 5 (n=16)	P-value
Объем эякулята, мл	3,2 (1,3) [1,1; 7,0]	3,1 (1,0) [1,6; 5,8]	0,90
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	61,4 (50,0) [9,0; 135,0]	56,7 (44,3) [10,0; 112,0]	0,18
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	33,2 (14,4) [14,9; 66,0]	32,0 (10,5) [18,3; 67,1]	0,73
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	3,7 (1,9) [1,0; 10,0]	3,5 (1,6) [1,0; 9,0]	0,26
Жизнеспособность сперматозоидов, %	63,1 (12,9) [39,0; 92,0]	58,0 (13,1) [38,0; 83,0]	0,22
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,2; 0,4)	0,06
ФДНКС, %	12,8 (7,7) [3,0; 36,1]	13,3 (8,9) [2,7; 29,2]	0,83

У 21 из 31 (68 %) мужчин 4-й подгруппы уровень MAR-теста находился в диапазоне от 51 до 100 %, а у 10 из 31 (32 %) – в диапазоне от 11 до 50 % (рисунок 7).

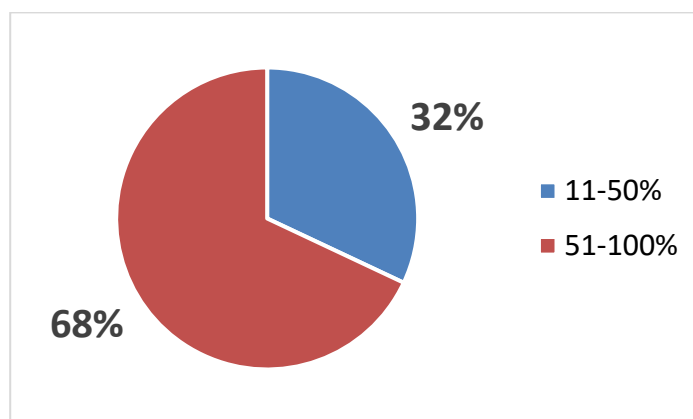


Рисунок 7 – Распределение пациентов 4-й подгруппы в зависимости от уровня MAR-теста

В 5-й подгруппе у 12 из 16 (75 %) пациентов уровень MAR-теста находился в диапазоне от 51 до 100 %, и у 4 из 16 (25 %) – в диапазоне от 11 до 50 % (рисунок 8).

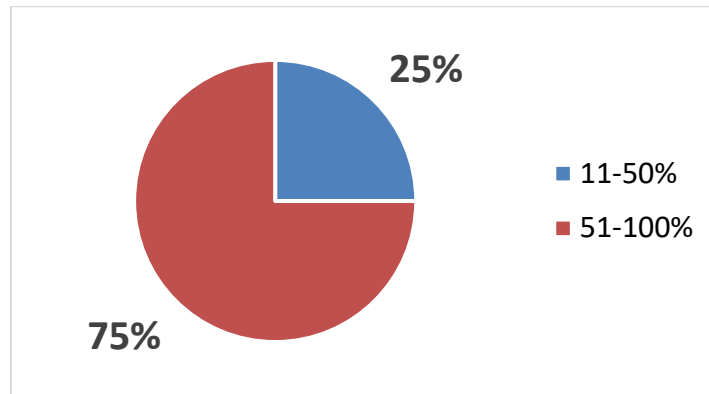


Рисунок 8 – Распределение пациентов 5-й подгруппы в зависимости от уровня MAR-теста

У большинства пациентов обеих подгрупп повышение MAR-теста сопровождалось патозооспермией, а также повышенной ФДНКС. Распространенность нормозооспермии и различных видов патозооспермии у мужчин 4-й и 5-й подгрупп представлена на рисунке 9.

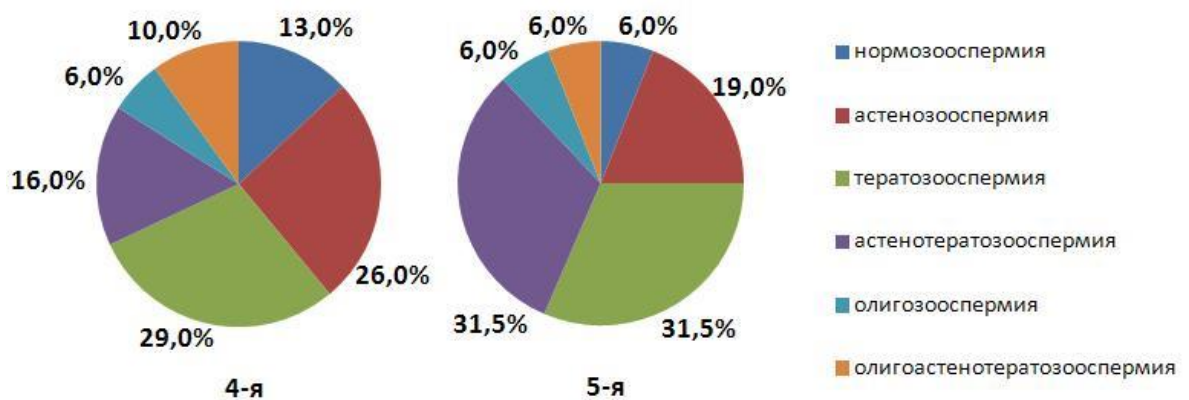


Рисунок 9 – Частота встречаемости нормозооспермии и различных видов патозооспермии у пациентов 4-й и 5-й подгрупп

Как следует из представленных диаграмм на рисунке 9, у больных 4-й и 5-й подгрупп до лечения преобладали астено- и тератозооспермия, как по отдельности, так и в сочетании. При этом, нормозооспермию определяли только у 13 и 6 % пациентов, соответственно.

У 9 из 31 (29 %) мужчин 4-й подгруппы и у 6 из 16 (37,5 %) – 5-й подгруппы была выявлена повышенная степень ФДНКС.

В результате обследования пациентов было установлено, что уровни гормонов в плазме крови пациентов 4-й и 5-й подгрупп значимо не различались (таблица 5).

Таблица 5 – Концентрация гормонов в плазме крови пациентов 4-й и 5-й подгрупп до лечения

Название гормона	Подгруппа 4 (n=31)	Подгруппа 5 (n=16)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,3 (2,5) [1,4; 11,5]	3,6 (1,7) [1,7; 8,7]	0,23
ЛГ, МЕ/л	3,8 (1,9) [0,9; 9,3]	3,7 (1,5) [1,1; 7,3]	0,83
Тестостерон общий, нмоль/л	18,1 (6,2) [7,2; 29,6]	18,6 (4,2) [12,2; 26,3]	0,73
Тестостерон свободный, пмоль/л	31,2 (16,6) [6,6; 64,3]	31,8 (14,7) [16,2; 67,3]	0,90
ГСПГ, нмоль/л	35,6 (13,3) [12,0; 66,5]	33,4 (12,7) [17,3; 62,3]	0,58
Эстрадиол, пмоль/л	123,3 (51,4) [51,0; 218,0]	119,9 (46,5) [76,3; 215,0]	0,82
Пролактин, мМЕ/л	199,0 (54,3) [79,8; 273,7]	196,0 (47,4) [95,8; 269,1]	0,85

По данным УЗИ мошонки объем правого и левого яичка у больных 4-й подгруппы в среднем составил 13,6 (2,7) см³ и 13,0 (2,9) см³, соответственно; а у мужчин 5-й подгруппы – 12,7 (2,9) см³ и 11,7 (1,9) см³. Средние размеры правого и левого яичек у пациентов обеих подгрупп значимо не различались (p=0,39 и p=0,16, соответственно).

2.4 Методика проведения низкоинтенсивной лазерной терапии

НИЛТ проводили на базе межклинического отделения центра лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Для проведения больным НИЛТ использовали отечественный физиотерапевтический светодиодный лазерный аппарат ОСТУ-01 «Рубин-Ц».

Процедуры выполняли в положении пациентов лежа на спине, на кушетке. Всем мужчинам надевали черные очки.

Мужчинам 1-й подгруппы (с секреторным бесплодием) и 4-й подгруппы (с аутоиммунным бесплодием) курс НИЛТ проводили в ИК спектре, с длиной волны лазерного излучения 870 нм. Установленная выходная мощность составляла 2,58 мВт. Энергетическая плотность лазерного излучения составила 1,1 Дж/см². Курс НИЛТ состоял из 10 процедур, которые проводили через день. При этом, воздействие на тестикулярные ткани осуществляли неинвазивно, контактно, чрескожно, в непрерывном режиме на шесть точек каждого яичка, время экспозиции на одну точку – 1,5 минуты. Зоны воздействия на ткани правого и левого яичек, а также их очередность, представлены на рисунке 10.

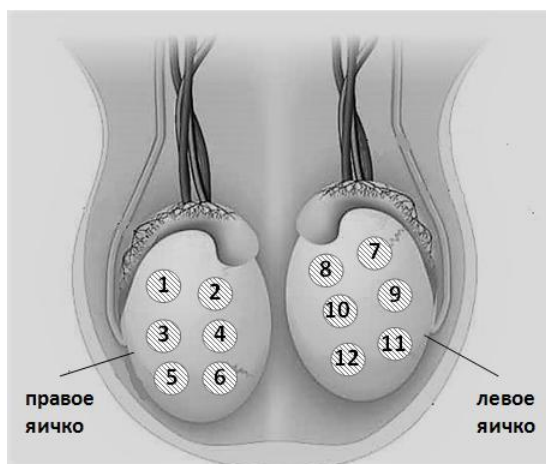


Рисунок 10 – Схематическое изображение зон воздействия НИЛИ в ИК спектре на ткани правого и левого яичек

Пациентам 2-й подгруппы с секреторным бесплодием курс НИЛТ проводили в красном спектре, с длиной волны лазерного излучения 630 нм. Установленная выходная мощность составляла 11,2 мВт. Энергетическая плотность лазерного излучения составила 1,05 Дж/см². Курс НИЛТ состоял из 10 процедур, которые проводили через день. Воздействовали на тестикулы неинвазивно, контактно, чрескожно, в непрерывном режиме на две точки каждого яичка, время экспозиции на одну точку – 5 минут. Зоны воздействия НИЛИ в

красном спектре на ткани правого и левого яичек, а также их очередность, представлены на рисунке 11.

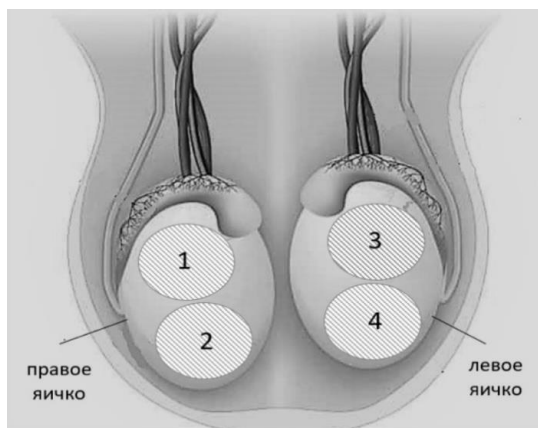


Рисунок 11 – Схематическое изображение зон воздействия НИЛИ в красном спектре на ткани правого и левого яичек

Для возможности сравнения эффективности ИК и красного спектров НИЛИ в нашей работе в качестве основного показателя была использована энергетическая плотность лазерного излучения, равная 1 Дж/см^2 . Рассчитанная нами энергетическая плотность является биостимулирующей, не вызывающей угнетающего действия на процессы сперматогенеза [21, 46].

В 3-й подгруппе пациентов (с секреторным бесплодием) и 5-й подгруппе (с аутоиммунным бесплодием), которые являлись подгруппами сравнения, мужчинам проводили курс плацебо-лазеротерапии с отключенным диодным излучением. Им выполняли 10 процедур, через день. Зоны и время воздействия на ткани правого и левого яичек были такими же, как и при НИЛИ в ИК спектре (шесть точек, по 1,5 минуты на каждую).

2.5 Статистический анализ результатов исследования

Для мерных данных тактику расчетов для поиска различий и корреляции, а также способ представления описательной статистики выбирали в зависимости от согласованности выборочных распределений с нормальным. Проверку согласованности проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Если

выборочные распределения были согласованы с нормальным, то использовали методы параметрической статистики, если нет – применяли ранговые методы.

Для выборок, согласованных с нормальным распределением, описательная статистика содержит размер выборки, среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), минимальное и максимальное значения [min ; max]. Для выборочных распределений, не согласованных с нормальным, описательную статистику представляли размером выборки, медианой (Me), а также 25-м и 75-м перцентилями [25 %; 75 %].

Для определения различий эффективности НИЛТ между двумя разными подгруппами пациентов использовали параметрический t -критерий Стьюдента или ранговый критерий Манна-Уитни. При сравнении связанных выборок для оценки результатов до и после лечения в каждой подгруппе применяли парный критерий Стьюдента для нормальных выборок и парный критерий Вилкоксона для негауссовских выборок.

При статистической обработке нечисловых данных подсчитывали количество объектов с соответствующими нечисловыми характеристиками. Описательная статистика содержала доли (проценты) представительства каждой характеристики в выборке. В случае счетных данных для поиска различий использовали точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Как и в случае мерных данных, попарные различия определялись с учетом поправки Бонферрони.

Для выявления корреляций между параметрами спермограммы, показателем MAR-теста, ФДНКС, уровнями гормонов в плазме крови, объемом яичек, возрастом пациентов и давностью заболевания использовали метод корреляционного анализа. Коэффициент корреляции Пирсона применяли в случае нормальных выборок, а если хотя бы одна выборка не была согласована с нормальным распределением – коэффициент корреляции Спирмена.

Для прогнозирования эффективности НИЛТ в отношении улучшения параметров эякулята, снижения ФДНКС и показателя MAR-теста у пациентов с

секреторным и аутоиммунным бесплодием использовали регрессионный и дискриминантный анализы.

Критический уровень значимости принимали равным 0,05 во всех случаях проверки гипотез.

Статистический анализ собранного материала выполняли на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 20.0).

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СЕКРЕТОРНОМ И АУТОИММУННОМ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

3.1 Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторном бесплодии

3.1.1 Результаты низкоинтенсивной лазерной терапии больных секреторным бесплодием в инфракрасном спектре

В 1-й подгруппе пациентов, которым проводили курс НИЛТ в ИК спектре, сразу после лечения значительно повысилась прогрессивная подвижность ($p=0,002$); концентрация ($p=0,041$) и число морфологически нормальных форм ($p=0,027$) сперматозоидов по сравнению с исходными показателями до лечения. Другие параметры эякулята и уровень ФДНКС после лечения значительно не отличались от исходных ($p>0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика показателей эякулята и ФДНКС у пациентов 1-й подгруппы до и сразу после НИЛТ в ИК спектре

Параметр	До лечения (n=34)	Сразу после курса НИЛТ (n=34)	P-value
Объем эякулята, мл	3,6 (1,6) [1,1; 7,1]	3,6 (1,3) [1,1; 6,8]	0,93
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	50,9 (36,1) [2,0; 129,0]	56,3 (37,6) [5,0; 149,0]	0,041
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	28,6 (13,5) [8,0; 59,0]	35,4 (13,7) [9,0; 63,4]	0,002
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	2,9 (1,8) [0,0; 10,0]	3,4 (1,6) [1,0; 9,0]	0,027
Жизнеспособность сперматозоидов, %	61,5 (17,4) [12,0; 90,0]	65,1 (12,5) [34,0; 89,0]	0,18
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,1; 0,4)	0,82
ФДНКС, %	11,3 (6,9) [1,2; 34,9]	10,4 (8,2) [2,9; 27,5]	0,64

Сразу после окончания курса НИЛТ было отмечено достоверное повышение концентрации общего тестостерона в плазме крови: с 15,6 (5,7) нмоль/л до лечения до 18,2 (4,9) нмоль/л после него ($p=0,003$); при этом, содержание других определяемых в плазме крови гормонов достоверно не изменялось ($p>0,05$) (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика содержания гормонов в плазме крови у пациентов 1-й подгруппы до и сразу после НИЛТ в ИК спектре

Название гормона	До лечения (n=34)	Сразу после курса НИЛТ (n=34)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,4 (1,6) [1,0; 7,4]	4,4 (1,7) [1,4; 9,9]	0,95
ЛГ, МЕ/л	3,6 (1,9) [1,1; 8,7]	3,8 (1,6) [1,5; 7,9]	0,54
Тестостерон общий, нмоль/л	15,6 (5,7) [7,1; 30,9]	18,2 (4,9) [9,5; 30,5]	0,003
Тестостерон свободный, пмоль/л	39,2 (18,0) [16,3; 76,9]	41,2 (13,2) [20,6; 79,8]	0,47
ГСПГ, нмоль/л	35,6 (12,1) [15,8; 68,6]	35,6 (12,2) [19,7; 64,2]	0,99
Эстрадиол, пмоль,л	125,7 (87,8; 160,2)	124,9 (96,2; 162,8)	0,28
Пролактин, мМЕ/л	189,1 (64,9) [62,3; 276,0]	185,4 (61,6) [65,5; 274,4]	0,43

Через один месяц после окончания курса лечения у наблюдаемых нами пациентов было отмечено повышение концентрации сперматозоидов и их прогрессивной подвижности ($p=0,004$ и $p<0,001$, соответственно); увеличение числа морфологически нормальных форм сперматозоидов ($p=0,004$). Кроме того, курс НИЛТ способствовал снижению уровня ФДНКС через месяц после окончания лечения в сравнении с исходными показателями до начала терапии ($p=0,006$). Динамика основных параметров эякулята и ФДНКС до и через месяц после курса НИЛТ представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Динамика параметров эякулята и ФДНКС у пациентов 1-й подгруппы до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре

Параметр	До лечения (n=34)	Через 1 месяц после курса НИЛТ (n=34)	P-value
Объем эякулята, мл	3,6 (1,6) [1,1; 7,1]	3,6 (1,4) [1,5; 7,2]	0,88
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	50,9 (36,1) [2,0; 129,0]	62,4 (38,4) [4,0; 136,0]	0,004
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	28,6 (13,5) [8,0; 59,0]	34,1 (12,9) [8,0; 62,8]	<0,001
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	2,9 (1,8) [0,0; 10,0]	3,7 (2,1) [1,0; 10,0]	0,004
Жизнеспособность сперматозоидов, %	61,5 (17,4) [12,0; 90,0]	62,4 (11,7) [35,0; 88,0]	0,64
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	0,23
ФДНКС, %	11,3 (6,9) [1,2; 34,9]	7,9 (4,5) [1,2; 20,5]	0,006

Через один месяц после лечения значительно повысилась концентрация общего и свободного тестостерона в плазме крови в сравнении с аналогичными показателями до начала НИЛТ. Содержание общего тестостерона возросло с 15,6 (5,7) до 18,5 (5,6) нмоль/л ($p < 0,001$), а свободной его фракции – с 39,2 (18,0) до 45,6 (13,4) пмоль/л ($p < 0,001$). Содержание других определяемых в плазме крови гормонов до и сразу после курса лечения достоверно не изменялось (таблица 9).

Через два месяца после окончания лечения было отмечено увеличение прогрессивной подвижности и числа морфологически нормальных форм сперматозоидов ($p = 0,011$ и $p = 0,005$, соответственно), снижение концентрации лейкоцитов в эякуляте ($p = 0,012$). Кроме того, положительный эффект НИЛТ сохранялся и в отношении снижения уровня ФДНКС ($p = 0,004$). Другие параметры эякулята значительно не изменялись. Динамика основных параметров эякулята и ФДНКС до и через два месяца после окончания лечения представлена в таблице 10.

Таблица 9 – Динамика концентрации гормонов в плазме крови у пациентов 1-й подгруппы до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре

Название гормона	До лечения (n=34)	Через 1 месяц после курса НИЛТ (n=34)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,4 (1,6) [1,0; 7,4]	4,2 (1,5) [1,4; 10,3]	0,37
ЛГ, МЕ/л	3,6 (1,9) [1,1; 8,7]	3,6 (1,4) [1,7; 8,6]	0,88
Тестостерон общий, нмоль/л	15,6 (5,7) [7,1; 30,9]	18,5 (5,6) [9,2; 29,2]	<0,001
Тестостерон свободный, пмоль/л	39,2 (18,0) [16,3; 76,9]	45,6 (13,4) [16,6; 79,6]	<0,001
ГСПГ, нмоль/л	35,6 (12,1) [15,8; 68,6]	35,2 (11,1) [11,2; 67,1]	0,72
Эстрадиол, пмоль,л	125,7 (87,8; 160,2)	108,7 (88,0; 143,2)	0,23
Пролактин, мМЕ/л	189,1 (64,9) [62,3; 276,0]	192,1 (62,5) [68,3; 277,2]	0,53

Таблица 10 – Динамика параметров эякулята и ФДНКС у пациентов 1-й подгруппы до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре

Параметр	До лечения (n=34)	Через 2 месяца после курса НИЛТ (n=34)	P-value
Объем эякулята, мл	3,6 (1,6) [1,1; 7,1]	3,6 (1,5) [1,3; 7,1]	0,64
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	50,9 (36,1) [2,0; 129,0]	53,2 (31,0) [10,0; 124,0]	0,52
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	28,6 (13,5) [8,0; 59,0]	33,3 (13,6) [9,0; 63,9]	0,011
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	2,9 (1,8) [0,0; 10,0]	3,5 (1,6) [1,0; 10,0]	0,005
Жизнеспособность сперматозоидов, %	61,5 (17,4) [12,0; 90,0]	63,4 (13,7) [38,0; 92,0]	0,44
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	0,012
ФДНКС, %	11,3 (6,9) [1,2; 34,9]	7,3 (4,4) [2,3; 20,5]	0,004

При оценке содержания уровня гормонов у наблюдаемых нами пациентов было установлено, что положительный эффект в отношении увеличения концентрации общего тестостерона в плазме крови сохранялся и через два месяца после окончания лечения. Концентрация тестостерона через два месяца после НИЛТ составила 17,8 (5,9) нмоль/л, достоверно отличалась от его исходного уровня до начала лечения – 15,6 (5,7) нмоль/л ($p < 0,001$) (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика концентрации гормонов в плазме крови у пациентов 1-й подгруппы до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре

Название гормона	До лечения (n=34)	Через 2 месяца после курса НИЛТ (n=34)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,4 (1,6) [1,0; 7,4]	4,2 (1,3) [1,1; 6,7]	0,11
ЛГ, МЕ/л	3,6 (1,9) [1,1; 8,7]	3,3 (1,1) [1,4; 6,5]	0,06
Тестостерон общий, нмоль/л	15,6 (5,7) [7,1; 30,9]	17,8 (5,9) [8,5; 30,8]	<0,001
Тестостерон свободный, пмоль/л	39,2 (18,0) [16,3; 76,9]	41,8 (15,1) [19,8; 72,1]	0,056
ГСПГ, нмоль/л	35,6 (12,1) [15,8; 68,6]	36,4 (11,5) [19,9; 62,8]	0,47
Эстрадиол, пмоль/л	125,7 (87,8; 160,2)	120,6 (95,8; 158,7)	0,70
Пролактин, мМЕ/л	189,1 (64,9) [62,3; 276,0]	182,9 (63,1) [65,3; 270,1]	0,87

У 14 пациентов 1-й подгруппы с исходно повышенным уровнем ФДНКС до лечения, который в среднем составлял 20,0 (4,0) %, в результате НИЛТ было отмечено снижение данного показателя: сразу после окончания курса процедур, в среднем, до 10,9 (8,8) % ($p = 0,003$), через один месяц после лечения – до 9,9 (5,4) % ($p < 0,001$), а через два месяца – до 8,3 (4,2) % ($p < 0,001$) (рисунок 12).

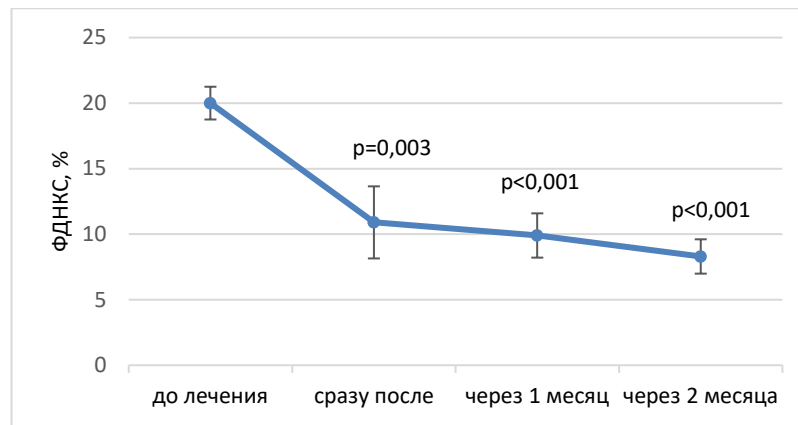


Рисунок 12 – Динамика повышенной ФДНКС у пациентов 1-й подгруппы до и после НИЛТ в ИК спектре

Результатом НИЛТ в ИК спектре у пациентов 1-й подгруппы явилось наступление беременности у 10 из 34 (29 %) супружеских пар за период наблюдения (из них у 7 – в естественном репродуктивном цикле и у 3 – с использованием процедур ВРТ). Побочных эффектов во время и после лечения мужчины не отмечали.

3.1.2 Результаты низкоинтенсивной лазерной терапии больных секреторным бесплодием в красном спектре

Во 2-й подгруппе пациентов, которым выполняли курс НИЛТ в красном спектре, сразу после лечения достоверно повысилась концентрация ($p=0,018$), прогрессивная подвижность сперматозоидов ($p=0,023$), число морфологически нормальных форм сперматозоидов ($p<0,001$) и их жизнеспособность ($p=0,005$), снизилась концентрация лейкоцитов в эякуляте ($p=0,012$) по сравнению с аналогичными показателями до лечения. Значимых изменений других параметров эякулята и уровня ФДНКС не наблюдали ($p>0,05$). Динамика основных параметров эякулята и уровня ФДНКС до и сразу после курса НИЛТ в красном спектре представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Динамика параметров эякулята и ФДНКС у пациентов 2-й подгруппы до и сразу после курса НИЛТ в красном спектре

Параметр	До лечения (n=32)	Сразу после курса НИЛТ (n=32)	P-value
Объем эякулята, мл	3,2 (1,5) [0,5; 7,0]	3,3 (1,3) [0,8; 6,5]	0,34
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	52,5 (40,8) [7,0; 151,0]	58,0 (38,2) [10,0; 149,0]	0,018
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	32,6 (12,8) [11,4; 61,6]	36,0 (11,8) [13,8; 59,0]	0,023
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	3,2 (2,2) [0,0; 10,0]	4,0 (1,9) [2,0; 10,0]	<0,001
Жизнеспособность сперматозоидов, %	64,4 (12,3) [12,0; 88,0]	69,4 (11,0) [46,0; 85,0]	0,005
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,1; 0,4)	0,2 (0,1; 0,3)	0,012
ФДНКС, %	11,2 (7,6) [2,4; 34,7]	8,9 (4,5) [2,2; 20,1]	0,08

Сразу после окончания курса лечения у наблюдаемых нами пациентов было отмечено повышение общей и свободной фракций тестостерона в плазме крови: с 17,1 (5,5) нмоль/л до лечения до 19,4 (5,2) нмоль/л после него ($p < 0,001$) и с 41,9 (15,6) пмоль/л до 44,3 (15,2) пмоль/л ($p = 0,009$), соответственно; концентрация других определяемых в плазме крови гормонов значимо не изменялась (таблица 13).

Через один месяц после лечения у пациентов 2-й подгруппы значимо повысился объем эякулята ($p < 0,001$), концентрация ($p = 0,032$), прогрессивная подвижность ($p < 0,001$) и число морфологически нормальных форм сперматозоидов ($p = 0,004$), их жизнеспособность ($p = 0,016$); снизилась концентрация лейкоцитов в эякуляте ($p = 0,001$). Кроме того, достоверно снизился уровень ФДНКС ($p = 0,007$). Динамика основных параметров эякулята и уровня ФДНКС до и через один месяц после курса НИЛТ в красном спектре представлена в таблице 14.

Таблица 13 – Динамика содержания гормонов в плазме крови у пациентов 2-й подгруппы до и сразу после курса НИЛТ в красном спектре

Название гормона	До лечения (n=32)	Сразу после курса НИЛТ (n=32)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,3 (2,6) [1,2; 11,8]	4,2 (1,3) [1,4; 10,3]	0,31
ЛГ, МЕ/л	4,5 (2,5) [1,5; 12,9]	4,4 (2,1) [1,7; 12,2]	0,40
Тестостерон общий, нмоль/л	17,1 (5,5) [6,4; 30,6]	19,4 (5,2) [8,2; 30,4]	<0,001
Тестостерон свободный, пмоль/л	41,9 (15,6) [11,4; 69,1]	44,3 (15,2) [15,6; 69,6]	0,009
ГСПГ, нмоль/л	34,7 (12,5) [10,6; 68,8]	35,3 (11,9) [11,2; 67,1]	0,55
Эстрадиол, пмоль,л	115,3 (84,9; 142,5)	108,7 (88,0; 143,2)	0,99
Пролактин, мМЕ/л	191,9 (60,3) [88,0; 277,6]	203,2 (57,1) [95,3; 276,4]	0,58

Таблица 14 – Динамика параметров эякулята и ФДНКС у пациентов 2-й подгруппы до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре

Параметр	До лечения (n=32)	Через 1 месяц после курса НИЛТ (n=32)	P-value
Объем эякулята, мл	3,2 (1,5) [0,5; 7,0]	3,5 (1,3) [1,1; 6,8]	<0,001
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	52,5 (40,8) [7,0; 151,0]	58,9 (36,5) [7,0; 148,0]	0,032
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	32,6 (12,8) [11,4; 61,6]	37,0 (11,1) [18,2; 57,1]	<0,001
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	3,2 (2,2) [0,0; 10,0]	3,7 (1,8) [1,0; 8,0]	0,004
Жизнеспособность сперматозоидов, %	64,4 (12,3) [12,0; 88,0]	66,3 (10,8) [42,0; 84,0]	0,016
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,1; 0,4)	0,2 (0,1; 0,2)	0,001
ФДНКС, %	11,2 (7,6) [2,4; 34,7]	7,7 (3,6) [2,0; 15,3]	0,007

Через один месяц после курса НИЛТ концентрация общего и свободного тестостерона в плазме крови у больных 2-й подгруппы оставалась значимо выше, чем до лечения ($p < 0,001$); концентрация других определяемых в плазме крови гормонов достоверно не изменялась (таблица 15).

Таблица 15 – Динамика содержания гормонов в плазме крови у пациентов 2-й подгруппы до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре

Название гормона	До лечения (n=32)	Через 1 месяц после курса НИЛТ (n=32)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,3 (2,6) [1,2; 11,8]	4,2 (2,4) [1,2; 10,1]	0,11
ЛГ, МЕ/л	4,5 (2,5) [1,5; 12,9]	4,4 (2,0) [1,5; 10,6]	0,09
Тестостерон общий, нмоль/л	17,1 (5,5) [6,4; 30,6]	20,1 (5,8) [6,8; 28,7]	<0,001
Тестостерон свободный, пмоль/л	41,9 (15,6) [11,4; 69,1]	47,9 (15,0) [12,1; 70,3]	<0,001
ГСПГ, нмоль/л	34,7 (12,5) [10,6; 68,8]	30,2 (11,4) [15,1; 68,2]	0,09
Эстрадиол, пмоль,л	115,3 (84,9; 142,5)	107,3 (88,5; 139,4)	0,42
Пролактин, мМЕ/л	191,9 (60,3) [88,0; 277,6]	192,4 (55,7) [105,1; 276,8]	0,73

Через два месяца после лечения основные параметры эякулята были значимо лучше, чем до лечения: повысился объем эякулята ($p = 0,023$), прогрессивная подвижность ($p < 0,001$), число морфологически нормальных форм сперматозоидов ($p = 0,009$), их жизнеспособность ($p = 0,012$); снизилась концентрация лейкоцитов в эякуляте ($p = 0,001$); также отмечено достоверное снижение уровня ФДНКС ($p = 0,001$) (таблица 16).

В процессе дальнейшего наблюдения, через два месяца после окончания курса лечения концентрация общего тестостерона в плазме крови оставалась значимо выше, чем до начала лечения ($p = 0,009$); также было отмечено некоторое снижение уровней ФСГ и ЛГ в плазме крови ($p = 0,010$ и $p = 0,003$, соответственно) (таблица 17).

Таблица 16 – Динамика параметров эякулята и ФДНКС у пациентов 2-й подгруппы до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре

Параметр	До лечения (n=32)	Через 2 месяца после курса НИЛТ (n=32)	P-value
Объем эякулята, мл	3,2 (1,5) [0,5; 7,0]	3,4 (1,4) [0,9; 7,4]	0,023
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	52,5 (40,8) [7,0; 151,0]	55,6 (37,6) [12,0; 152,0]	0,06
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	32,6 (12,8) [11,4; 61,6]	37,9 (10,2) [19,1; 59,2]	<0,001
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	3,2 (2,2) [0,0; 10,0]	3,6 (1,9) [1,0; 9,0]	0,009
Жизнеспособность сперматозоидов, %	64,4 (12,3) [42,0; 89,0]	65,5 (11,6) [45,0; 86,0]	0,012
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,1; 0,4)	0,2 (0,1; 0,2)	0,001
ФДНКС, %	11,2 (7,6) [2,4; 34,7]	7,0 (3,1) [2,3; 15,0]	0,001

Таблица 17 – Динамика содержания гормонов в плазме крови у пациентов 2-й подгруппы до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре

Название гормона	До лечения (n=32)	Через 2 месяца после курса НИЛТ (n=32)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,3 (2,6) [1,2; 11,8]	4,1 (2,3) [1,2; 10,1]	0,010
ЛГ, МЕ/л	4,5 (2,5) [1,5; 12,9]	4,1 (2,0) [1,5; 10,6]	0,003
Тестостерон общий, нмоль/л	17,1 (5,5) [6,4; 30,6]	18,5 (5,8) [6,8; 28,7]	0,001
Тестостерон свободный, пмоль/л	41,9 (15,6) [11,4; 69,1]	43,5 (16,8) [12,1; 70,3]	0,06
ГСПГ, нмоль/л	34,7 (12,5) [10,6; 68,8]	30,5 (12,4) [15,1; 68,2]	0,06
Эстрадиол, пмоль/л	115,3 (84,9; 142,5)	107,3 (88,5; 139,4)	0,23
Пролактин, мМЕ/л	191,9 (60,3) [88,0; 277,6]	195,7 (58,9) [94,3; 269,3]	0,85

У 11 пациентов 2-й подгруппы с исходно повышенным уровнем ФДНКС до лечения, который в среднем составлял 22,2 (5,8) %, результатом проведенной НИЛТ было достоверное снижение данного показателя: сразу после завершения курса процедур, в среднем, до 12,3 (3,5) % ($p=0,014$); через один месяц после лечения – до 10,0 (4,5) % ($p=0,004$); и через два месяца – до 9,2 (4,1) % ($p=0,003$) (рисунок 13).

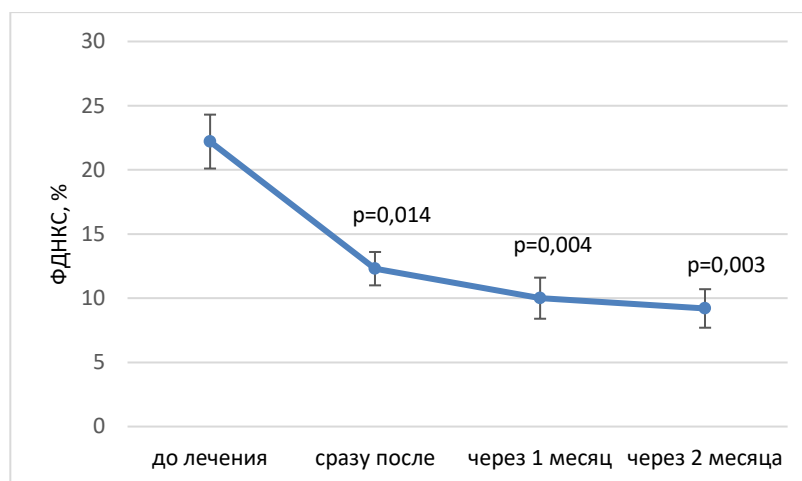


Рисунок 13 – Динамика повышенной ФДНКС у пациентов 2-й подгруппы до и после НИЛТ в красном спектре

В результате проведенного курса НИЛТ в красном спектре пациентам 2-й подгруппы, за период 2-х месячного наблюдения, беременность наступила у 9 из 32 (28 %) супружеских пар (из них у 8 – в естественном репродуктивном цикле и у одной – с использованием процедур ВРТ). Побочных эффектов во время и после проводимого лечения мужчины не отмечали.

3.1.3 Результаты плацебо-лазеротерапии больных секреторным бесплодием

У пациентов 3-й подгруппы с секреторным бесплодием сразу после курса плацебо-лазеротерапии значимых изменений параметров эякулята и ФДНКС не наблюдали ($p>0,05$). Через один и два месяца после курса процедур отметили некоторое снижение числа морфологически нормальных форм сперматозоидов ($p=0,002$ и $p=0,042$, соответственно); другие параметры эякулята и уровень

ФДНКС достоверно не изменялись ($p>0,05$). Динамика основных параметров спермограммы и ФДНКС до и после курса плацебо-лазеротерапии представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Динамика основных параметров спермограммы и ФДНКС до и после курса плацебо-лазеротерапии у пациентов 3-й подгруппы

Параметр	До ПЛТ (n=18)	Сразу после курса ПЛТ (n=18)	Через 1 месяц после курса ПЛТ (n=18)	Через 2 месяца после курса ПЛТ (n=18)	P-value
Объем эякулята, мл	3,4 (1,3) [1,2; 5,8]	3,2 (0,9) [1,8; 5,6]	3,3 (1,0) [2,1; 5,4]	3,3 (0,8) [2,4; 5,6]	0,22*; 0,58**; 0,38***
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	50,3 (37,0) [6,0; 140,0]	48,7 (36,0) [6,0; 142,0]	49,5 (34,6) [6,5; 138,0]	48,8 (34,8) [6,0; 135,0]	0,34*; 0,35**; 0,46***
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	32,6 (10,0) [10,0; 47,2]	33,0 (9,6) [10,0; 48,3]	32,1 (9,6) [10,0; 45,9]	32,4 (9,1) [11,0; 47,4]	0,34*; 0,37**; 0,82***
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	3,2 (1,6) [1,0; 8,0]	3,0 (1,4) [1,0; 7,0]	2,8 (1,2) [1,0; 5,0]	3,0 (1,4) [1,0; 6,0]	0,10*; 0,002*** ; 0,042***
Жизнеспособность сперматозоидов, %	62,6 (13,8) [15,0; 84,0]	61,3 (11,6) [15,0; 85,0]	62,1 (11,0) [16,0; 68,0]	60,6 (11,1) [14,0; 74,0]	0,10*; 0,14**; 0,08***
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,1; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)	0,16*; 0,58**; 0,45***
ФДНКС, %	9,7 (7,3) [2,0; 26,6]	9,9 (6,8) [3,5; 26,3]	10,3 (6,9) [2,9; 24,6]	10,2 (6,7) [2,8; 24,1]	0,66*; 0,64**; 0,23***
Примечание — ПЛТ – плацебо-лазеротерапия; * – различие между значениями показателей до и сразу после лечения; ** – различие между значениями показателей до и через 1 месяц после лечения; * – различие между значениями показателей до и через 2 месяца после лечения.					

У 7 пациентов 3-й подгруппы с исходно повышенным уровнем ФДНКС, в среднем, до 21,6 (4,5) %, сразу после курса плацебо-лазеротерапии, а также через один и через два месяца после нее данный показатель значимо не изменялся и составлял 21,1 (4,2) %, 21,7 (3,9) % и 21,3 (3,2) %, соответственно ($p=0,70$, $p=0,94$ и $p=0,79$, соответственно).

При оценке гормонального статуса мужчин сразу после завершения курса плацебо-лазеротерапии значимых изменений концентрации определяемых гормонов в плазме крови обнаружено не было ($p>0,05$). Через один и через два месяца наблюдения было отмечено некоторое снижение концентрации общего тестостерона в плазме крови ($p=0,004$ и $p<0,01$, соответственно). Динамика уровня гормонов в плазме крови у пациентов до и после курса плацебо-лазеротерапии представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Динамика концентрации гормонов в плазме крови у пациентов 3-й подгруппы до и после курса плацебо-лазеротерапии

Название гормона	До ПЛТ (n=18)	Сразу после курса ПЛТ (n=18)	Через 1 месяц после курса ПЛТ (n=18)	Через 2 месяца после курса ПЛТ (n=18)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,0 (1,6) [1,4; 8,0]	3,9 (1,4) [1,8; 7,7]	3,8 (1,2) [1,5; 7,9]	3,9 (1,2) [1,5; 7,8]	0,29*; 0,40**; 0,82***
ЛГ, МЕ/л	4,2 (1,9) [0,9; 7,2]	4,0 (1,6) [1,2; 6,9]	4,2 (1,6) [1,4; 7,0]	4,0 (1,6) [1,1; 6,8]	0,12*; 0,88**; 0,17***
Тестостерон общий, нмоль/л	18,2 (4,6) [10,2; 29,8]	17,7 (4,8) [10,8; 29,9]	17,4 (4,5) [10,3; 28,8]	16,9 (4,0) [10,1; 27,6]	0,22*; 0,004** ; <0,001***
Тестостерон свободный, пмоль/л	41,5 (12,8) [15,5; 73,4]	42,0 (12,1) [14,2; 68,8]	41,2 (11,7) [16,1; 69,1]	40,6 (12,2) [14,8; 72,3]	0,60*; 0,71**; 0,15***
ГСПГ, нмоль/л	38,9 (8,6) [16,4; 64,8]	37,2 (8,4) [15,4; 60,3]	37,5 (8,5) [16,6; 62,4]	36,9 (9,3) [14,9; 59,5]	0,13*; 0,18**; 0,11***
Эстрадиол, пмоль,л	116,9 (78,9; 148,6)	120,4 (83,5; 169,7)	117,1 (83,5; 162,5)	114,2 (87,6; 152,2)	0,26*; 0,19**; 0,57***
Пролактин, мМЕ/л	185,1 (57,2) [85,4; 274,5]	186,0 (49,7) [91,0; 273,1]	181,0 (49,8) [87,3; 275,9]	181,8 (49,6) [89,7; 278,5]	0,49*; 0,37**; 0,39***
Примечание — ПЛТ – плацебо-лазеротерапия; * – различие между значениями показателей до и сразу после лечения; ** – различие между значениями показателей до и через 1 месяц после лечения; * – различие между значениями показателей до и через 2 месяца после лечения.					

В результате проведенной плацебо-лазеротерапии у пациентов 3-й подгруппы беременность в супружеских парах в течение 2-х месячного периода наблюдения не наступила.

3.1.4 Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном, красном спектрах и плацебо-лазеротерапии при секреторном бесплодии у мужчин

3.1.4.1 Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном спектре и плацебо-лазеротерапии

При сравнительной оценке влияния НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа пациентов) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа) у мужчин с секреторным бесплодием на параметры эякулята, было установлено, что НИЛТ оказалась достоверно эффективнее в отношении: 1) увеличения концентрации сперматозоидов (сразу после НИЛТ ($p=0,014$) и через один месяц после нее ($p=0,003$)); 2) увеличения числа морфологически нормальных форм сперматозоидов (сразу после НИЛТ ($p=0,013$), через один ($p<0,001$) и через два месяца после нее ($p=0,002$)); и 3) в отношении повышения прогрессивной подвижности сперматозоидов (как сразу после НИЛТ ($p=0,004$), так и через один ($p=0,001$) и через два месяца ($p=0,012$) после нее).

Медиана разности концентрации сперматозоидов до и сразу после НИЛТ в ИК спектре составила 22,9 (-8,0; 69,9) %, и была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии, где эта разность была отрицательной: -2,5 (-8,0; 11,6) % ($p=0,014$) (рисунок 14).

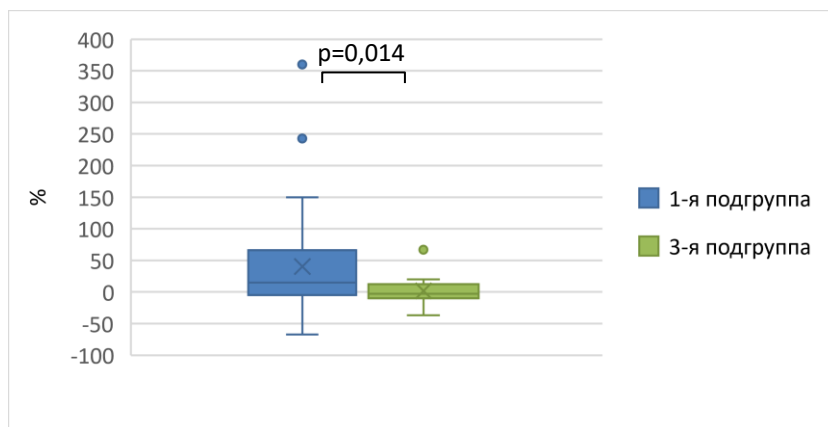


Рисунок 14 – Медиана разности концентрации сперматозоидов (%) до и сразу после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Среднее значение разности концентрации сперматозоидов до и через месяц после НИЛТ в ИК спектре составило 61,3 (103,8) %, что было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 1,3 (22,4) % ($p=0,003$) (рисунок 15).

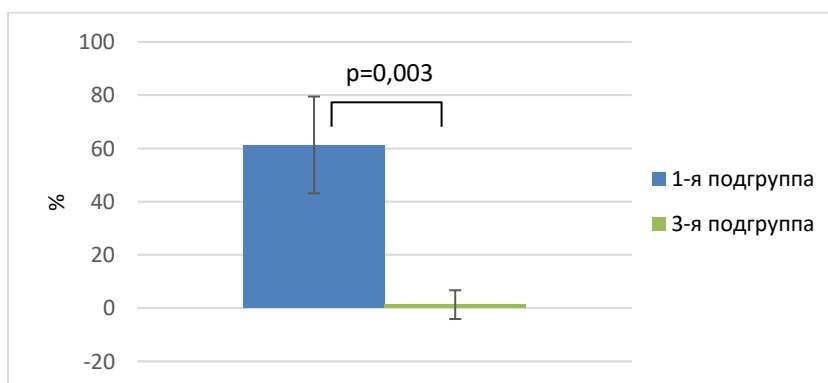


Рисунок 15 – Среднее значение разности концентрации сперматозоидов (%) до и через месяц после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 0,0 (0,0; 1,0) % и -1 (0,0; 0,0) % ($p=0,013$); 0,0 (0,0; 1,0) % и 0,0 (-1,0; 0,0) % ($p<0,001$); 0,0 (0,0; 1,0) % и 0,0 (-0,25; 0,00) % ($p=0,002$), соответственно (рисунки 16 – 18).

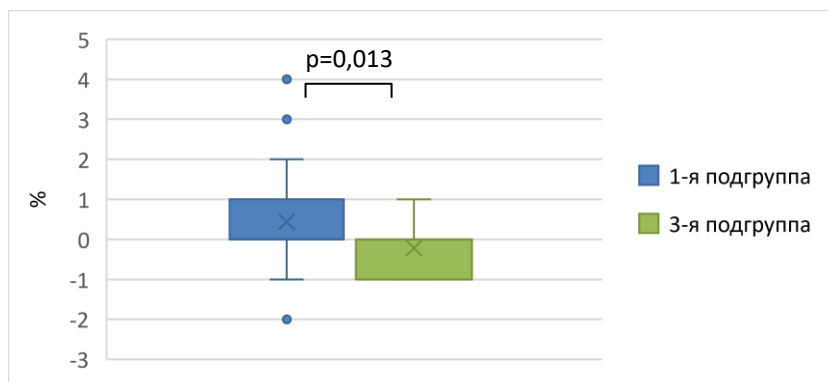


Рисунок 16 – Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов (%) до и сразу после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

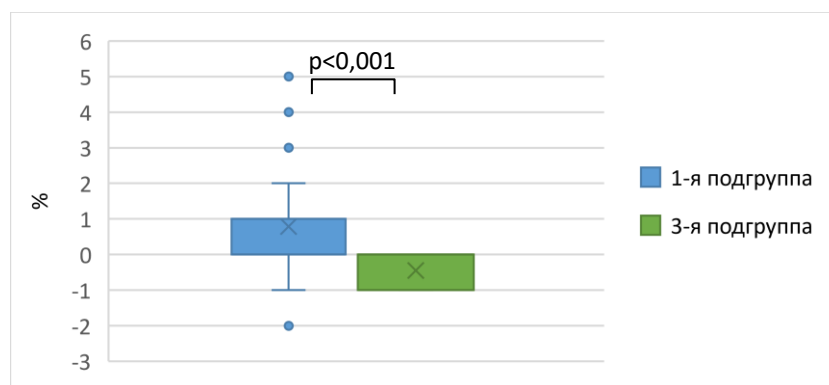


Рисунок 17 – Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов (%) до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

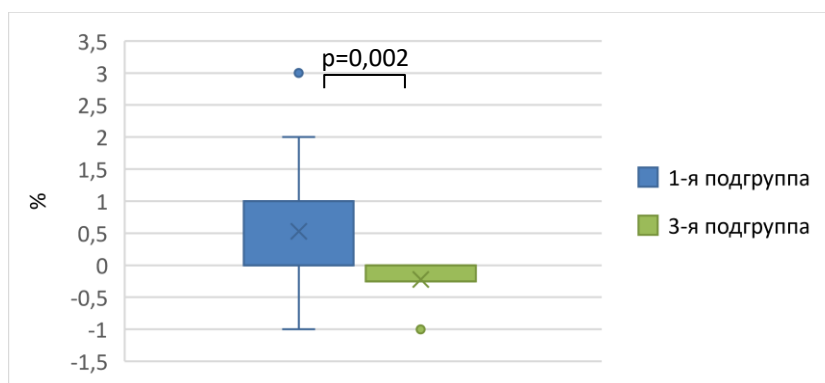


Рисунок 18 – Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов (%) до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Среднее значение разности прогрессивной подвижности сперматозоидов до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 6,8 (11,9) % и 0,4 (1,9) % ($p=0,004$); 6,0 (9,4) % и 0,5 (2,3) % ($p<0,001$); 5,2 (11,1) % и -0,2 (2,8) % ($p=0,012$), соответственно (рисунок 19).

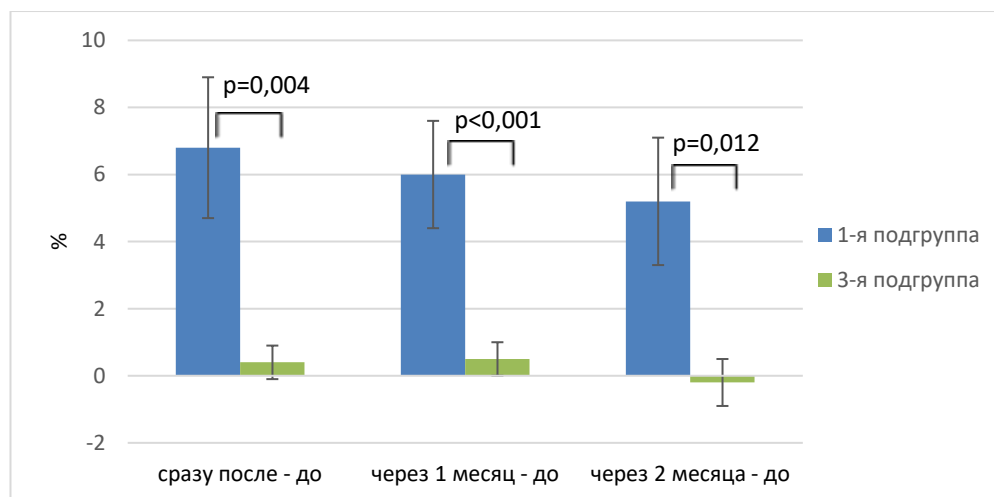


Рисунок 19 – Среднее значение разности прогрессивной подвижности сперматозоидов (%) до и после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Кроме того, НИЛТ в ИК спектре оказалась эффективнее плацебо-лазеротерапии в отношении снижения уровня ФДНКС. Так, медиана разности уровня ФДНКС, выраженная в процентах от исходных значений, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре была достоверно больше, чем при плацебо-лазеротерапии: -27,0 (-51,7; 4,3) % и 7,8 (-3,7; 27,3) % ($p=0,003$); -39,8 (-62,8; 1,5) % и 1,7 (-8,0; 29,8) % ($p=0,001$), соответственно (рисунки 20 и 21).

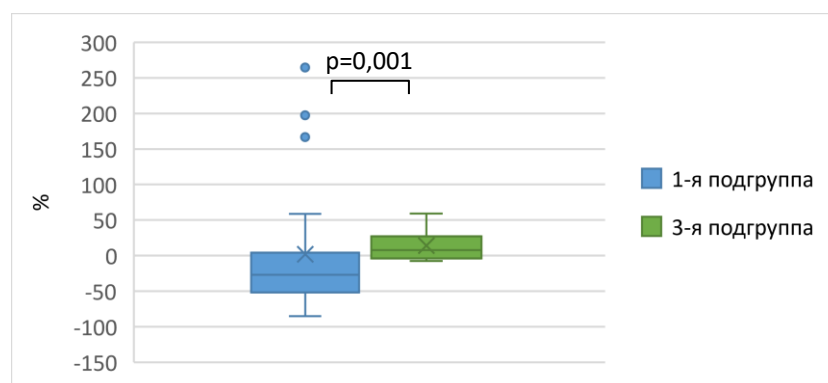


Рисунок 20 – Медиана разности уровня ФДНКС (%) до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

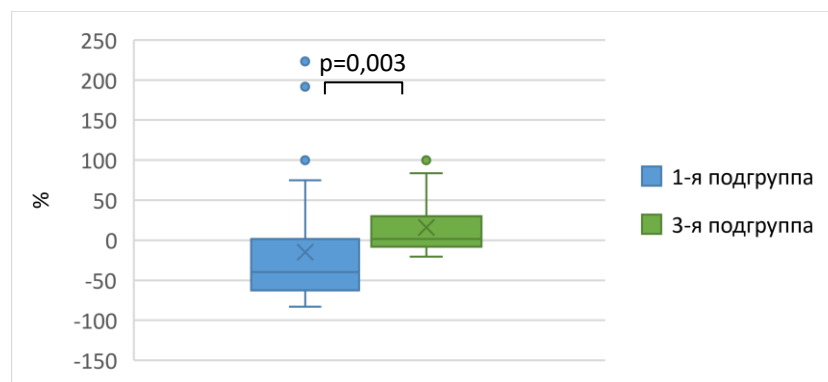


Рисунок 21 – Медиана разности уровня ФДНКС (%) до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

В результате проведенного сопоставления динамики средних величин ФДНКС до и после лечения у больных 1-й и 3-й подгрупп было установлено, что НИЛТ в ИК спектре была эффективнее плацебо-лазеротерапии в отношении снижения уровня повышенной ФДНКС. Так, среднее значение разности повышенной ФДНКС, выраженное в процентах от исходных значений, до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: -47,0 (33,9) % и -1,7 (9,8) % ($p=0,002$), -51,3 (22,6) % и 1,2 (10,8) % ($p<0,001$), -58,4 (19,1) % и -0,2 (7,8) % ($p<0,001$), соответственно (рисунок 22).

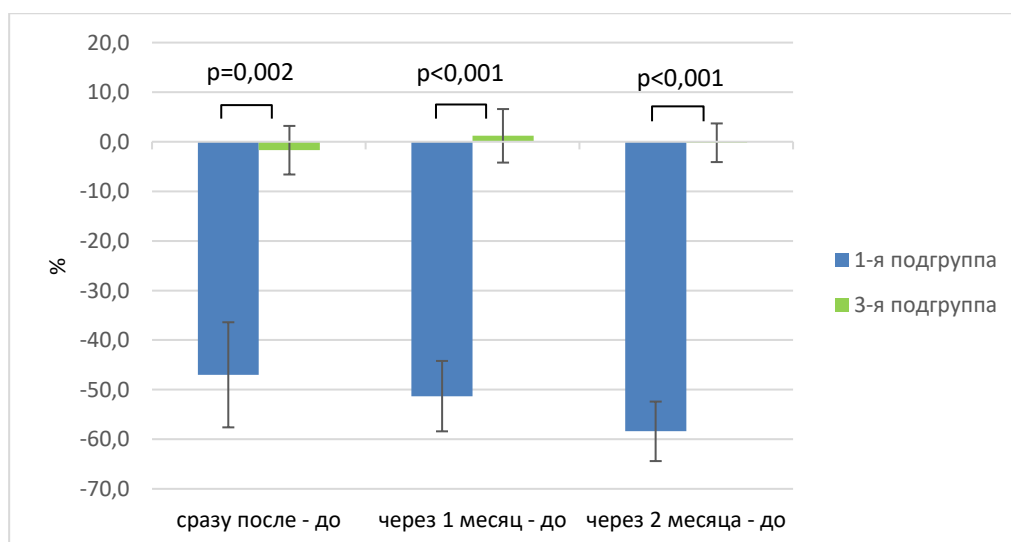


Рисунок 22 – Среднее значение разности повышенной ФДНКС (%) до и после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Нами также была проведена сравнительная оценка влияния НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа) на концентрацию общей и свободной фракций тестостерона в плазме крови до и после лечения. Оказалось, что курс НИЛТ в ИК спектре способствовал повышению общей и свободной фракций тестостерона в плазме крови. В подгруппе плацебо-лазеротерапии таких изменений не отмечали. Среднее значение разности концентрации общего тестостерона до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 15,6 (26,8) % и -2,4 (9,2) % ($p=0,001$); 23,0 (23,7) % и -4,1 (5,2 %) ($p<0,001$); 17,9 (20,0) % и -6,2 (5,0) % ($p<0,001$), соответственно (рисунок 23). Медиана разности концентрации свободного тестостерона в плазме крови до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 21,8 (6,8; 42,3) % и 1,8 (-6,8; 8,3) % ($p=0,001$), соответственно (рисунок 24).

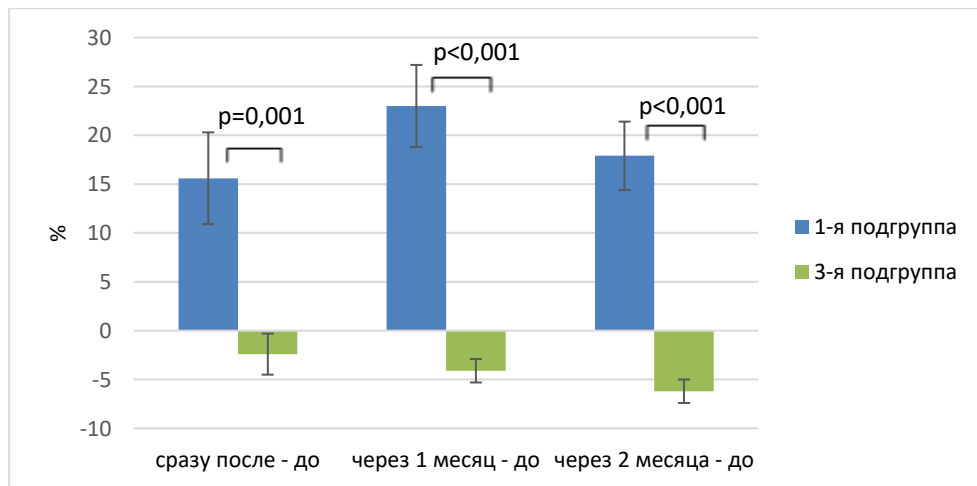


Рисунок 23 – Среднее значение разности концентрации общего тестостерона (%) в плазме крови до и после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

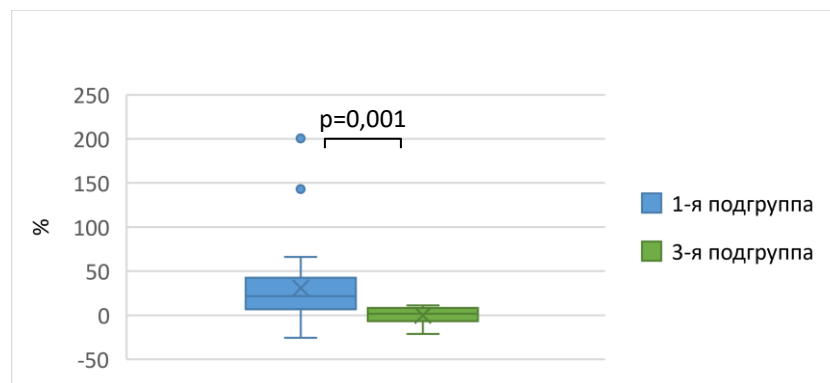


Рисунок 24 – Медиана разности концентрации свободного тестостерона (%) в плазме крови до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре (1-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Проведенный нами сравнительный межгрупповой анализ также показал, что за период 2-х месячного наблюдения у супруг наблюдаемых нами пациентов беременности наступали достоверно чаще после НИЛТ в ИК спектре, чем после плацебо-лазеротерапии ($p=0,001$, точный критерий Фишера).

3.1.4.2 Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в красном спектре и плацебо-лазеротерапии

Результаты сравнительной оценки влияния НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа) при секреторном бесплодии на параметры эякулята показали, что НИЛТ эффективнее улучшала основные показатели спермограммы, снижала выраженность лейкоспермии и степень ФДНКС в сравнении с аналогичными показателями после плацебо-лазеротерапии. Выяснили, что НИЛТ приводила: 1) к более значимому увеличению объема эякулята через один месяц ($p=0,003$), концентрации сперматозоидов сразу после ($p=0,027$) и через один месяц после курса процедур ($p=0,018$), числа морфологически нормальных и прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов сразу после курса лечения ($p<0,001$ и $p=0,015$, соответственно) и через один ($p<0,001$ и $p=0,001$, соответственно) и через два месяца после него ($p=0,009$ и $p=0,001$, соответственно); 2) к снижению числа лейкоцитов в эякуляте и уровня ФДНКС через один ($p=0,011$ и $p<0,001$, соответственно) и через два месяца ($p=0,010$ и $p=0,001$) после лечения.

Среднее значение разности объема эякулята до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре составило 0,4 (0,5) мл, что было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии, где эта разность была отрицательной: -0,1 (0,4) мл ($p=0,001$) (рисунок 25).

Медиана разности концентрации сперматозоидов до и сразу после, до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 3,5 (-1,7; 9,0) % и 1,5 (-4,2; 2,5) % ($p=0,027$); 5,6 (0,3; 25,2) % и -2,9 (-11,6; 9,3) % ($p=0,018$), соответственно (рисунки 26, 27).

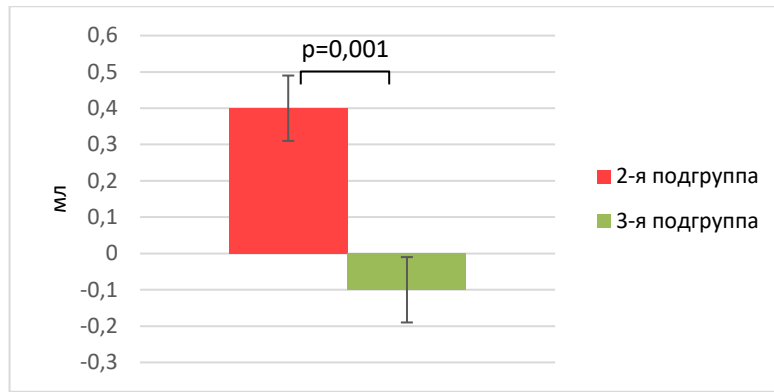


Рисунок 25 – Среднее значение разности объема эякулята (мл) до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

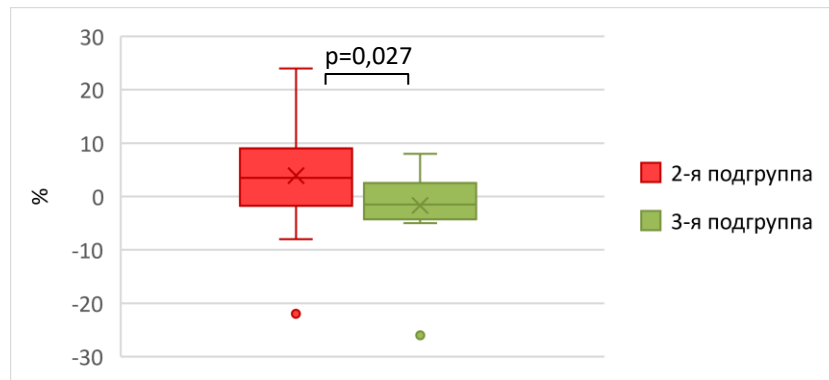


Рисунок 26 – Медиана разности концентрации сперматозоидов (%) до и сразу после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

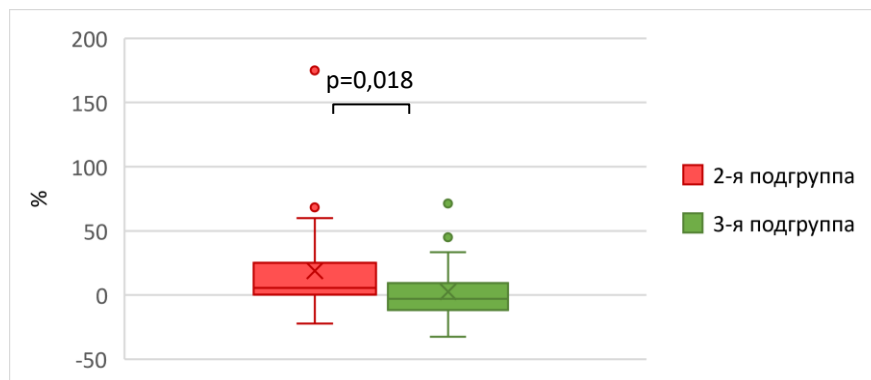


Рисунок 27 – Медиана разности концентрации сперматозоидов (%) до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов, выраженная в процентах от исходных значений, до и сразу после НИЛТ в красном спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 25,0 (0,0; 50,0) % и 0,0 (-21,3; 0,0) % ($p < 0,001$); 7,1 (0,0; 33,3) % и 0,0 (-25,0; 0,0) % ($p < 0,001$); 0,0 (0,0; 38,3) % и 0,0 (-6,2; 0,0) % ($p = 0,009$), соответственно (рисунки 28 – 30).

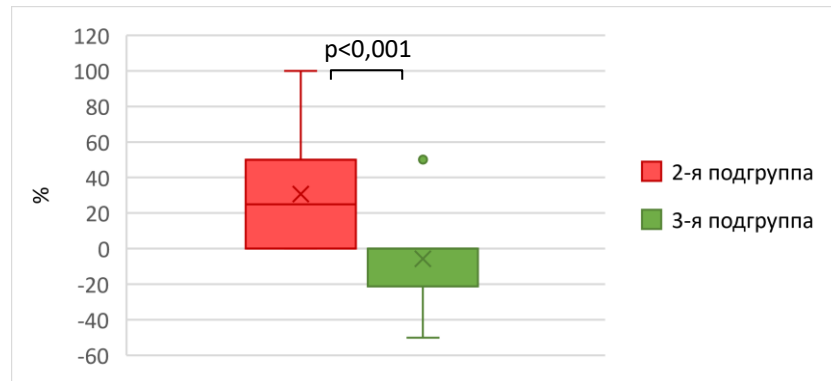


Рисунок 28 – Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов (%) до и сразу после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

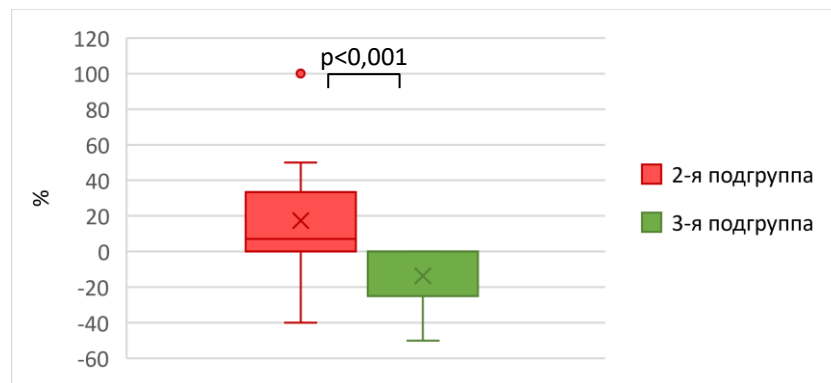


Рисунок 29 – Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов (%) до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

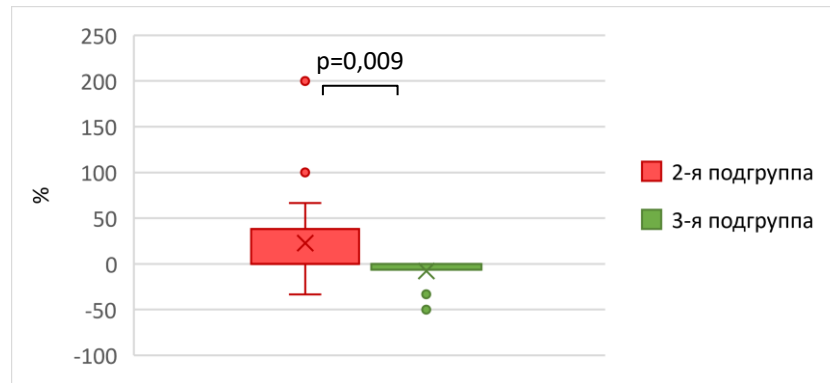


Рисунок 30 – Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов (%) до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Медиана разности прогрессивной подвижности сперматозоидов, выраженная в процентах от исходных значений, до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 10,0 (1,9; 24,3) % и 1,1 (-2,9; 7,5) % ($p=0,015$); 20,3 (4,3; 34,6) % и -2,0 (-4,5; 0,9) % ($p=0,001$); 19,6 (9,0; 40,5) % и 1,0 (-3,5; 5,3) % ($p=0,001$), соответственно (рисунки 31 – 33).

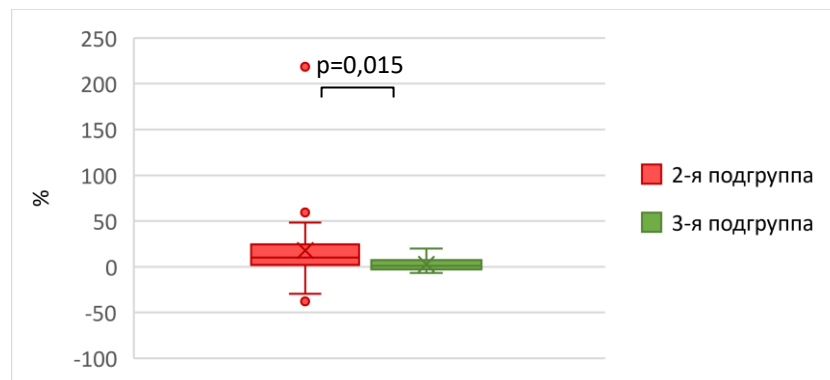


Рисунок 31 – Медиана разности прогрессивной подвижности сперматозоидов (%) до и сразу после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

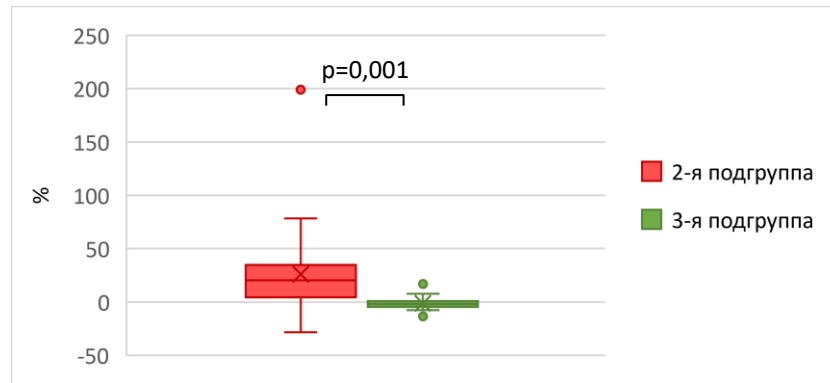


Рисунок 32 – Медиана разности прогрессивной подвижности сперматозоидов (%) до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

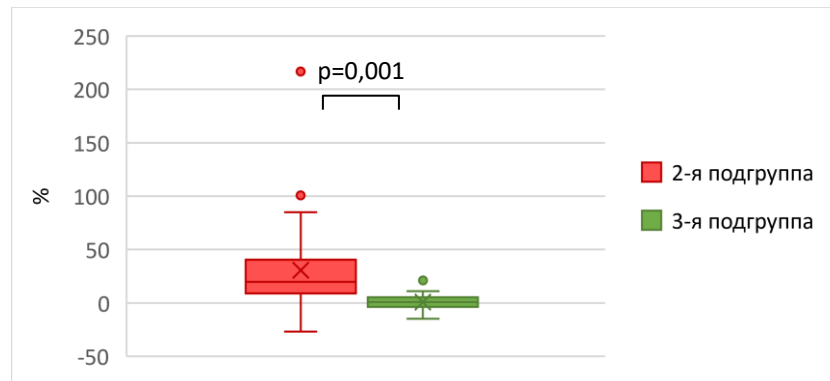


Рисунок 33 – Медиана разности прогрессивной подвижности сперматозоидов (%) до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Медиана разности жизнеспособности сперматозоидов, выраженная в процентах от исходных значений, до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 5,4 (-2,2; 9,4) % и -1,9 (-5,2; -2,1) % ($p=0,002$); 3,0 (-1,5; 7,7) % и -3,4 (-6,5; 3,0) % ($p=0,009$); 19,6 (9,0; 40,5) % и 2,6 (-0,4; 4,0) % ($p=0,004$), соответственно (рисунки 34 – 36).

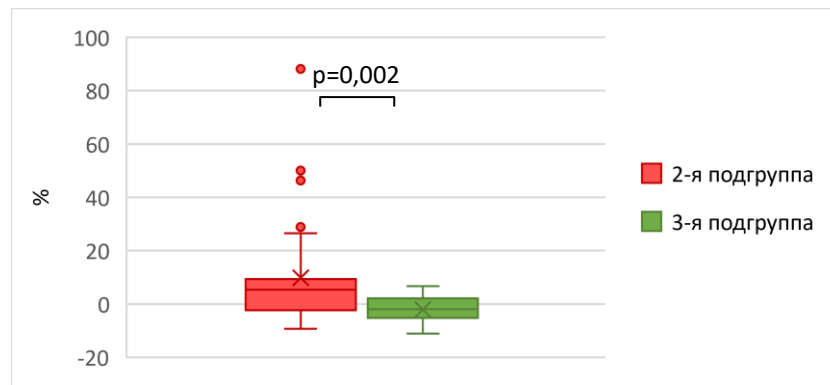


Рисунок 34 – Медиана разности жизнеспособности сперматозоидов (%) до и сразу после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

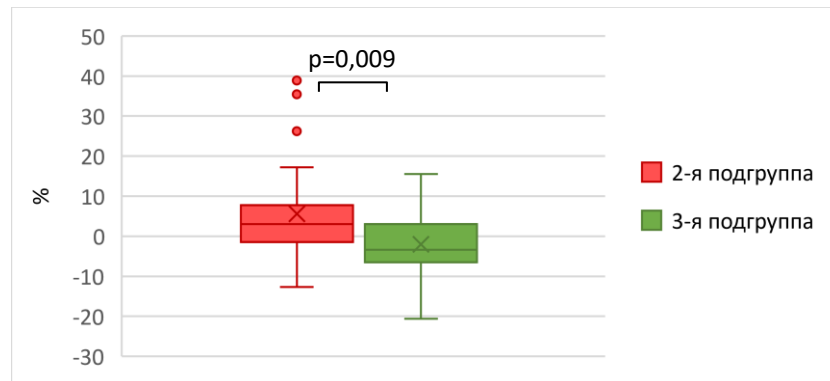


Рисунок 35 – Медиана разности жизнеспособности сперматозоидов (%) до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

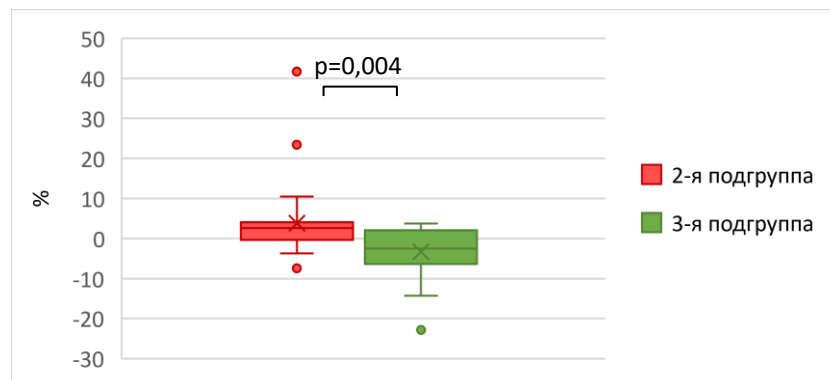


Рисунок 36 – Медиана разности жизнеспособности сперматозоидов (%) до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Медиана разности количества лейкоцитов в эякуляте до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: -33,0 (-50,0; 0,0) % и 0,0 (-15,7; 5,0) % ($p=0,011$); -29,2 (-61,7; 0,0) % и 0,0 (-5,0; 0,0) % ($p=0,010$), соответственно (рисунки 37, 38).

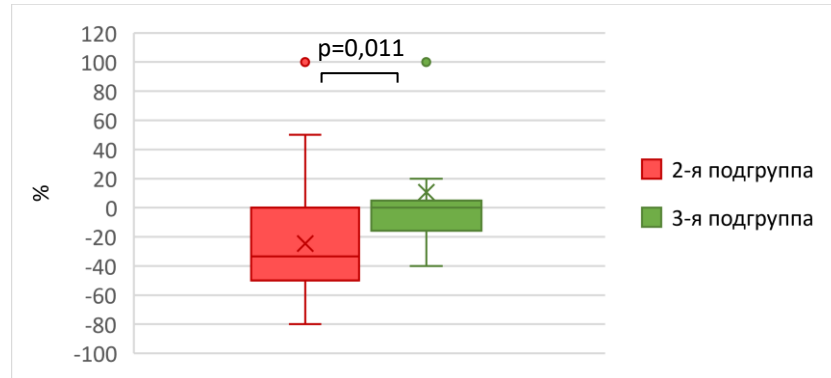


Рисунок 37 – Медиана разности количества лейкоцитов (%) в эякуляте до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

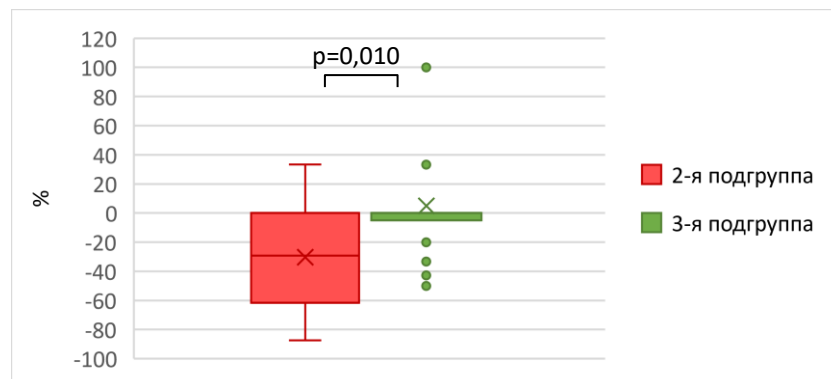


Рисунок 38 – Медиана разности количества лейкоцитов в эякуляте (%) до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Медиана разности уровня ФДНКС, выраженная в процентах от исходных значений, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: -20,6 (-36,7; -6,2) % и 7,8 (-3,7; 27,3) % ($p<0,001$); -22,9 (-34,4; -7,4) % и 1,7 (-8,0; 29,8) % ($p=0,001$), соответственно (рисунки 39, 40).

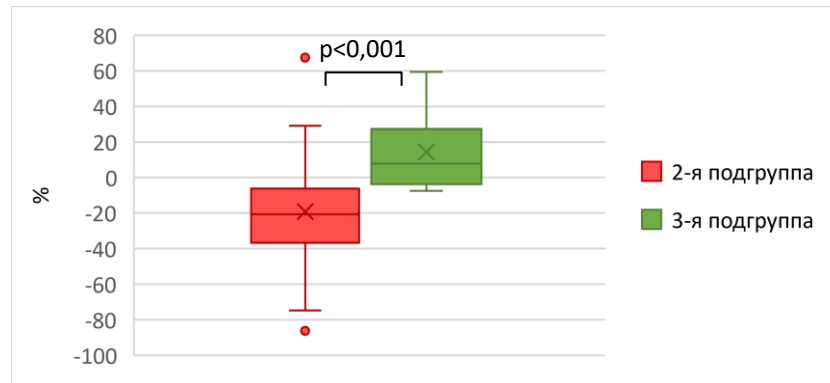


Рисунок 39 – Медиана разности уровня ФДНКС (%) до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

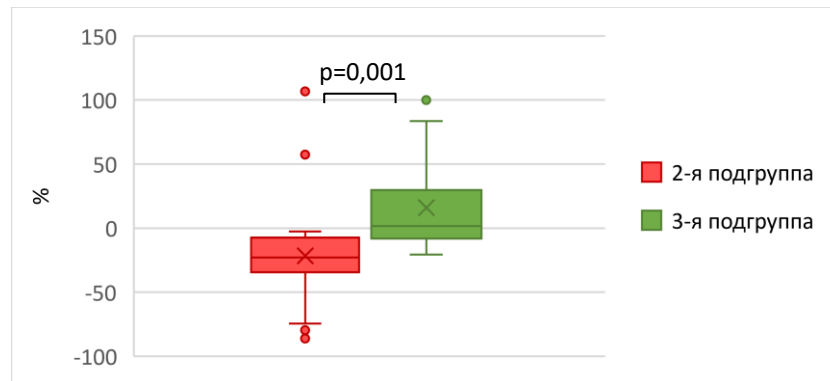


Рисунок 40 – Медиана разности уровня ФДНКС (%) до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Кроме того, было установлено, что НИЛТ в красном спектре была эффективнее плацебо-лазеротерапии в отношении снижения степени повышенной ФДНКС. Среднее значение разности повышенной ФДНКС, выраженное в процентах от исходных значений, до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: -39,7 (25,2) % и -1,7 (9,8) % ($p=0,004$), -50,9 (29,4) % и 1,2 (10,8) % ($p=0,001$), -55,2 (24,9) % и -0,2 (7,8) % ($p<0,001$), соответственно (рисунок 41).

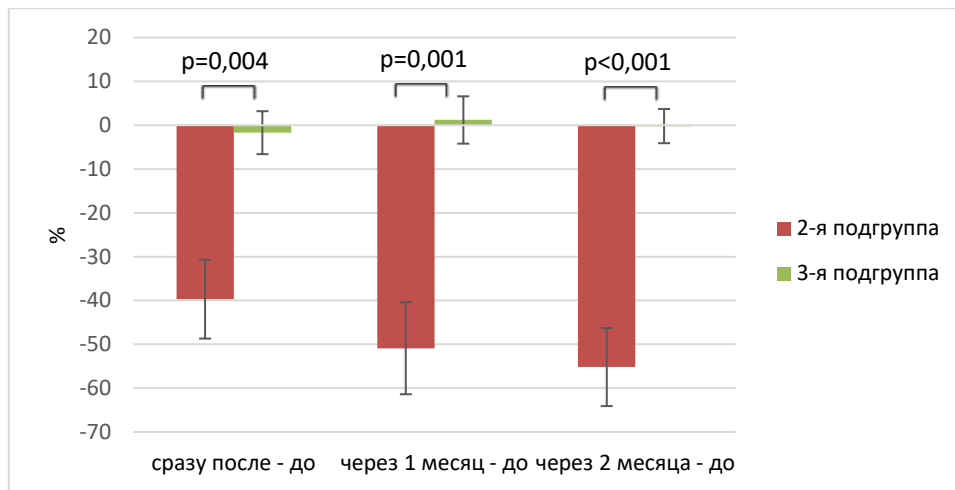


Рисунок 41 – Среднее значение разности повышенной ФДНКС (%) до и после НИЛТ в ИК спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Сравнительная оценка влияния НИЛТ в красном спектре и плацебо-лазеротерапии на гормональный статус мужчин до и сразу после окончания лечения показала значимые различия между 2-й и 3-й подгруппами пациентов в отношении динамики концентрации общего и свободного тестостерона в плазме крови.

Среднее значение разности концентрации общего тестостерона до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в красном спектре было достоверно выше, чем после плацебо-лазеротерапии: 9,5 (10,7) % и -2,4 (9,2) % ($p<0,001$); 21,2 (16,5) % и -4,1 (5,2 %) ($p<0,001$); 10,3 (13,9) % и -6,2 (5,0) % ($p<0,001$), соответственно (рисунок 42).

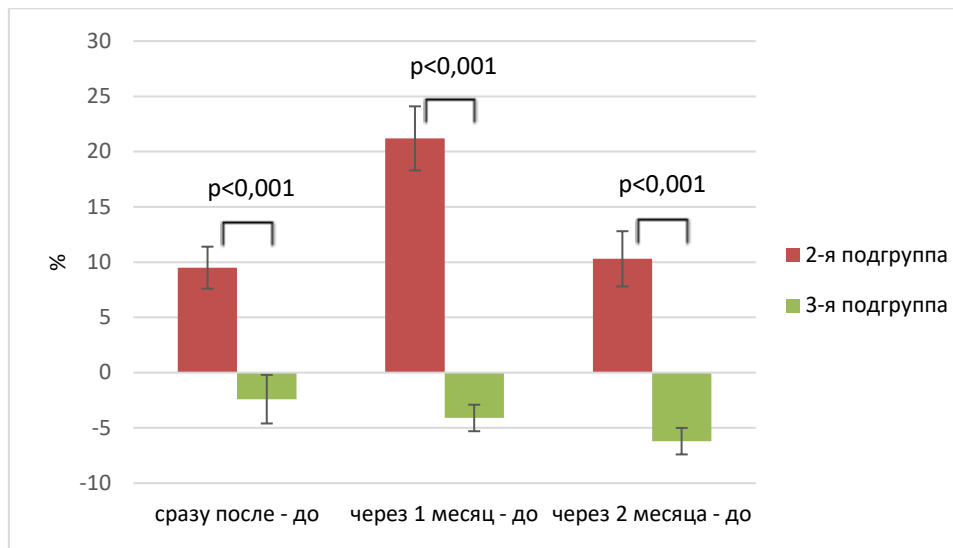


Рисунок 42 – Среднее значение разности концентрации (%) общего тестостерона в плазме крови у мужчин до и после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Медиана разности концентрации свободного тестостерона в плазме крови у мужчин до и сразу после, до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре была достоверно выше, чем после плацебо-лазеротерапии: 2,0 (0,4; 3,6) % и 0,1 (-1,9; 2,7) % ($p=0,043$); 7,6 (4,4; 18,9) % и 1,8 (-6,8; 8,2) % ($p=0,002$), соответственно (рисунки 43, 44).

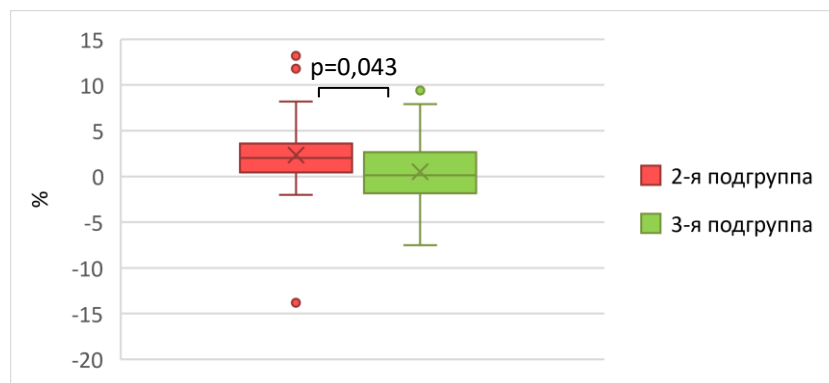


Рисунок 43 – Медиана разности концентрации свободного тестостерона (%) в плазме крови у мужчин до и сразу после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

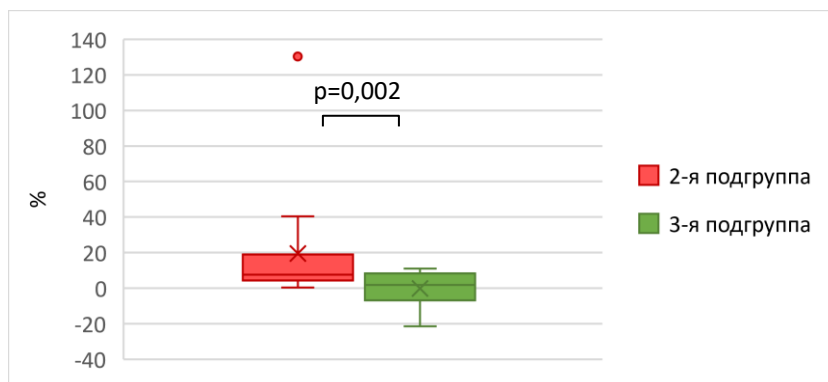


Рисунок 44 – Медиана разности концентрации свободного тестостерона (%) в плазме крови у мужчин до и через один месяц после НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа)

Следовательно, НИЛТ в ИК спектре способствует повышению общего и свободного тестостерона в плазме крови по сравнению с подгруппой плацебо-лазеротерапии. Данный эффект сохранялся в течение 2-х месяцев после лечения.

Кроме того, было установлено, что в супружеских парах за период двухмесячного наблюдения беременности наступали чаще во 2-й подгруппе, чем в 3-й ($p=0,039$, точный критерий Фишера), что доказывает эффективность НИЛТ в красном спектре в отношении повышения вероятности зачатия.

3.1.4.3 Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах

Нами была поставлена задача дать ответ на вопрос, какой спектр НИЛИ – красный или ИК – более эффективен и, следовательно, более предпочтителен для лечения больных секреторным бесплодием. С этой целью была проведена сравнительная оценка результатов НИЛТ в ИК (1-я подгруппа больных) и красном (2-я подгруппа) спектрах, которая показала, что эффективность НИЛТ в ИК спектре оказалась выше, чем в красном в отношении увеличения концентрации сперматозоидов через один месяц ($p=0,021$) и концентрации свободного тестостерона в плазме крови у мужчин через один месяц после лечения ($p=0,003$). При этом, НИЛТ в красном спектре оказалась эффективнее,

чем в ИК в отношении увеличения объема эякулята через месяц после лечения ($p=0,023$). Значимых различий других параметров спермограммы и концентраций определяемых гормонов в плазме крови у больных в 1-й и 2-й подгруппах не наблюдали.

Среднее значение разности концентрации сперматозоидов, выраженное в процентах от исходных значений, до и через месяц после НИЛТ в ИК спектре составило 61,3 (103,8) %, что было достоверно выше, чем в красном спектре – 15,1 (37,4) % ($p=0,021$) (рисунок 45).

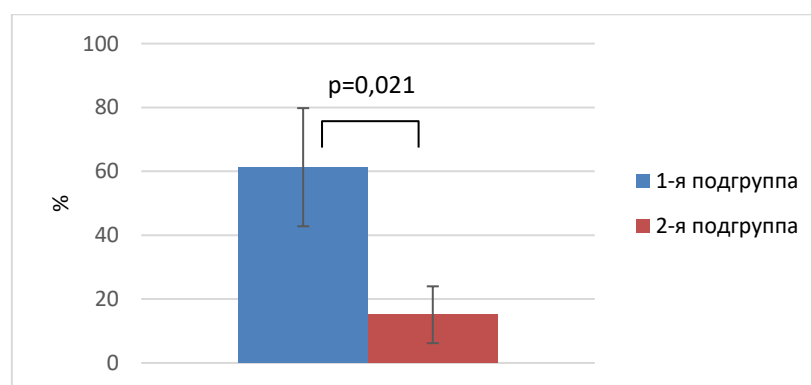


Рисунок 45– Среднее значение разности концентрации сперматозоидов (%) до и через один месяц после НИЛТ в ИК (1-я подгруппа больных) и красном (2-я подгруппа) спектрах

Медиана разности концентрации свободного тестостерона, выраженная в процентах от исходных значений, до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре была достоверно выше, чем в красном: 21,8 (6,8; 42,4) % и 7,6 (4,4; 18,9) % ($p=0,033$), соответственно (рисунок 46).

Среднее значение разности объема эякулята до и через месяц после НИЛТ в красном спектре составило 0,41 (0,46) мл, что было достоверно выше, чем в ИК, где эта разность была отрицательной: -0,02 (0,94) мл ($p=0,023$) (рисунок 47).

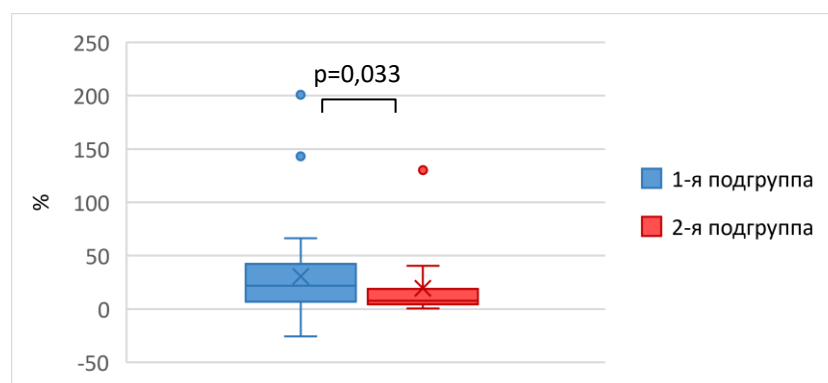


Рисунок 46 – Медиана разности концентрации свободного тестостерона (%) до и через один месяц после НИЛТ в ИК (1-я подгруппа больных) и красном (2-я подгруппа) спектрах

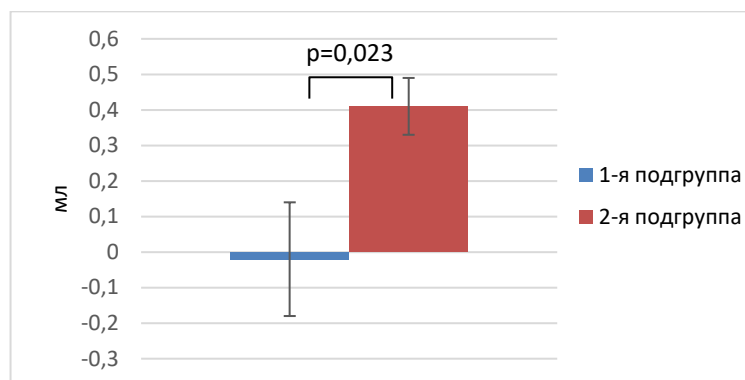


Рисунок 47 – Среднее значение разности объема эякулята (мл) до и через месяц после НИЛТ в ИК (1-я подгруппа больных) и красном (2-я подгруппа) спектрах

Кроме того, в результате проведенного нами сравнительного межгруппового статистического анализа оказалось, что эффективность НИЛТ в ИК и красном спектрах при секреторном бесплодии в отношении частоты наступления беременности в супружеских парах за период наблюдения в течение двух месяцев, сопоставима, поскольку достоверных различий найдено не было ($p > 0,05$, точный критерий Фишера).

3.2 Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии при аутоиммунном бесплодии у мужчин

3.2.1 Результаты низкоинтенсивной лазерной терапии больных аутоиммунным бесплодием в инфракрасном спектре

В результате проведенного анализа было выявлено, что у больных с аутоиммунным бесплодием (4-я подгруппа) сразу после окончания курса НИЛТ в ИК спектре достоверно повышалась прогрессивная подвижность сперматозоидов ($p=0,032$), снижался уровень MAR-теста ($p<0,001$). При этом, другие параметры эякулята и ФДНКС значимо не изменялись ($p>0,05$) (таблица 20).

Кроме того, сразу после окончания курса лечения мы наблюдали достоверное повышение концентрации общего тестостерона ($p<0,001$) и некоторое снижение уровня ЛГ ($p=0,038$) в плазме крови (таблица 21).

Таблица 20 – Динамика параметров эякулята, ФДНКС и показателя MAR-теста у пациентов 4-й подгруппы до и сразу после НИЛТ в ИК спектре

Параметр	До лечения (n=31)	Сразу после курса НИЛТ (n=31)	P-value
Объем эякулята, мл	3,2 (1,3) [1,1; 7,0]	3,1 (1,2) [1,5; 6,9]	0,26
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	61,4 (50,0) [9,0; 135,0]	60,3 (45,3) [10,0; 153,0]	0,81
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	33,2 (14,4) [14,9; 66,0]	35,9 (10,7) [18,2; 68,0]	0,032
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	3,7 (1,9) [1,0; 10,0]	4,0 (1,7) [1,0; 10,0]	0,24
Жизнеспособность сперматозоидов, %	63,1 (12,9) [39,0; 92,0]	64,0 (10,4) [49,0; 84,0]	0,63
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	0,39
ФДНКС, %	12,8 (7,7) [3,0; 36,1]	10,7 (5,4) [3,2; 26,4]	0,08
MAR-тест, %	52,9 (28,1) [11,0; 100,0]	41,7 (33,0) [0,0; 100,0]	<0,001

Таблица 21 – Динамика концентрации гормонов в плазме крови у пациентов 4-й подгруппы до и сразу после курса НИЛТ в ИК спектре

Название гормона	До лечения (n=31)	Сразу после курса НИЛТ (n=31)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,3 (2,5) [1,4; 11,5]	4,4 (2,6) [1,6; 14,1]	0,57
ЛГ, МЕ/л	3,8 (1,9) [0,9; 9,3]	3,5 (1,6) [1,2; 8,9]	0,038
Тестостерон общий, нмоль/л	18,1 (6,2) [7,2; 29,6]	21,3 (4,5) [11,9; 28,1]	<0,001
Тестостерон свободный, пмоль/л	31,2 (16,6) [6,6; 64,3]	35,6 (23,3) [9,0; 97,3]	0,09
ГСПГ, нмоль/л	35,6 (13,3) [12,0; 66,5]	34,8 (11,6) [18,0; 62,3]	0,45
Эстрадиол, пмоль,л	123,3 (51,4) [51,0; 218,0]	122,7 (42,7) [68,7; 198,1]	0,85
Пролактин, мМЕ/л	199,0 (54,3) [79,8; 273,7]	194,3 (52,9) [92,5; 265,0]	0,42

Оказалось также, что через один месяц после лечения у пациентов возникало: 1) достоверное повышение числа прогрессивно-подвижных ($p=0,006$) и морфологически нормальных ($p=0,043$) форм сперматозоидов, а также их концентрации ($p=0,018$) и жизнеспособности ($p=0,047$); 2) достоверное снижение уровня ФДНКС ($p=0,005$) и показателя MAR-теста ($p<0,001$) (таблица 22).

Было также обнаружено, что через один месяц после окончания курса НИЛТ достоверно повышалась концентрация в плазме крови не только общего ($p<0,001$), но и свободного тестостерона ($p=0,001$) (таблица 23).

Таблица 22 – Динамика параметров эякулята, ФДНКС и показателя MAR-теста у пациентов 4-й подгруппы до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре

Параметр	До лечения (n=31)	Через 1 месяц после курса НИЛТ (n=31)	P-value
Объем эякулята, мл	3,2 (1,3) [1,1; 7,0]	3,3 (1,1) [1,4; 7,1]	0,61
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	61,4 (50,0) [9,0; 135,0]	71,1 (63,0) [9,0; 188,0]	0,018
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	33,2 (14,4) [14,9; 66,0]	37,9 (9,6) [24,0; 59,1]	0,006
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	3,7 (1,9) [1,0; 10,0]	4,2 (1,9) [1,0; 8,0]	0,043
Жизнеспособность сперматозоидов, %	63,1 (12,9) [39,0; 92,0]	67,2 (11,3) [52,0; 87,0]	0,047
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)	0,64
ФДНКС, %	12,8 (7,7) [3,0; 36,1]	9,7 (4,0) [3,5; 18,3]	0,005
MAR-тест, %	52,9 (28,1) [11,0; 100]	36,9 (32,8) [1,0; 100,0]	<0,001

Таблица 23 – Динамика концентрации гормонов в плазме крови у пациентов 4-й подгруппы до через один месяц после НИЛТ в ИК спектре

Название гормона	До лечения (n=30)	Через 1 месяц после курса НИЛТ (n=30)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,3 (2,5) [1,4; 11,5]	4,4 (2,4) [1,8; 12,2]	0,93
ЛГ, МЕ/л	3,8 (1,9) [0,9; 9,3]	3,5 (1,2) [1,8; 7,3]	0,22
Тестостерон общий, нмоль/л	18,1 (6,2) [7,2; 29,6]	21,7 (5,2) [9,5; 29,7]	<0,001
Тестостерон свободный, пмоль/л	31,2 (16,6) [6,6; 64,3]	36,6 (19,1) [14,2; 84,1]	0,001
ГСПГ, нмоль/л	35,6 (13,3) [12,0; 66,5]	36,5 (12,2) [19,9; 65,3]	0,30
Эстрадиол, пмоль,л	123,3 (51,4) [51,0; 218,0]	122,4 (40,9) [69,0; 202,0]	0,89
Пролактин, мМЕ/л	199,0 (54,3) [79,8; 273,7]	195,9 (56,4) [82,3; 275,1]	0,63

Кроме того, через два месяца после НИЛТ у пациентов 4-й подгруппы: 1) достоверно повышалась концентрация сперматозоидов ($p=0,020$), их прогрессивная подвижность ($p=0,001$), число морфологически нормальных форм ($p=0,030$), жизнеспособность сперматозоидов ($p=0,008$); 2) достоверно снижалось число лейкоцитов в эякуляте ($p=0,001$), уровень ФДНКС ($p<0,001$) и показатель MAR-теста ($p<0,001$) в сравнении с исходными показателями до лечения (таблица 24).

Таблица 24 – Динамика параметров эякулята, ФДНКС и показателя MAR-теста у пациентов 4-й подгруппы до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре

Параметр	До лечения (n=31)	Через 2 месяца после курса НИЛТ (n=31)	P-value
Объем эякулята, мл	3,2 (1,3) [1,1; 7,0]	3,2 (1,0) [1,2; 6,5]	0,93
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	61,4 (50,0) [9,0; 135,0]	69,8 (54,4) [11,0; 219,0]	0,020
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	33,2 (14,4) [14,9; 66,0]	38,2 (9,6) [24,6; 68,1]	0,001
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	3,7 (1,9) [1,0; 10,0]	4,1 (1,6) [2,0; 9,0]	0,030
Жизнеспособность сперматозоидов, %	63,1 (12,9) [39,0; 92,0]	66,1 (10,6) [51,0; 89,0]	0,008
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)	0,001
ФДНКС, %	12,8 (7,7) [3,0; 36,1]	8,3 (3,6) [3,1; 14,9]	<0,001
MAR-тест, %	56,0 (22,0; 62,0)	15,0 (7,0; 58,0)	<0,001

Также было определено, что через два месяца после окончания лечения концентрация общей и свободной фракций тестостерона в плазме крови оставались достоверно выше, чем перед началом курса НИЛТ ($p<0,001$ и $p=0,004$, соответственно) (таблица 25).

Таблица 25 – Динамика концентрации гормонов в плазме крови у пациентов 4-й подгруппы до и через два месяца после НИЛТ ИК спектре

Название гормона	До лечения (n=30)	Через 2 месяца после курса НИЛТ (n=30)	P-value
ФСГ, МЕ/л	4,3 (2,5) [1,4; 11,5]	4,2 (2,1) [1,9; 8,6]	0,56
ЛГ, МЕ/л	3,8 (1,9) [0,9; 9,3]	3,4 (1,2) [1,9; 7,0]	0,12
Тестостерон общий, нмоль/л	18,1 (6,2) [7,2; 29,6]	19,6 (5,7) [7,9; 27,1]	<0,001
Тестостерон свободный, пмоль/л	31,2 (16,6) [6,6; 64,3]	33,6 (16,1) [12,5; 62,0]	0,004
ГСПГ, нмоль/л	35,6 (13,3) [12,0; 66,5]	36,6 (11,2) [19,3; 58,1]	0,20
Эстрадиол, пмоль/л	123,3 (51,4) [51,0; 218,0]	120,3 (40,5) [65,0; 185,0]	0,71
Пролактин, мМЕ/л	199,0 (54,3) [79,8; 273,7]	202,0 (53,8) [86,8; 275,6]	0,87

Важно отметить, что у 21 из 31 (68 %) больных 4-й подгруппы показатель MAR-теста до лечения находился в диапазоне от 51 до 100 %, и в среднем составлял 68,6 (18,5) %. Сразу после курса НИЛТ у этих пациентов данный показатель снизился в среднем до 56,8 (26,9) % ($p < 0,001$), через один месяц после НИЛТ – до 50,7 (31,5) % ($p < 0,001$), а через два месяца после лечения – до 44,0 (35,8) % ($p < 0,001$). При этом, достоверное снижение показателя MAR-теста после НИЛТ в ИК спектре мы наблюдали только у пациентов с исходным значением данного показателя не выше 60 %.

Кроме того, у 11 из 31 (35 %) пациентов 4-й подгруппы с исходно повышенным уровнем ФДНКС до начала лечения, который в среднем составлял 20,9 (6,5) %, сразу после курса НИЛТ было отмечено снижение ФДНКС в среднем до 15,0 (5,5) % ($p = 0,039$), через один месяц после лечения – до 13,5 (2,9) % ($p = 0,008$), а через два месяца – до 10,9 (3,7) % ($p = 0,002$).

Немаловажно отметить, что результатом проведенного курса НИЛТ в ИК спектре мужчин, страдающих аутоиммунным бесплодием, явилось наступление

беременности у 8 из 31 (26 %) супружеских пар в естественном репродуктивном цикле в течение 2-х месячного периода наблюдения.

3.2.2 Результаты плацебо-лазеротерапии больных аутоиммунным бесплодием

До и сразу после курса плацебо-лазеротерапии мужчин, страдающих аутоиммунной формой бесплодия (5-я подгруппа) достоверных изменений параметров эякулята и показателя MAR-теста не наблюдали ($p > 0,05$). Однако через один месяц после плацебо-лазеротерапии было отмечено некоторое ухудшение показателей эякулята, проявлявшееся снижением числа морфологически нормальных форм сперматозоидов ($p = 0,007$) и их жизнеспособности ($p = 0,013$), а также увеличением уровня ФДНКС ($p = 0,007$); а через два месяца было отмечено снижение концентрации сперматозоидов ($p = 0,035$), жизнеспособности ($p = 0,009$) и повышение показателя MAR-теста ($p = 0,001$) (таблица 26).

У 12 из 16 (75 %) пациентов 5-й подгруппы, которым проводили сеансы плацебо-лазеротерапии, показатель MAR-теста до лечения находился в диапазоне от 51 до 100% и в среднем составлял 67,4 (20,2) %. У этих больных сразу после курса процедур данный показатель в среднем составил 70,8 (18,9) % ($p = 0,122$), а через один и через два месяца – 71,2 (19,4) % ($p = 0,072$) и 72,4 (18,4) % ($p = 0,003$), соответственно.

Таким образом, в течение 2-х месячного периода наблюдения после окончания плацебо-лазеротерапии у больных наблюдали некоторое ухудшение качества эякулята, снижение его фертильного потенциала.

Оказалось также, что у 6 из 16 (37,5 %) пациентов 5-й подгруппы с исходно повышенным уровнем ФДНКС, в среднем до 23,7 (3,5) %, сразу после, через один и через два месяца после курса плацебо-лазеротерапии данный показатель значимо не менялся и составлял 24,5 (3,8) %, 26,1 (3,1) % и 26,0 (3,1) %, соответственно ($p = 0,37$, $p = 0,14$ и $p = 0,14$, соответственно).

Таблица 26 – Динамика параметров эякулята, ФДНКС и величины MAR-теста у пациентов 5-й подгруппы до и после курса плацебо-лазеротерапии

Параметр	До ПЛТ (n=16)	Сразу после курса ПЛТ (n=16)	Через 1 месяц после курса ПЛТ (n=16)	Через 2 месяца после курса ПЛТ (n=16)	P-value
Объем эякулята, мл	3,1 (1,0) [1,6; 5,8]	3,2 (0,9) [1,4; 5,7]	3,1 (0,9) [1,8; 5,6]	2,9 (0,8) [1,8; 5,2]	0,75*; 0,93**; 0,26***
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	56,7 (44,3) [10,0; 112,0]	53,7 (43,1) [9,0; 99,0]	54,0 (44,7) [11,0; 110,0]	53,5 (42,4) [11,0; 107,0]	0,057*; 0,11**; 0,035***
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	32,0 (10,5) [18,3; 67,1]	30,8 (8,7) [19,8; 61,8]	31,0 (9,2) [20,2; 68,1]	31,1 (8,0) [21,1; 64,3]	0,09*; 0,07**; 0,24***
Число морфологически нормальных форм сперматозоидов, %	3,5 (1,6) [1,0; 9,0]	3,4 (1,4) [1,0; 8,0]	2,8 (1,2) [1,0; 6,0]	3,0 (1,7) [1,0; 8,0]	0,08*; 0,007** ; 0,50***
Жизнеспособность сперматозоидов, %	58,0 (13,1) [38,0; 83,0]	55,4 (10,8) [43,0; 76,0]	54,4 (10,9) [35,0; 74,0]	54,5 (12,0) [34,0; 78,0]	0,18*; 0,013** ; 0,009***
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)	0,75*; 0,41**; 0,75***
ФДНКС, %	13,3 (8,9) [2,7; 29,2]	13,6 (9,5) [3,2; 28,7]	14,6 (9,8) [3,1; 32,1]	14,4 (10,0) [3,1; 30,8]	0,48*; 0,007** ; 0,09***
MAR-тест, %	53,7 (29,9) [12,0; 100,0]	55,1 (30,8) [11,0; 100,0]	56,9 (30,5) [12,0; 100,0]	58,6 (29,3) [14,0; 100,0]	0,16*; 0,057**; 0,001***
Примечание — ПЛТ – плацебо-лазеротерапия; * – различие между значениями показателей до и сразу после лечения; ** – различие между значениями показателей до и через 1 месяц после лечения; * – различие между значениями показателей до и через 2 месяца после лечения.					

При оценке гормонального статуса пациентов после окончания сеансов плацебо-лазеротерапии мы наблюдали некоторое снижение концентрации пролактина в плазме крови через месяц после процедур ($p=0,030$), содержание других определяемых нами гормонов достоверно не изменялось ($p>0,05$) (таблица 27).

Таблица 27 – Динамика концентрации гормонов в плазме крови у пациентов 5-й подгруппы до и после курса плацебо-лазеротерапии

Название гормона	До ПЛТ (n=16)	Сразу после курса ПЛТ (n=16)	Через 1 месяц после курса ПЛТ (n=16)	Через 2 месяца после курса ПЛТ (n=16)	P-value
ФСГ, МЕ/л	3,6 (1,7) [1,7; 8,7]	3,6 (1,6) [1,6; 8,5]	3,5 (1,5) [1,9; 7,9]	3,5 (1,5) [1,5; 7,6]	0,39*; 0,27**; 0,38***
ЛГ, МЕ/л	3,7 (1,5) [1,1; 7,3]	3,6 (1,5) [1,3; 7,2]	3,6 (1,5) [1,2; 7,5]	3,6 (1,4) [1,1; 6,9]	0,32*; 0,13**; 0,09***
Тестостерон общий, нмоль/л	18,6 (4,2) [12,2; 26,3]	18,6 (3,6) [13,6; 24,2]	18,2 (3,9) [11,8; 24,5]	18,3 (4,1) [10,9; 24,5]	0,95*; 0,11**; 0,33***
Тестостерон свободный, пмоль/л	31,8 (14,7) [16,2; 67,3]	31,8 (13,4) [14,9; 62,0]	31,3 (11,8) [16,1; 55,6]	32,6 (13,3) [14,8; 59,6]	0,96*; 0,69**; 0,55***
ГСПГ, нмоль/л	33,4 (12,7) [17,3; 62,3]	33,6 (13,5) [16,1; 67,5]	33,0 (12,5) [18,7; 64,3]	34,4 (13,2) [17,5; 66,7]	0,73*; 0,57**; 0,06***
Эстрадиол, пмоль/л	119,9 (46,5) [76,3; 215,0]	118,1 (46,9) [72,4; 223,4]	118,7 (45,4) [74,3; 215,8]	118,6 (48,6) [75,9; 230,7]	0,44*; 0,71**; 0,49***
Пролактин, мМЕ/л	196,0 (47,4) [95,8; 269,1]	192,1 (49,2) [97,3; 272,5]	187,4 (43,9) [92,8; 274,2]	189,9 (47,4) [97,6; 280,2]	0,08*; 0,030* ; 0,09***
Примечание — ПЛТ – плацебо-лазеротерапия; * – различие между значениями показателей до и сразу после лечения; ** – различие между значениями показателей до и через 1 месяц после лечения; * – различие между значениями показателей до и через 2 месяца после лечения.					

В процессе выполнения курса плацебо-лазеротерапии и через 2 месяца после него у пациентов 5-й подгруппы беременность в супружеских парах не наступила.

3.2.3 Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном спектре и плацебо-лазеротерапии при аутоиммунном бесплодии у мужчин

При сравнительной оценке влияния НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа) на параметры эякулята было установлено, что НИЛТ оказалась эффективнее в отношении увеличения прогрессивной подвижности сперматозоидов сразу после, через один и через два месяца после окончания лечения ($p=0,008$, $p=0,001$ и $p<0,001$, соответственно); числа морфологически нормальных форм через один и через два месяца после курса процедур ($p=0,002$ и $p=0,031$, соответственно); повышения концентрации и жизнеспособности сперматозоидов через один ($p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно) и через два месяца после окончания лечения ($p=0,007$ и $p<0,001$, соответственно). Было установлено, что НИЛТ в ИК спектре была эффективнее плацебо-лазеротерапии в отношении снижения уровня MAR-теста сразу после ($p<0,001$), через один ($p<0,001$) и через два месяца после лечения ($p<0,001$). Кроме того, НИЛТ в ИК спектре была эффективнее плацебо-лазеротерапии в отношении снижения уровня ФДНКС через один и через два месяца после лечения ($p=0,003$ и $p<0,001$, соответственно).

Медиана разности прогрессивной подвижности сперматозоидов, выраженная в процентах от исходных значений, до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 8,5 (-1,2; 28,6) % и -3,2 (-8,5; 2,1) % ($p=0,008$); 12,8 (2,3; 36,8) % и -4,2 (-6,8; 3,6) % ($p=0,001$); 14,1 (4,5; 30,5) % и -2,3 (-7,8; 3,8) % ($p<0,001$), соответственно (рисунки 48 – 50).

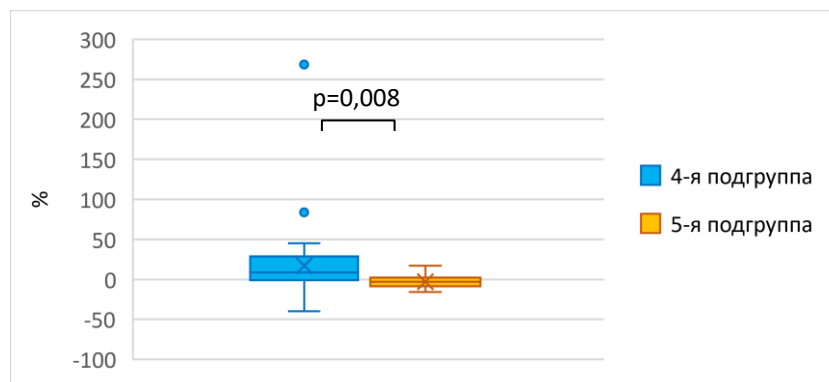


Рисунок 48 – Медиана разности прогрессивной подвижности сперматозоидов (%) до и сразу после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

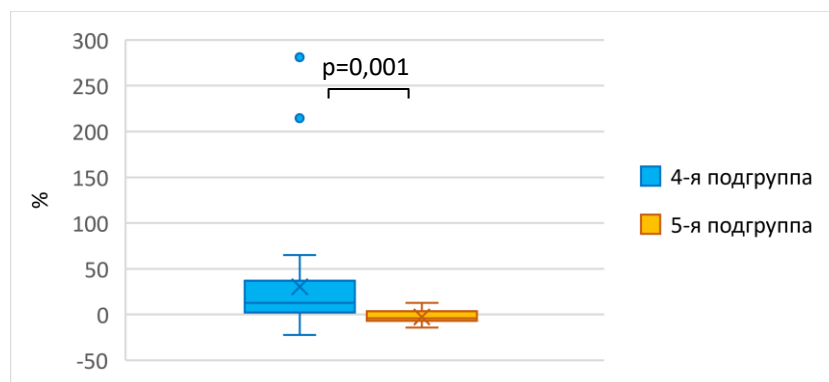


Рисунок 49 – Медиана разности прогрессивной подвижности сперматозоидов (%) до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

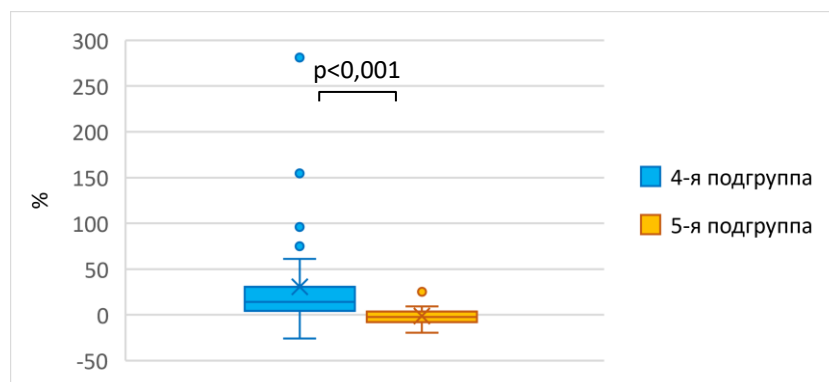


Рисунок 50 – Медиана разности прогрессивной подвижности сперматозоидов (%) до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов, выраженная в процентах от исходных значений, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 0,0 (0,0; 33,0) % и -19,6 (-33,3; 0,0) % ($p=0,002$); 0,0 (0,0; 33,3) % и 0,0 (-31,3; 0,0) ($p=0,031$), соответственно (рисунки 51, 52).

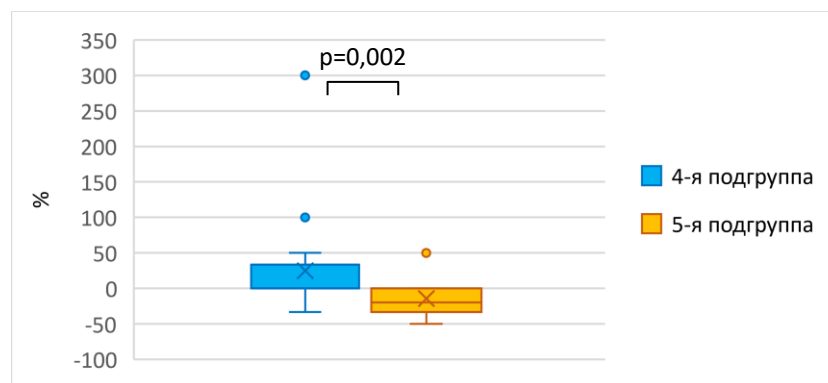


Рисунок 51 – Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов (%) до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

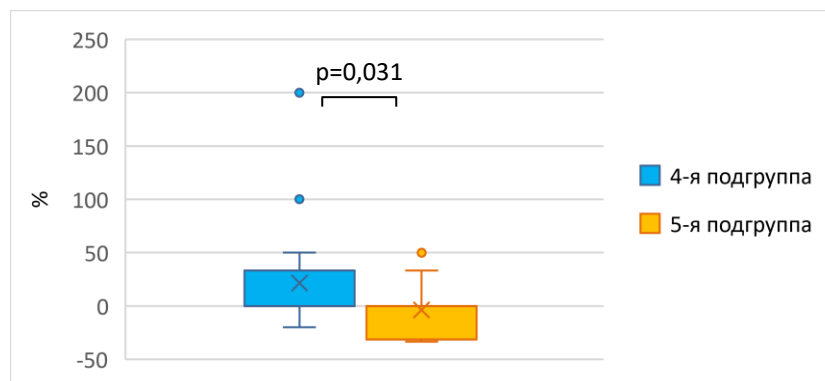


Рисунок 52 – Медиана разности числа морфологически нормальных форм сперматозоидов (%) до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

Среднее значение разности концентрации сперматозоидов, выраженное в процентах от исходных значений, до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре 22,4 (40,9) % было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии -5,7 (16,9) % ($p=0,002$) (рисунок 53).

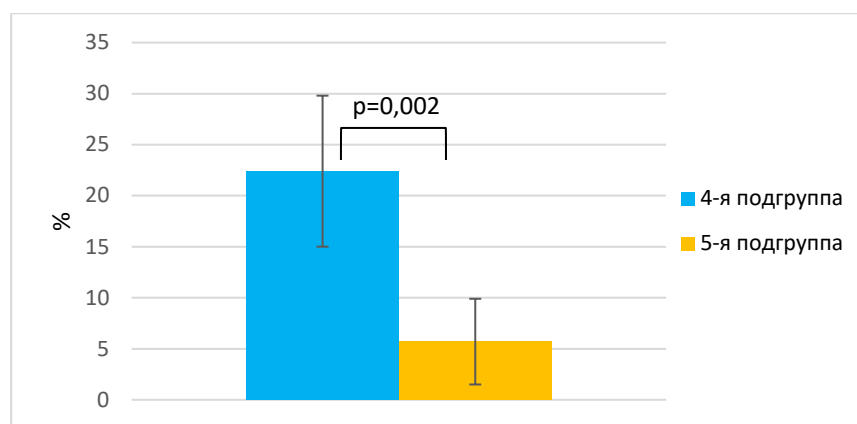


Рисунок 53 – Среднее значение разности концентрации сперматозоидов (%) до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

Медиана разности концентрации сперматозоидов, выраженная в процентах от исходных значений, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре составила 3,6 (-5,2; 28,9) % и была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии, где эта разность была отрицательной: -5,6 (-9,0; 3,5) % ($p=0,007$) (рисунок 54).

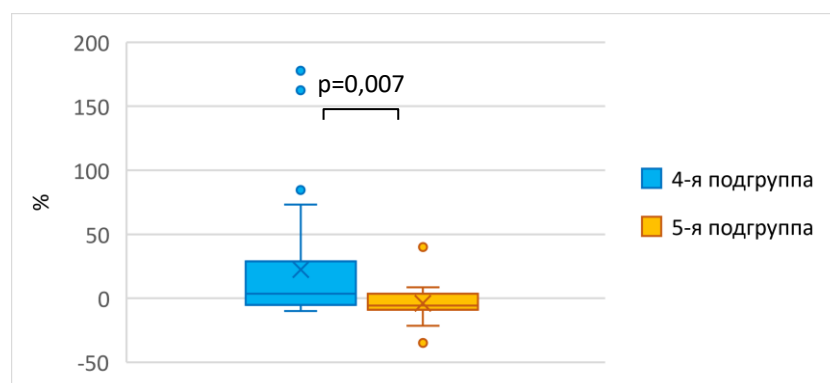


Рисунок 54 – Медиана разности концентрации сперматозоидов (%) до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

Медиана разности жизнеспособности сперматозоидов, выраженная в процентах от исходных значений, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре была достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 3,0 (-2,4; 6,5) % и -6,4 (-9,7; -2,4) % ($p<0,001$); 3,7 (-0,6; 7,4) % и -5,1 (-9,8; 0,4) % ($p<0,001$), соответственно (рисунки 55, 56).

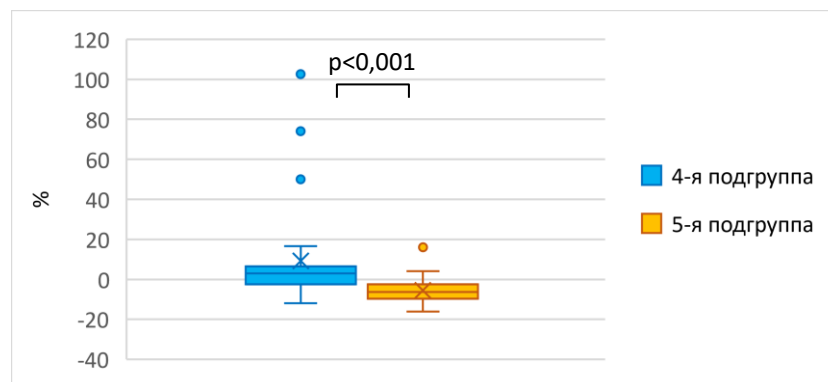


Рисунок 55 – Медиана разности жизнеспособности сперматозоидов (%) до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

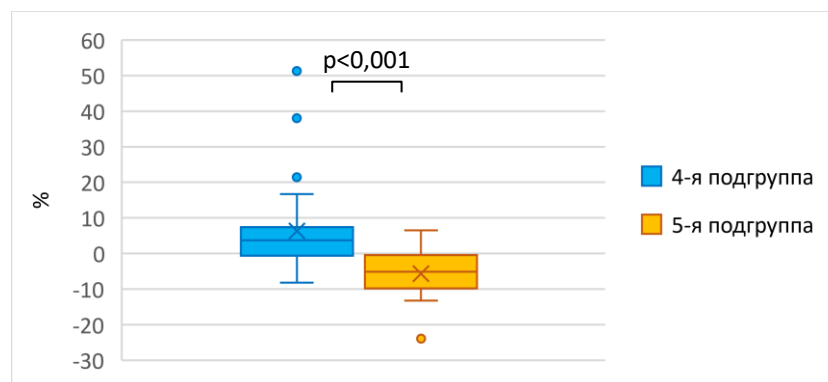


Рисунок 56 – Медиана разности жизнеспособности сперматозоидов (%) до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

Среднее значение показателя ФДНКС, выраженное в процентах от исходных значений, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: -12,1 (29,8) % и 10,2 (17,2) % ($p=0,003$); -23,4 (26,3) % и 6,7 (15,5) % ($p<0,001$), соответственно (рисунок 57).

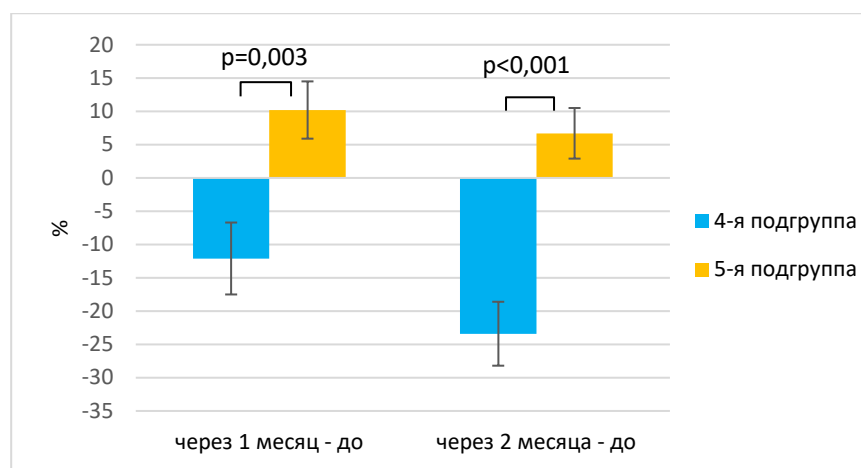


Рисунок 57 – Среднее значение разности показателя ФДНКС (%) до и после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

Среднее значение разности показателя MAR-теста, выраженное в процентах от исходных значений, до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: -29,2 (40,1) % и 4,9 (9,8) % ($p<0,001$); -42,9 (32,3) % и 12,3 (19,0) % ($p<0,001$); -49,8 (33,4) % и 13,2 (18,7) % ($p<0,001$), соответственно (рисунок 58).

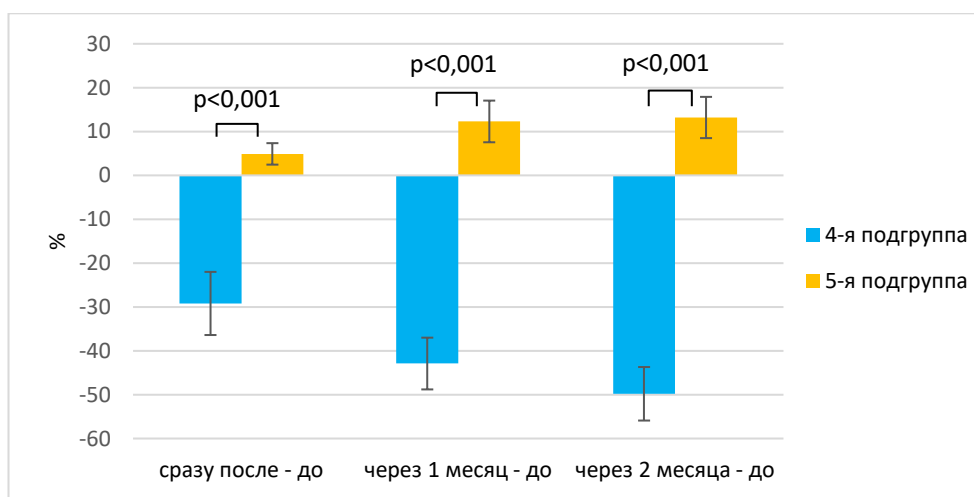


Рисунок 58 – Среднее значение разности показателя MAR-теста (%) до и после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

Кроме того, было установлено, что НИЛТ в ИК спектре была эффективнее плацебо-лазеротерапии в отношении снижения степени повышенной ФДНКС. Среднее значение разности повышенной ФДНКС, выраженное в процентах от исходных значений, до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: -23,6 (29,1) % и 3,3 (8,2) % ($p=0,014$), -30,8 (20,6) % и 10,6 (9,1) % ($p<0,001$), -43,4 (23,7) % и 11,3 (15,7) % ($p<0,001$), соответственно (рисунок 59).

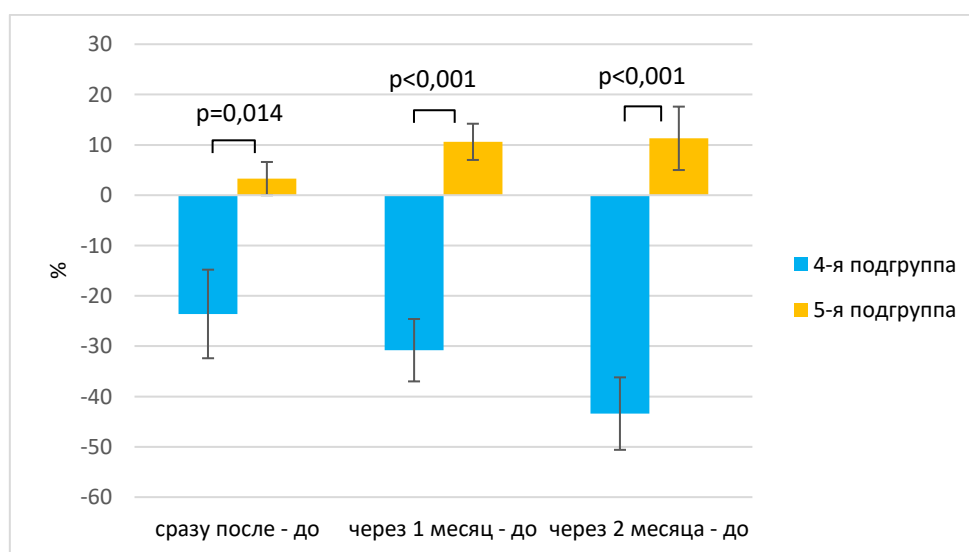


Рисунок 59 – Среднее значение разности повышенной ФДНКС (%) до и после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

Сравнительная оценка влияния НИЛТ в ИК спектре и плацебо-лазеротерапии на гормональный статус мужчин с аутоиммунным бесплодием показала значимые различия между 4-й и 5-й подгруппами пациентов в отношении увеличения концентрации общего и свободного тестостерона в плазме крови.

Среднее значение разности концентрации общего тестостерона до и сразу после, до и через один, до и через два месяца после НИЛТ в ИК спектре было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии: 24,7 (27,0) % и 0,8 (10,6) % ($p<0,001$); 27,9 (25,9) % и -2,3 (5,4) % ($p<0,001$); 13,9 (14,2) % и -1,7 (7,5) % ($p<0,001$), соответственно (рисунок 60).

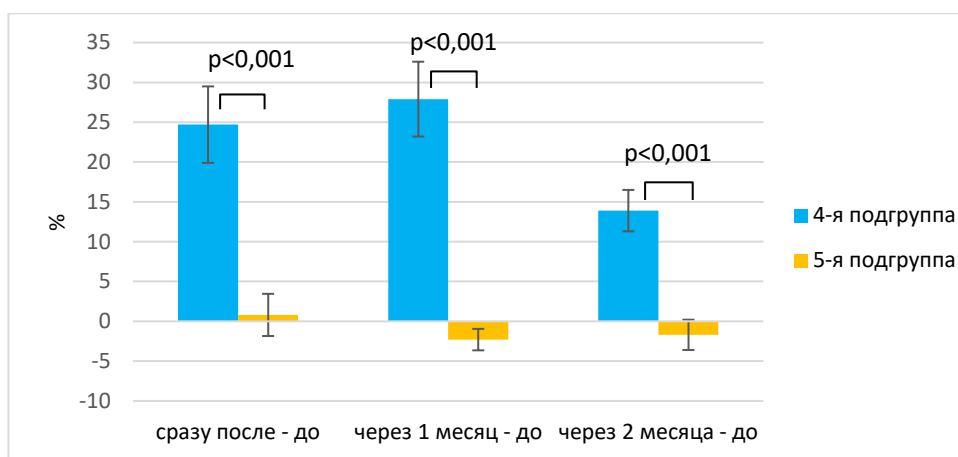


Рисунок 60 – Среднее значение разности концентрации общего тестостерона (%) в плазме крови мужчин до и после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

Среднее значение разности концентрации свободного тестостерона в плазме крови мужчин до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре составило 28,8 (38,7) %, что было достоверно выше, чем при плацебо-лазеротерапии – 2,1 (19,0) % ($p=0,003$) (рисунок 61).

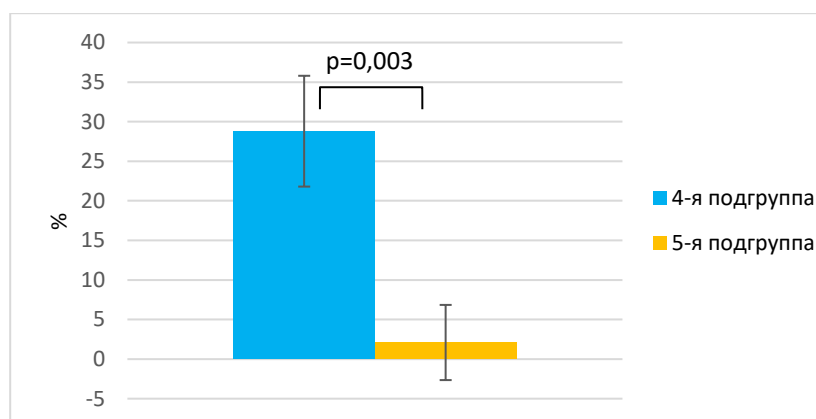


Рисунок 61 – Среднее значение разности концентрации свободного тестостерона (%) в плазме крови мужчин до и через один месяц после НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа)

Кроме того, было установлено, что НИЛТ в ИК-спектре достоверно эффективнее, чем плацебо-лазеротерапия в отношении наступления беременности в супружеских парах ($p=0,038$, точный критерий Фишера).

Таким образом, исходя из полученных данных, описанных в разделах 3.1 и 3.2, посвященных оценке эффективности НИЛТ при секреторном и аутоиммунном мужском бесплодии, можно заключить, что НИЛТ в ИК и красном спектрах при секреторном бесплодии (1-я и 2-я подгруппы больных) достоверно улучшала основные параметры эякулята, способствовала снижению степени повышенной ФДНКС, а также повышению концентрации общего и свободного тестостерона в плазме крови по сравнению с плацебо-лазеротерапией (3-я подгруппа больных). Кроме того, НИЛТ в ИК спектре оказалась эффективнее, чем в красном в отношении возможности повышения концентрации сперматозоидов через месяц после лечения и концентрации свободного тестостерона в плазме крови через один месяц после лечения. НИЛТ в красном спектре оказалась более эффективной, чем в ИК в отношении возможности увеличения объема эякулята через месяц после лечения.

При аутоиммунном мужском бесплодии НИЛТ в ИК спектре: 1) достоверно снижала показатель MAR-теста, но только при его исходном значении не выше 60%; 2) способствовала снижению степени ФДНКС; 3) значительно улучшала основные параметры эякулята по сравнению с плацебо-лазеротерапией.

Важно отметить, что НИЛТ в ИК и красном спектрах при секреторном и аутоиммунном мужском бесплодии не вызывала никаких побочных эффектов и способствовала наступлению беременности в супружеских парах.

В связи с установленной в ходе нашего исследования высокой эффективностью НИЛТ при лечении секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия возникла необходимость в прогнозировании её результатов до начала планируемого лечения, причем индивидуально для каждого больного, чему посвящена глава 4.

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СЕКРЕТОРНОМ И АУТОИММУННОМ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

4.1 Прогнозирование эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторном мужском бесплодии

4.1.1 Прогнозирование результатов низкоинтенсивной лазерной терапии больных секреторным бесплодием в инфракрасном спектре

На основании полученных нами результатов лечения больных с секреторным бесплодием (подгруппа 1), описанных в разделе 3.1, с помощью регрессионного анализа были разработаны математические модели (формулы) для прогнозирования результатов НИЛТ в ИК спектре при олиго- и/или астено- и/или тератозооспермии.

При пошаговом анализе была получена формула (1), базирующаяся на исходном значении концентрации сперматозоидов ($p < 0,001$) и уровне ГСПГ ($p = 0,036$), позволяющая прогнозировать величину концентрации сперматозоидов после НИЛТ в ИК спектре у больных секреторной олигозооспермией. Уравнение линейной регрессии (скорректированный $R^2 = 0,655$; $F = 30,48$; $p < 0,001$) приведено ниже:

$$F = 0,668 \times SpConc0 - 0,589 \times Shbg0 + 39,489, \quad (1)$$

где F – прогнозируемая концентрация сперматозоидов после лечения (млн/мл);
 $SpConc0$ – концентрация сперматозоидов до лечения (млн/мл);
 $Shbg0$ – концентрация ГСПГ в плазме крови до лечения (нмоль/л).

Для пациентов с секреторной астенозооспермией для прогнозирования значения прогрессивной подвижности сперматозоидов после курса НИЛТ в ИК спектре, с помощью пошагового анализа выведена другая формула (2), в которую

необходимо вносить следующие показатели спермограммы и гормонального исследования, определяемые до начала предполагаемого лечения: общая ($p=0,006$) и прогрессивная ($p=0,021$) подвижность сперматозоидов, концентрация общего тестостерона ($p=0,008$) в плазме крови. Уравнение линейной регрессии (скорректированный $R^2=0,652$; $F=20,38$; $p<0,001$) имеет следующий вид:

$$F = 0,345 \times SpMotPr0 + 0,317 \times SpMotTot0 - 0,682 \times TTotal + 21,001, \quad (2)$$

где F – ожидаемое число прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов после НИЛТ в ИК спектре (%);

$SpMotPr0$ – количество прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов до лечения (%);

$SpMotTot0$ – общая подвижность сперматозоидов до лечения (%);

$Ttotal0$ – уровень общего тестостерона в плазме крови до лечения (нмоль/л).

Для больных, у которых диагностирована секреторная тератозооспермия, с целью предсказания ожидаемого количества морфологически нормальных форм сперматозоидов после НИЛТ в ИК спектре, пошаговый анализ позволил создать формулу (3), в которую необходимо подставить величину морфологически нормальных форм сперматозоидов до начала предполагаемого лечения ($p<0,001$). Уравнение линейной регрессии (скорректированный $R^2=0,723$; $F=81,73$; $p<0,001$) приведено ниже:

$$F = 0,781 \times SpNormForm0 + 1,149, \quad (3)$$

где F – прогнозируемое число нормальных форм сперматозоидов после лечения (%);

$SpNormForm0$ – количество нормальных форм сперматозоидов до лечения (%).

Кроме того, с помощью регрессионного анализа была получена математическая модель (4), позволяющая рассчитать предполагаемое изменение уровня ФДНКС после НИЛТ в ИК спектре относительно исходного значения. Для этого в формулу (4) необходимо подставить значение ФДНКС ($p < 0,001$) до лечения, а также величину объема левого яичка ($p = 0,002$), полученную при УЗИ мошонки. Приводим уравнение линейной регрессии (скорректированный $R^2 = 0,738$; $F = 44,58$; $p < 0,001$):

$$F = -0,978 \times SpDNAF0 - 0,817 \times VollT + 17,387, \quad (4)$$

где F – изменение (прирост или убыль) величины фрагментации ДНК сперматозоидов после лечения относительно исходного значения;

$SpDNAF0$ – уровень фрагментации ДНК сперматозоидов до лечения (%);

$VollT$ – объем левого яичка до лечения ($см^3$).

Для расчета конкретного ожидаемого числа сперматозоидов с фрагментированной ДНК после НИЛТ в ИК спектре необходимо полученное значение (F) суммировать с исходным значением ФДНКС до лечения. При подсчете важно учесть, что значение (F) может быть как положительным, так и отрицательным. Клинический пример подсчета ожидаемого значения ФДНКС после НИЛТ по данной формуле приведен на с. 127.

С помощью дискриминантного анализа, на основании результатов лечения больных 1-й подгруппы, нами также были получены математические модели (5) и (6), позволяющие прогнозировать вероятность нормализации прогрессивной подвижности и морфологии сперматозоидов после НИЛТ в ИК спектре при секреторной астено- и/или тератозооспермии.

При астенозооспермии перед началом лечения необходимо определить значение дискриминантной функции, учитывая показатели гормонального статуса пациента: концентрацию общего и свободного тестостерона, ЛГ, пролактина и эстрадиола в плазме крови. Расчет выполняют методом подстановки вышеуказанных значений в формулу (5):

$$D = -0,125 \times testTotal0 + 0,077 \times ftest0 + 0,199 \times lh0 + \\ + 0,010 \times prl0 + 0,003 \times est0 - 4,707, \quad (5)$$

где D – значение дискриминантной функции;

$testTotal0$ – уровень общего тестостерона в плазме крови до лечения (нмоль/л);

$ftest0$ – уровень свободного тестостерона в плазме крови до лечения (пмоль/л);

$lh0$ – уровень лютеинизирующего гормона в плазме крови до лечения (МЕ/л);

$prl0$ – уровень пролактина в плазме крови до лечения (мМЕ/л);

$est0$ – уровень эстрадиола в плазме крови до лечения (пмоль/л).

Если в результате подстановки данных в формулу значение дискриминантной функции (D) будет меньше 0, то НИЛТ в ИК спектре будет эффективна, то есть велика вероятность нормализации прогрессивной подвижности сперматозоидов, если больше или равно 0 – ожидается отсутствие данного эффекта.

Канонический коэффициент корреляции равен 0,74. Специфичность способа составляет 88,9 %, чувствительность – 77,8 %, предсказательная способность наличия эффекта – 87,5 %, предсказательная способность отсутствия эффекта – 80,0 %. На данную математическую модель получен патент на изобретение № 2748895 Российская Федерация, 2021 г. [61], см. приложение на с.175.

Определить вероятность коррекции нарушенной морфологии сперматозоидов после НИЛТ позволяет другая дискриминантная функция, которая учитывает показатели гормонального и спермиологического исследований до лечения. Расчет производят методом подстановки соответствующих величин в формулу (6):

$$D = 0,112 \times fsh0 + 0,051 \times spLey0 + 0,056 \times spMotPr0 + 0,009 \times spConc0 - 2,729, \quad (6)$$

где D – значение дискриминантной функции;

$fsh0$ – уровень фолликулостимулирующего гормона в плазме крови до лечения (МЕ/л);

$spLey0$ – количество лейкоцитов в эякуляте до лечения (млн/мл);

$spMotPr0$ – прогрессивная подвижность сперматозоидов до лечения (%);

$spConc0$ – концентрация сперматозоидов до лечения (млн/мл).

Если в результате подстановки в формулу (6) величин концентрации ФСГ в плазме крови, количества лейкоцитов в эякуляте, прогрессивной подвижности и концентрации сперматозоидов значение дискриминантной функции (D) будет больше 0,053, то ожидаем положительный эффект от НИЛТ в ИК спектре, то есть нормализацию числа морфологически нормальных форм сперматозоидов; если значение (D) будет меньше или равно 0,053 – следует ожидать отсутствие данного эффекта.

Канонический коэффициент корреляции – 0,56. Специфичность способа – 76,9 %, чувствительность – 63,6 %, предсказательная способность наличия эффекта – 71,0 %, предсказательная способность отсутствия эффекта – 71,4 %.

Нами также разработаны математические модели для прогнозирования эффективности НИЛТ в красном спектре при секреторном бесплодии, что описано в разделе 4.1.2.

4.1.2 Прогнозирование результатов низкоинтенсивной лазерной терапии больных секреторным бесплодием в красном спектре

На основании полученных результатов лечения 2-й подгруппы больных с секреторным бесплодием, описанных в разделе 3.1, с помощью регрессионного анализа нами были выведены математические модели (формулы) для

прогнозирования эффективности НИЛТ в красном спектре при олиго- и/или астено- и/или тератозооспермии, а также при повышенном уровне ФДНКС.

Для прогнозирования ожидаемой после курса НИЛТ в красном спектре концентрации сперматозоидов, в результате пошагового анализа, была создана математическая модель (7), учитывающая исходное значение данного показателя ($p < 0,001$) и объем эякулята ($p = 0,025$) до лечения. Уравнение линейной регрессии (скорректированный $R^2 = 0,978$; $F = 553,44$; $p < 0,001$) следующее:

$$F = 0,943 \times SpConc0 + 2,025 \times SpVol0 + 0,9, \quad (7)$$

где F – ожидаемая концентрация сперматозоидов после лечения (млн/мл);

$SpConc0$ – концентрация сперматозоидов до лечения (млн/мл);

$SpVol0$ – объем эякулята до лечения (мл).

Для расчета ожидаемого числа прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов после проведения сеансов НИЛТ в красном спектре, при пошаговом анализе, была получена формула (8), учитывающая исходное количество прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов ($p < 0,001$) и концентрацию пролактина ($p = 0,046$) в плазме крови до лечения. Уравнение линейной регрессии (скорректированный $R^2 = 0,700$; $F = 31,4$; $p < 0,001$) выглядит следующим образом:

$$F = 0,733 \times SpMotPr0 + 0,037 \times Prl0 + 7,235, \quad (8)$$

где F – ожидаемое количество прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов после лечения (%);

$SpMotPr0$ – количество прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов до лечения (%);

$Prl0$ – уровень пролактина в плазме крови до лечения (мМЕ/л).

Для прогнозирования количества морфологически нормальных форм сперматозоидов после НИЛТ в красном спектре, с помощью пошагового анализа,

нами создано уравнение (9) с высоким скорректированным $R^2=0,931$ ($F=118,17$; $p<0,001$). Данная математическая модель построена на основании показателей исходного количества нормальных форм сперматозоидов ($p<0,001$), уровня ФДНКС ($p=0,022$) и общей подвижности сперматозоидов ($p=0,003$), значения которых определяют до лечения и вносят в формулу. Уравнение линейной регрессии таково:

$$F = 0,893 \times SpNormForm0 + 0,034 \times SpDNAF0 - 0,023 \times SpMotTot0 + 1,4, \quad (9)$$

где F – ожидаемое количество нормальных форм сперматозоидов после лечения (%);

$SpNormForm0$ – количество нормальных форм сперматозоидов до лечения;

$SpDNAF0$ – уровень фрагментации ДНК сперматозоидов до лечения;

$SpMotTot0$ – общая подвижность сперматозоидов до лечения.

С помощью пошагового анализа удалось также создать математическую модель (10) для определения изменения (прироста или убыли) величины ФДНКС после НИЛТ в красном спектре относительно исходного значения. Она учитывает уровень ФДНКС ($p<0,001$), концентрацию сперматозоидов ($p=0,005$) и величину показателя MAR-теста ($p=0,029$) до лечения. Уравнение линейной регрессии (скорректированный $R^2=0,878$; $F=65,88$; $p<0,001$) имеет следующий вид:

$$F = -0,814 \times SpDNAF0 + 0,034 \times SpConc0 + 0,391 \times Mar0 + 2,337, \quad (10)$$

где F – ожидаемое изменение (прирост или убыль) величины фрагментации ДНК сперматозоидов после лечения относительно исходного значения;

$SpDNAF0$ – доля сперматозоидов с фрагментацией ДНК до лечения (%);

$SpConc0$ – концентрация сперматозоидов до лечения (млн/мл);

$Mar0$ – величина показателя MAR-теста до лечения (%).

Для расчета конкретного ожидаемого числа сперматозоидов с фрагментированной ДНК после НИЛТ в красном спектре необходимо полученное положительное или отрицательное значение (F) суммировать с исходной величиной ФДНКС до лечения.

С помощью дискриминантного анализа, на основании результатов лечения больных 2-й подгруппы, нами также построена математическая модель (11) для прогнозирования вероятности нормализации морфологии сперматозоидов после НИЛТ в красном спектре у мужчин с секреторной тератозооспермией. Формула содержит три переменных: количество нормальных форм сперматозоидов, уровень ФСГ и концентрация свободного тестостерона в плазме крови у пациента до лечения:

$$D = 0,284 \times fsh0 - 0,046 \times ftest0 + 1,244 \times SpNormForm0 - 1,954, \quad (11)$$

где D – значение дискриминантной функции;

$fsh0$ – концентрация ФСГ в плазме крови до лечения (МЕ/л);

$ftest0$ – концентрация свободного тестостерона в плазме крови до лечения (пмоль/л);

$SpNormForm0$ – количество нормальных форм сперматозоидов до лечения (%).

Пороговое значение $D=0,105$. Если в результате подстановки данных в формулу значение (D) будет больше 0,105, то велика вероятность коррекции тератозооспермии после лечения; если (D) будет меньше или равно 0,105 – ожидается отсутствие данного эффекта.

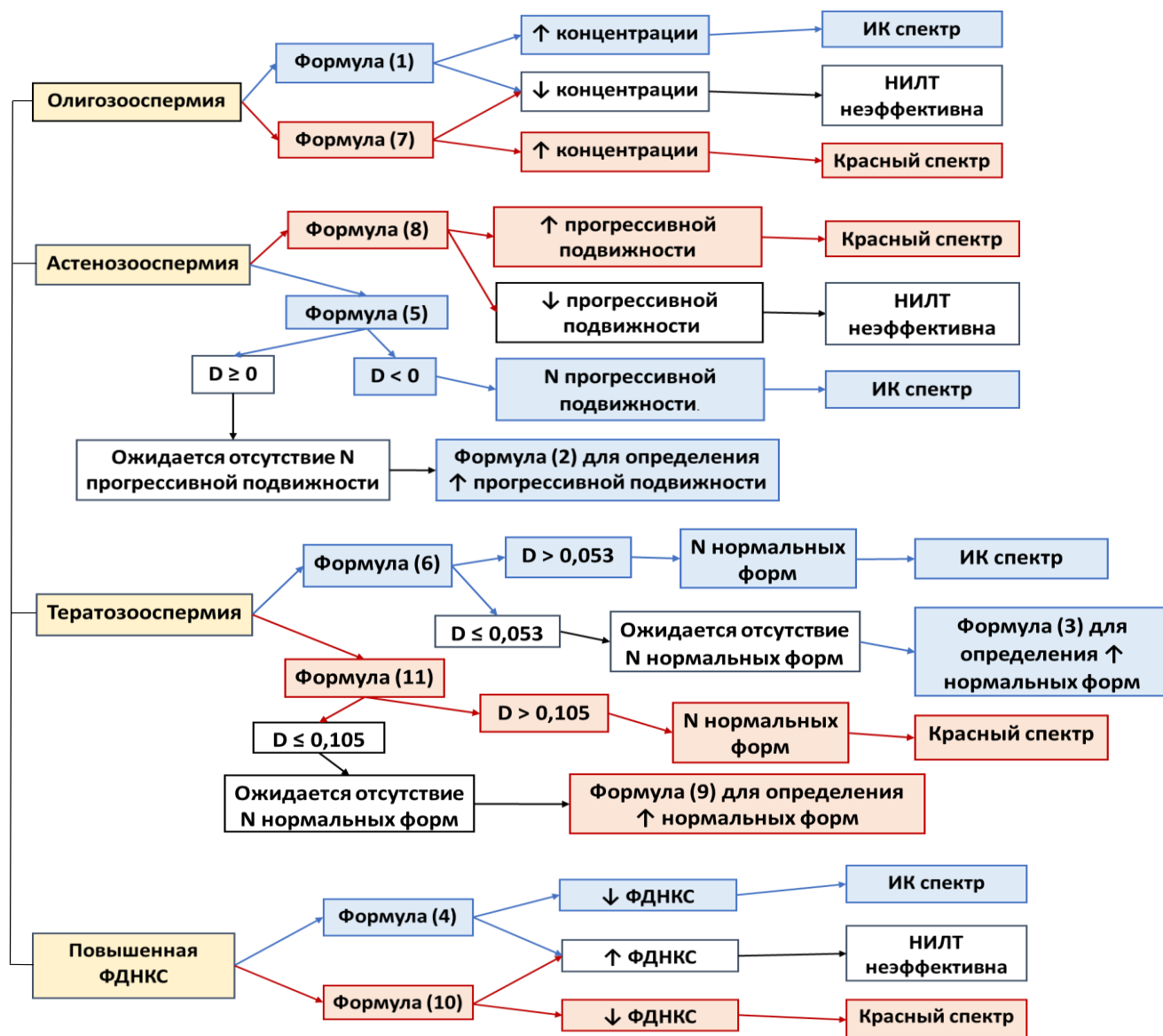
Каноническая корреляция равна 0,739, при этом лямбда Уилкса равна 0,454, статистически значима ($p=0,005$). Все показатели предсказательной и распознавательной способности предложенной нами математической модели высокие: специфичность способа составляет 81,8 %, чувствительность – 75,0 %,

предсказательная способность наличия эффекта – 81,8 %, предсказательная способность отсутствия эффекта – 75,0 %.

4.1.3 Алгоритм отбора пациентов с секреторным бесплодием для низкоинтенсивной лазерной терапии

С учетом результатов, полученных при лечении больных с секреторным бесплодием (1-я и 2-я подгруппы), проведенного сравнительного анализа эффективности НИЛТ в ИК и красном спектрах, а также дискриминантного и регрессионного анализов, мы разработали алгоритм, позволяющий персонифицировано подходить к выбору данного метода лечения с предварительной оценкой его эффективности (рисунок 62).

Пациентам с секреторным бесплодием при олигозооспермии для принятия решения о целесообразности назначения НИЛТ в ИК спектре мы рекомендуем использовать формулу (1), а в красном спектре – формулу (7). При астенозооспермии возможно прогнозировать эффективность НИЛТ в красном спектре с помощью формулы (8), а в ИК спектре – формулы (5). Если после подстановки в формулу (5) требуемых параметров ожидается отсутствие нормализации прогрессивной подвижности сперматозоидов, можно также произвести вычисления по формуле (2) для расчета ожидаемой после лечения величины данного показателя. При секреторной тератозооспермии для прогнозирования эффективности НИЛТ в ИК спектре мы рекомендуем пользоваться формулой (6), и формулой (11) – в красном спектре. Если расчетная вероятность устранения тератозооспермии низка, можно применить формулы (3) и (9) для вычисления конкретной прогнозируемой величины – числа нормальных форм сперматозоидов после НИЛТ в ИК и красном спектрах, соответственно.



Примечание — Формула (1) – с. 111; формулы (2) и (3) – с. 112; формула (4) – с. 113; формула (5) – с. 114; формула (6) – с. 115; формулы (7) и (8) – с. 116; формулы (9) и (10) – с. 117; формула (11) – с. 118; D – значение дискриминантной функции; N – нормализация; ↑ – повышение; ↓ – снижение.

Рисунок 62 – Алгоритм отбора пациентов с секреторным бесплодием для НИЛТ

Мужчинам с повышенной ФДНКС для выбора спектра НИЛТ и предсказания эффективности лечения мы рекомендуем использовать формулы (4) и (10). Перед лечением пациентов с сочетанием олиго- и/или астено- и/или тератозооспермии, а также повышенной ФДНКС необходимо производить расчеты с использованием вышеописанного алгоритма для каждого отдельно

взятого параметра, после чего принимать решение о целесообразности назначения курса НИЛТ и производить выбор спектра лазерного излучения – красного или ИК.

4.2 Прогнозирование эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном спектре при аутоиммунном мужском бесплодии

На основании результатов лечения больных 4-й подгруппы, с помощью регрессионного анализа, нами разработана математическая модель (12), позволяющая прогнозировать изменение показателя MAR-теста в долях относительно исходного значения после НИЛТ в ИК спектре у пациентов с аутоиммунным бесплодием. Формула учитывает значение показателя MAR-теста ($p < 0,001$) до лечения, объем правого ($p = 0,002$) и левого яичек ($p < 0,001$), измеренный с помощью УЗИ, уровень общего тестостерона в плазме крови до лечения ($p < 0,001$) и давность заболевания ($p = 0,006$). Уравнение линейной регрессии ($R^2 = 0,840$; $F = 30,29$; $p < 0,001$) приведено ниже:

$$F = 0,01 \times Mar0 + 0,096 \times VolLT + 0,021 \times Ttotal0 - 0,072 \times VolRT + 0,008 \times DurDis - 1,728, \quad (12)$$

где F – ожидаемое изменение (прирост или убыль) показателя MAR-теста после лечения в долях относительно исходного значения;

$Mar0$ – значение показателя MAR-теста до лечения (%);

$VolLT$ – объем левого яичка до лечения ($см^3$);

$Ttotal0$ – концентрация общего тестостерона в плазме крови до лечения (нмоль/л);

$VolRT$ – объем правого яичка до лечения ($см^3$);

$DurDis$ – давность заболевания (мес).

Для расчета конкретной ожидаемой после НИЛТ в ИК спектре величины MAR-теста необходимо: 1) значение (F) умножить на величину исходного показателя MAR-теста до лечения и 2) полученное в ходе умножения величин

произведение (может быть как положительным, так и отрицательным) необходимо суммировать с исходным показателем MAR-теста.

Если давность заболевания неизвестна, для прогнозирования изменения показателя MAR-теста в долях относительно исходного значения под действием НИЛТ в ИК спектре можно также использовать формулу (13), учитывающую значение показателя MAR-теста ($p < 0,001$) до лечения, объем правого ($p = 0,009$) и левого яичек ($p < 0,001$), измеренный с помощью УЗИ, уровень общего тестостерона в плазме крови ($p = 0,004$). Уравнение линейной регрессии ($R^2 = 0,786$; $F = 26,70$; $p < 0,001$) следующее:

$$F = 0,01 \times Mar0 + 0,086 \times VolLT + 0,016 \times Ttotal0 - 0,066 \times VolRT - 1,369, \quad (13)$$

где F – ожидаемое изменение (прирост или убыль) показателя MAR-теста после лечения в долях относительно исходного значения;

$Mar0$ – значение показателя MAR-теста до лечения (%);

$VolLT$ – объем левого яичка до лечения ($см^3$);

$Ttotal0$ – концентрация общего тестостерона в плазме крови до лечения (нмоль/л);

$VolRT$ – объем правого яичка до лечения ($см^3$).

Для расчета конкретной ожидаемой величины MAR-теста после НИЛТ в ИК спектре необходимо: 1) значение (F) умножить на величину исходного показателя MAR-теста до лечения и 2) полученное в ходе умножения величин произведение (может быть как положительным, так и отрицательным) необходимо суммировать с исходным показателем MAR-теста.

С помощью дискриминантного анализа на основании результатов лечения больных 4-й подгруппы, нами также были получены математические формулы для прогнозирования нормализации показателя MAR-теста после НИЛТ в ИК спектре у мужчин с аутоиммунным бесплодием. Перед запланированным

лечением необходимо выполнить спермограмму и оценить ее параметры, получить результаты гормонального обследования, определить объем яичек с помощью ультразвукового исследования, после чего рассчитать значения дискриминантных функций по формулам (14) и (15), подставив в них необходимые значения.

Формула (14):

$$D = 0,027 \times spMotPr0 + 0,138 \times volLT + 0,880 \times volRT - 0,015 \times spConc0 - 13,716, \quad (14)$$

где D – значение дискриминантной функции;

$spMotPr0$ – прогрессивная подвижность сперматозоидов до лечения (%);

$volLT$ – объем левого яичка до лечения (см³);

$volRT$ – объем правого яичка до лечения (см³);

$spConc0$ – концентрация сперматозоидов до лечения (млн/мл).

Если в результате подстановки показателей прогрессивной подвижности, концентрации сперматозоидов и объема правого и левого яичек в формулу значение дискриминантной функции (D) будет меньше минус 0,774, то ожидается положительный эффект от НИЛТ в ИК спектре, то есть нормализация показателя MAR-теста; если (D) будет больше или равно минус 0,774 – ожидается отсутствие эффекта, когда показатель MAR-теста не снижается до нормативного значения.

Канонический коэффициент корреляции равен 0,928. Лямбда Уилкса 0,140, статистически значима ($p=0,043$). Специфичность способа составляет 88,9 %, чувствительность – 83,6 %, предсказательная способность наличия эффекта – 86,2 %, предсказательная способность отсутствия эффекта – 81,4 %. На данную математическую модель получено решение о выдаче патента (заявка № 2020137153 от 11.11.2020 г.)).

Формула (15):

$$D = -0,077 \times SpMotPr0 + 0,112 \times DurDis + 0,027 \times Ftest0 + 0,745 \times SpVolume0 - 0,057 \times Mar0 - 0,999, \quad (15)$$

где D – значение дискриминантной функции;

$SpMotPr0$ – количество прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов до лечения (%);

$DurDis$ – давность заболевания (мес);

$Ftest0$ – концентрация свободного тестостерона в плазме крови до лечения (пмоль/л);

$SpVolume0$ – объем эякулята до лечения (мл);

$Mar0$ – значение показателя MAR-теста до лечения (%).

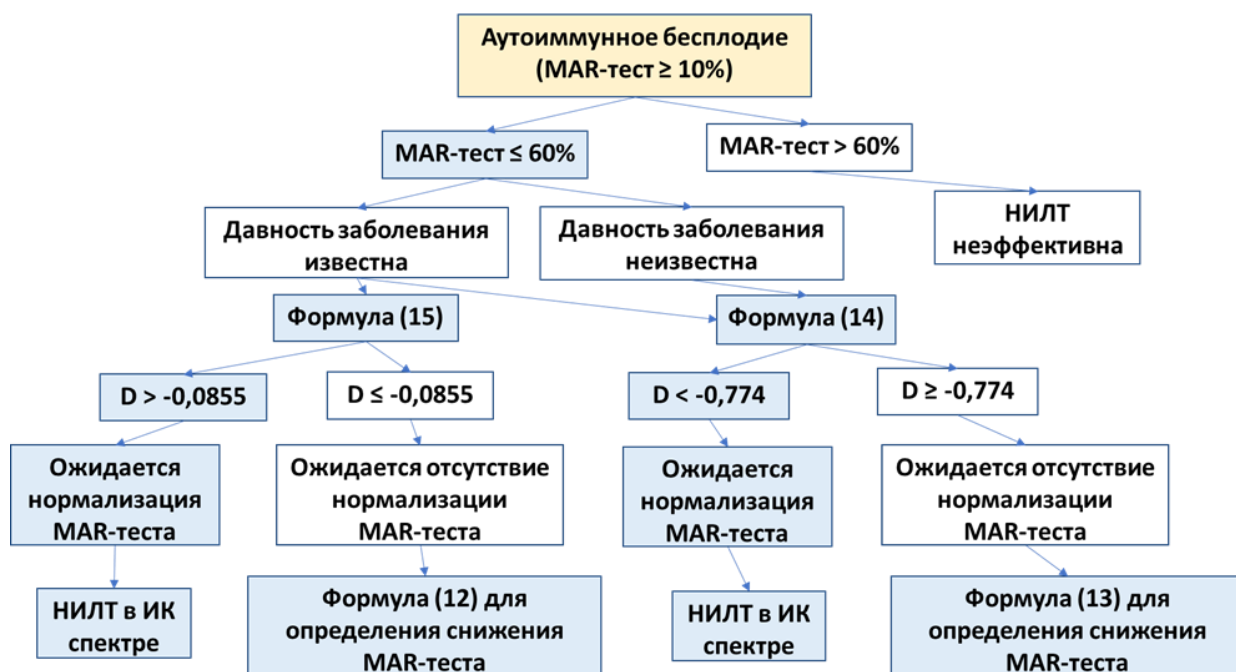
Пороговое значение (D) составило минус 0,0855. Если значение дискриминантной функции (D) после подстановки показателей прогрессивной подвижности сперматозоидов, объема эякулята, давности заболевания, концентрации свободного тестостерона и исходного показателя MAR-теста будет больше порогового значения, то можно прогнозировать нормализацию MAR-теста; если (D) меньше или равно минус 0,0855, то ожидается отсутствие данного эффекта после курса НИЛТ.

Коэффициент канонической корреляции равен 0,932, лямбда Уилкса 0,132, статистически значима ($p < 0,001$). Специфичность способа составляет 92,9 %, чувствительность – 87,5 %, предсказательная способность наличия эффекта – 93,3 %, отсутствия эффекта – 86,7 %.

4.2.1 Алгоритм отбора пациентов с аутоиммунным бесплодием для низкоинтенсивной лазерной терапии

На основании результатов лечения больных 4-й подгруппы, проведенного дискриминантного и регрессионного анализов, мы разработали алгоритм,

который рекомендуем использовать для принятия решения о целесообразности выполнения НИЛТ в ИК спектре мужчинам, страдающим аутоиммунным бесплодием, учитывая ее предполагаемую расчетную эффективность (рисунок 63).



Примечание — Формула (12) – с. 121, формула (13) – с. 122; формула (14) – с. 123; формула (15) – с. 124; D – значение дискриминантной функции.

Рисунок 63 – Алгоритм отбора пациентов с аутоиммунным бесплодием для НИЛТ в ИК спектре

Пациентам с аутоиммунным бесплодием целесообразно проводить НИЛТ в ИК спектре при исходном показателе MAR-теста менее или равном 60 %. Для прогнозирования индивидуальной эффективности НИЛТ при известной давности заболевания мы предлагаем использовать формулы (14) и (15), которые предсказывают нормализацию показателя MAR-теста после лечения. Кроме того, если после произведенных расчетов ожидается отсутствие нормализации данного показателя, мы рекомендуем использовать формулы (12) и (13) для определения прогнозируемой величины MAR-теста, что важно для принятия решения о выборе метода лечения. Если давность заболевания неизвестна, то для прогнозирования

вероятности нормализации значения MAR-теста целесообразно использовать формулу (14), а для расчета вероятности снижения MAR-теста – формулу (13).

4.3 Клинические примеры

1. Пациент Р., 32 лет, с диагнозом: бесплодие в браке, олигозооспермия. По данным спермиологического обследования определяется снижение концентрации сперматозоидов в эякуляте – 12 млн/мл (норма – 15 млн и более), другие параметры – в пределах нормативных значений. Кроме того, выявлено повышение уровня ФДНКС – 27,5 % (норма – менее 15 %). Показатель MAR-теста равен 0 %. Концентрации определяемых гормонов в плазме крови – в пределах нормативных значений (ГСПГ – 36,1 нмоль/л). Объем правого и левого яичек, определенный с помощью УЗИ, составил 12,4 и 11,2 см³, соответственно.

Для прогнозирования эффективности НИЛТ в отношении повышения концентрации сперматозоидов и выбора спектра воздействия полученные данные были подставлены в уравнения линейной регрессии (1) и (7).

Формула (1):

$$F = 0,668 \times SpConc0 - 0,589 \times Shbg0 + 39,489,$$

где F – ожидаемая концентрация сперматозоидов после НИЛТ в ИК спектре (млн/мл);

$SpConc0$ – концентрация сперматозоидов до лечения (млн/мл);

$Shbg0$ – концентрация ГСПГ в плазме крови до лечения (нмоль/л).

$F = 0,668 \times 12 - 0,589 \times 36,1 + 39,489 = 26,24$, следовательно, можно ожидать, что концентрация сперматозоидов в течение двух месяцев после курса НИЛТ в ИК спектре составит около 26 млн/мл, что является нормативным значением.

Формула (7):

$$F = 0,943 \times SpConc0 + 2,025 \times SpVol0 + 0,9,$$

где F – ожидаемая концентрация сперматозоидов после НИЛТ в красном спектре (млн/мл);

$SpConc0$ – концентрация сперматозоидов до лечения (млн/мл);

$SpVol0$ – объем эякулята до лечения (мл).

$F = 0,943 \times 12 + 2,025 \times 3,2 + 0,9 = 18,7$, значит, в течение двух месяцев после курса НИЛТ в красном спектре можно ожидать повышение концентрации сперматозоидов до 18,7 млн/мл, что также будет являться нормативным значением. Однако прогнозируемое увеличение концентрации сперматозоидов после НИЛТ в красном спектре менее, чем после ИК, таким образом для данного пациента целесообразнее использовать ИК спектр излучения.

Для предсказания снижения уровня ФДНКС после НИЛТ в ИК спектре, данные, полученные при обследовании, были подставлены в уравнение линейной регрессии (4):

$$F = -0,978 \times SpDNAF0 - 0,817 \times VolLT + 17,387,$$

где F – ожидаемое изменение (убыль или прирост) величины фрагментации ДНК сперматозоидов после НИЛТ в ИК спектре относительно исходного значения;

$SpDNAF0$ – уровень фрагментации ДНК сперматозоидов до лечения (%);

$VolLT$ – объем левого яичка до лечения (см³).

$F = -0,978 \times 27,5 - 0,817 \times 11,2 + 17,387 = -18,7$, следовательно, можно ожидать, что после курса НИЛТ в ИК спектре значение уровня ФДНКС составит 27,5-18,7=8,8%, что находится в пределах нормативных значений.

Учитывая положительный спрогнозированный эффект, пациенту был проведен курс НИЛТ в ИК спектре (10 процедур через день). При обследовании после лечения была отмечена нормализация концентрации сперматозоидов и уровня ФДНКС, которые составили 23 млн/мл и 9,2 %, соответственно. Остальные параметры эякулята и концентрации определяемых гормонов в плазме крови оставались в пределах нормативных значений. Через два месяца после НИЛТ у супруги пациента наступила беременность в естественном репродуктивном цикле.

2. Пациент Н., 34 лет, с диагнозом: бесплодие в браке, тератозооспермия. При обследовании пациента по результатам спермограммы выявлено снижение количества нормальных форм сперматозоидов – 2 % (норма – 4 % и более), другие параметры эякулята, уровень ФДНКС и показатель MAR-теста – в пределах нормативных значений (концентрация сперматозоидов – 33 млн/мл, прогрессивная подвижность – 36 %, количество лейкоцитов – 0,2 млн/мл). Концентрации определяемых гормонов в плазме крови находились в пределах нормативных значений. Концентрация ФСГ составила 3,7 МЕ/л, свободного тестостерона – 29,3 пмоль/л.

Для прогнозирования эффективности НИЛТ в ИК и красном спектрах полученные показатели были внесены в формулы (6) и (11).

Формула (6):

$$D = 0,112 \times fsh + 0,051 \times spLey + 0,056 \times spMotPr + 0,009 \times spConc - 2,729,$$

где D – значение дискриминантной функции;

$fsh0$ – уровень фолликулостимулирующего гормона в плазме крови до лечения (МЕ/л);

$spLey0$ – количество лейкоцитов в эякуляте до лечения (млн/мл);

$spMotPr0$ – прогрессивная подвижность сперматозоидов до лечения (%);

$spConc0$ – концентрация сперматозоидов до лечения (млн/мл).

$$D = 0,112 \times 3,74 + 0,051 \times 0,2 + 0,056 \times 36 + 0,009 \times 33 - 2,729 = 0,013.$$

Значение дискриминантной функции составило 0,013, что меньше порогового значения 0,053, следовательно, НИЛТ в ИК спектре будет неэффективна для данного пациента.

Формула (11):

$$D = 0,284 \times fsh0 - 0,046 \times ftest0 + 1,244 \times SpNormForm0 - 1,954,$$

где D – значение дискриминантной функции;

$fsh0$ – концентрация ФСГ в плазме крови до лечения (МЕ/л);

$ftest0$ – концентрация свободного тестостерона в плазме крови до лечения (пмоль/л);

$SpNormForm0$ – количество нормальных форм сперматозоидов до лечения (%).

$$D = 0,284 \times 3,74 - 0,046 \times 29,3 + 1,244 \times 2 - 1,954 = 0,248.$$

Значение дискриминантной функции составило 0,248, что больше порогового значения 0,115, значит можно ожидать, что НИЛТ в красном спектре будет эффективна данному пациенту для нормализации количества нормальных форм сперматозоидов.

На основании произведенных расчетов пациенту был выполнен курс НИЛТ в красном спектре (10 процедур через день). Через один месяц после лечения у пациента нормализовалось количество морфологически нормальных форм сперматозоидов и составило 4 %. Другие показатели спермограммы и концентрация определяемых гормонов в плазме крови оставались в пределах нормативных значений. Через полтора месяца после НИЛТ у супруги пациента наступила беременность в естественном репродуктивном цикле.

3. Пациент Д., 28 лет, с диагнозом: бесплодие в браке, аутоиммунное мужское бесплодие. Страдает бесплодием в течение 26 месяцев. По данным спермиологического обследования все параметры эякулята находились в пределах нормативных значений (объем эякулята – 3,1 мл; концентрация сперматозоидов – 22 млн/мл, прогрессивная подвижность – 32,3 %, количество нормальных форм – 4 %). Показатель MAR-теста превышал нормативное значение, составлял 52 % (норма – менее 10 %). Концентрации определяемых гормонов в плазме крови пациента были в пределах нормативных значений (свободный тестостерон – 48,3 пмоль/л).

Для прогнозирования эффективности НИЛТ в ИК спектре для данного пациента, полученные при обследовании показатели были внесены в формулу (15):

$$D = - 0,077 \times SpMotPr0 + 0,112 \times DurDis + 0,027 \times Ftest0 + 0,745 \times SpVolume0 - 0,057 \times Mar0 - 0,999,$$

где D – значение дискриминантной функции;

$SpMotPr0$ – количество прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов до лечения (%);

$DurDis$ – давность заболевания (мес);

$Ftest0$ – концентрация свободного тестостерона в плазме крови до лечения (пмоль/л);

$SpVolume0$ – объем эякулята до лечения (мл);

$Mar0$ – значение показателя MAR-теста до лечения (%).

$D = -0,077 \times 32,3 + 0,112 \times 26 + 0,027 \times 48,3 + 0,745 \times 3,1 - 0,057 \times 52 - 0,999 = 0,061$.

Значение дискриминантной функции (D) составило 0,061, что больше порогового значения – минус 0,0855, следовательно, НИЛТ в ИК спектре будет эффективна данному пациенту для нормализации показателя MAR-теста.

Пациенту был выполнен курс НИЛТ в ИК спектре, состоявший из 10 процедур через день. Сразу после курса лечения показатель MAR-теста снизился до 26 %, а через месяц – до 9 %, и оставался в пределах нормативных значений в течение всего периода наблюдения. Другие параметры эякулята и уровень гормонов в плазме крови не ухудшались.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе нашего исследования мы подробно оценили эффективность НИЛТ в ИК (1-я подгруппа больных) и красном (2-я подгруппа) спектрах и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа) при секреторном мужском бесплодии, влияние НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа) на показатель MAR-теста, параметры эякулята и уровень ФДНКС при аутоиммунном мужском бесплодии. Мы также провели сравнительный статистический анализ результативности НИЛТ в ИК и красном спектрах при секреторном и аутоиммунном бесплодии. Для доказательства эффективности НИЛТ секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия результаты, полученные после лечения, были сопоставлены с таковыми в подгруппах больных, получавших плацебо-лазеротерапию.

У пациентов 1-й, 2-й и 3-й подгрупп в связи с отсутствием выявленных причин заболевания было установлено идиопатическое секреторное бесплодие.

Основным признаком аутоиммунного мужского бесплодия (4-я и 5-я подгруппы) в нашей работе мы считали повышение показателя MAR-теста более 50 % (согласно критериям ВОЗ 2010 г.), однако значения данного показателя в диапазоне от 11 до 50 % мы расценивали как наличие у пациентов аутоиммунного компонента, что также являлось критерием их включения в данные подгруппы при отсутствии других причин infertility. Кроме того, по данным Российского общества урологов (2017 г.) при значении MAR-теста более 10 % пациентам показано проведение консервативного лечения [84], а при его повышении более 50 %, даже в случае нормозооспермии, большинству пациентов рекомендуют выполнять искусственное оплодотворение – ИКСИ. Кроме того, при величине показателя MAR-теста, превышающей 10 %, в 6 раз и более возрастает риск потери беременности [64].

Проведенный в нашем исследовании курс НИЛТ в ИК спектре больным секреторным бесплодием способствовал достоверному улучшению основных параметров эякулята (концентрации, числа прогрессивно подвижных и

морфологически нормальных форм сперматозоидов) и снижению степени ФДНКС. Кроме того, число прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов достоверно повышалось уже к моменту окончания курса лечения; при этом данный положительный эффект сохранялся и через два месяца наблюдения за больными. Наилучший эффект в отношении улучшения концентрации сперматозоидов был отмечен через один месяц после НИЛТ в ИК спектре; а число морфологически нормальных форм сперматозоидов повышалось в большей степени через один и через два месяца после лечения. Степень ФДНКС достоверно снижалась через один и также спустя два месяца после завершения курса процедур.

Кроме того, немаловажно отметить, что НИЛТ в ИК спектре способствовал повышению общей и свободной фракций тестостерона в плазме крови. Концентрация общего тестостерона в плазме крови мужчин была достоверно выше исходной в течение двух месяцев последующего наблюдения, а свободного тестостерона – одного месяца, тогда как уровень других определяемых гормонов не менялся.

У пациентов с секреторным бесплодием, получавших курс НИЛТ в красном спектре (2-я подгруппа), мы также наблюдали улучшение основных параметров эякулята и повышение содержания общего и свободного тестостерона в плазме крови. При этом, сразу после окончания лечения отмечали достоверное увеличение не только числа прогрессивно-подвижных, но и морфологически нормальных форм сперматозоидов, а также их концентрации и жизнеспособности. Через один месяц после лечения положительная динамика сохранялась, кроме того, в процессе лечения было отмечено повышение объема эякулята и снижение уровня ФДНКС; через два месяца – основные параметры эякулята (подвижность и морфология сперматозоидов), а также ФДНКС были значимо лучше, чем до лечения. Наибольшее повышение концентрации общего тестостерона наблюдали через один и через два месяца после НИЛТ, а свободного – в течение одного месяца после окончания лечения; также отмечали некоторое снижение уровней ФСГ и ЛГ в плазме крови через два месяца после завершения курса процедур.

Наблюдаемое нами повышение концентрации общего и свободного тестостерона в плазме крови мужчин с секреторным бесплодием после НИЛТ в ИК и красном спектрах мы связываем со стимуляцией клеток Лейдига вследствие улучшения микроциркуляции тканей яичек, в результате чего также активируются клетки Сертоли, и, в итоге, происходит улучшение основных параметров эякулята. Восстановление микроциркуляции в тканях яичек, по нашему мнению, происходит под действием НИЛИ, способствующему выработке оксида азота, который обладает сосудорасширяющим эффектом. Кроме того, известно, что выделение оксида азота приводит к повышению активности дыхательной цепи митохондрий. В ранее проведенном экспериментальном исследовании было доказано, что воздействие гелий-неоновым лазером на ткань яичек лабораторных животных вызывает расширение капилляров в области канальцев и включение в кровообращение нефункционирующих капилляров [79]. В другой работе было продемонстрировано повышение тестостерона в плазме крови у лабораторных животных после воздействия НИЛИ с длиной волны 670 нм [106]. А в клиническом исследовании, у мужчин, получавших курс НИЛТ яичек в ИК и красном спектрах, наблюдали повышение либидо, очевидно связанное с подъемом уровня тестостерона в крови [211].

Важным положительным эффектом НИЛТ, возникающим практически сразу после воздействия НИЛИ в ИК и красном спектрах на ткани яичек, оказалось улучшение прогрессивной подвижности сперматозоидов, что, очевидно, связано с увеличением синтеза АТФ вследствие фотостимуляции цитохром с-оксидазы, находящейся во внутренней мембране митохондрий [152, 157].

Полученные нами результаты в отношении улучшения основных параметров эякулята, возникающего после НИЛТ, совпадают с данными других авторов [20, 42, 79], однако мы более подробно оценивали происходящие изменения, в течение двух месяцев динамического наблюдения.

Наименее изученным остается вопрос о механизмах повышения числа морфологически нормальных форм сперматозоидов под действием НИЛТ. В

проанализированной нами отечественной и зарубежной литературе мы встретили только два клинических исследования, в которых оценивали влияние НИЛТ на морфологию сперматозоидов, результаты совпадают с полученными нами [42, 211]. Одной из возможных морфологических патологий сперматозоидов является нарушение строения и функции акросомы, которое приводит к снижению частоты оплодотворения даже при использовании метода ВРТ – ИКСИ из-за потери способности к активации ооцита сперматозоидами [110]. В экспериментальном исследовании, проведенном N. Iaffaldano и др. (2010 г.), в результате воздействия лазерного излучения с длиной волны 633 нм на эякулят лабораторных животных было отмечено повышение целостности акросомы и жизнеспособности сперматозоидов; при этом, с данными параметрами положительно коррелировала активность цитохром с-оксидазы, являющейся первичным клеточным фотоакцептором НИЛИ [210].

Кроме того, ранее было установлено, что НИЛТ способствует синтезу нуклеиновых кислот и белков, активации и прогрессии клеточного цикла, а также активации редокс-чувствительных факторов транскрипции и экспрессии большого числа генов, регулирующих клеточную пролиферацию, жизнеспособность, цитопротекцию [177], что также может быть объяснением не только повышения числа морфологически нормальных форм сперматозоидов после воздействия НИЛИ в ИК и красном спектрах, но и повышения концентрации сперматозоидов сразу после курса НИЛТ.

В нашем исследовании НИЛТ в обоих спектрах способствовала также достоверному снижению числа лейкоцитов в эякуляте, что позволяет использовать данную терапию и в комплексном лечении мужчин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов.

Кроме того, в нашей работе мы впервые оценили влияние НИЛТ на уровень ФДНКС у мужчин в клинической практике. Ранее были проведены экспериментальные исследования для оценки воздействия НИЛТ в ИК и красном спектрах на показатель фрагментации ДНК нативных сперматозоидов мужчин [137, 207]. Авторы не отмечали повреждения целостности структуры ДНК и

повышения степени ее фрагментации при воздействии НИЛИ отдельно ИК или красным спектром, однако комбинированное воздействие двумя спектрами с энергетической плотностью излучения 2,4 Дж/см², по данным F. Safian (2020 г.) приводило к повышению ее степени. Исследований о влиянии НИЛТ в ИК и красном спектрах на степень ФДНКС в клинической практике в проанализированной нами литературе мы не встречали.

Также, мы изучили влияние НИЛТ в ИК и красном спектрах на повышенную ФДНКС у пациентов 1-й и 2-й подгрупп с секреторным бесплодием и выявили, что ее уровень снижался после курса процедур с наилучшим эффектом к концу второго месяца наблюдения.

Предполагаемым механизмом действия НИЛТ на снижение ФДНКС является фотомодификация активности антиоксидантных ферментов и фотодиссоциация нитрозильных комплексов, что приводит к снижению продуктов свободнорадикального окисления в тканях и нивелированию негативного влияния оксидативного стресса на целостность структуры ДНК сперматозоидов [177]. Другим возможным механизмом влияния НИЛТ на ФДНКС является способность лазерного излучения воздействовать на процессы репарации полового хроматина, что способствует репарации нитей ДНК сперматозоидов [46].

В группе пациентов с секреторным бесплодием, получавших процедуры плацебо-лазеротерапии, достоверного улучшения фертильных свойств эякулята, снижения степени ФДНКС и повышения концентрации общей и свободной фракций тестостерона не отмечали.

Для подтверждения эффективности НИЛТ и исключения ее плацебо-эффекта мы провели сравнительный статистический анализ результатов НИЛТ в ИК и красном спектрах при секреторном бесплодии и плацебо-лазеротерапии (3-я подгруппа). Было установлено значимое улучшение основных параметров эякулята, снижение повышенной ФДНКС и повышение концентрации общего и свободного тестостерона в плазме крови мужчин после НИЛТ в обеих подгруппах по сравнению с плацебо-лазеротерапией.

Кроме того, мы впервые провели сравнительный статистический анализ эффективности НИЛТ яичек в ИК и красном спектрах при секреторном мужском бесплодии в клинической практике. Для возможности сравнения действия двух спектров, имеющих различные характеристики, в нашей работе в качестве главного показателя использована одинаковая энергетическая плотность лазерного излучения, равная 1 Дж/см^2 . Кроме того, воздействие в обоих случаях осуществляли в непрерывном режиме. В результате, было установлено, что НИЛТ в ИК спектре, эффективнее, чем в красном для повышения концентрации сперматозоидов и концентрации свободного тестостерона в плазме крови через один месяц после лечения. При этом, НИЛТ в красном спектре оказалась эффективнее, чем в ИК в отношении увеличения объема эякулята через месяц после лечения. Для улучшения других основных параметров спермограммы и снижения степени повышенной ФДНКС оба спектра лазерного излучения были одинаково эффективны. В то же время, в проведенном ранее отечественном экспериментальном исследовании сравнивали влияние НИЛИ на нативные сперматозоиды мужчин в красном и ближнем ИК спектрах (с длиной волны лазерного излучения 638,2 нм и 890 нм, соответственно). Оказалось, что ИК лазерное излучение обладает более выраженным действием в отношении биостимуляции сперматозоидов [21]. В другом экспериментальном исследовании на нативный эякулят мужчин воздействовали НИЛИ в красном (630 нм) и ИК (810 нм) спектрах. При этом, было установлено, что НИЛИ в ИК спектре способствовало улучшению прогрессивной подвижности сперматозоидов, их жизнеспособности, а НИЛИ в красном спектре повышало прогрессивную подвижность сперматозоидов [184]. В экспериментальном исследовании Е. Fekrazad и др. (2014 г.) в результате воздействия НИЛИ в ИК и красном спектрах на нативный эякулят мужчин было отмечено, что прогрессивная подвижность сперматозоидов достоверно повышалась в обеих группах с минимально лучшими результатами при воздействии ИК спектром, в то время как в контрольной группе (без воздействия НИЛИ) не было никаких изменений [124]. Еще в одном исследовании было показано, что подвижность нативных

сперматозоидов под действием НИЛИ повышалась в среднем в 4-5 раз у пациентов с астенозооспермией независимо от длины волны лазерного излучения [183]. Однако в вышеописанных работах авторы оценивали изменения параметров нативного эякулята в течение нескольких часов после воздействия НИЛИ, а не в отдаленные сроки.

Полученные нами результаты сравнительного анализа воздействия ИК и красного спектров лазерного излучения следует учитывать при выборе одного из них перед началом процедур НИЛТ пациентов с секреторным бесплодием.

В нашем исследовании мы также впервые оценили влияние НИЛТ в ИК спектре на показатель MAR-теста, параметры эякулята и степень ФДНКС у пациентов с аутоиммунным мужским бесплодием (4-я подгруппа больных). Нами было отмечено, что показатель MAR-теста достоверно снижался уже сразу после проведенного курса НИЛТ, с наилучшим эффектом к концу второго месяца наблюдения после окончания лечения, также как и исходно повышенная ФДНКС. Однако статистически значимое снижение показателя MAR-теста мы наблюдали у пациентов с исходным его значением 60 % и менее.

Кроме того, через месяц после окончания лечения у наблюдаемых нами пациентов было отмечено достоверное повышение числа прогрессивно-подвижных и морфологически подвижных форм сперматозоидов. К концу второго месяца наблюдения положительный эффект сохранялся, при этом у пациентов также повышалась концентрация сперматозоидов и их жизнеспособность.

Проведенная сравнительная оценка эффективности НИЛТ в ИК спектре (4-я подгруппа больных) и плацебо-лазеротерапии (5-я подгруппа) при аутоиммунном мужском бесплодии показала достоверное снижение показателя MAR-теста, степени повышенной ФДНКС и улучшения параметров эякулята после НИЛТ по сравнению с плацебо-лазеротерапией. Полученные результаты подтверждают эффективность НИЛТ в ИК спектре при аутоиммунном мужском бесплодии.

Исследований о влиянии НИЛТ на показатель MAR-теста у пациентов с аутоиммунным мужским бесплодием в клинической практике в

проанализированной нами отечественной и зарубежной литературе мы не встречали. Ранее исследователями было установлено, что НИЛТ в ИК спектре действует напрямую и избирательно на аутоиммунную систему, восстанавливая иммунную компетентность клеток [202]. Кроме того, в экспериментально-клиническом исследовании было доказано, что воздействие гелий-неоновым лазером с длиной волны 633 нм на ткань яичек лабораторных животных с поврежденным гемато-тестикулярным барьером способствует его постепенному восстановлению из-за улучшения микроциркуляции тканей и интенсификации обменных процессов. Восстановление целостности гематотестикулярного барьера предотвращало дальнейший контакт иммунокомпетентных клеток с антигенными структурами эпителио-сперматогенного слоя яичек. Авторы наблюдали повышение активности ранее подавленных Т-супрессоров без снижения уровня Т-хелперов в субпопуляции Т-лимфоцитов, а также снижение АСАТ в сыворотке крови животных [79].

По нашему мнению, кроме уже достаточно изученного антиоксидантного и иммуностабилизирующего механизмов, снижение MAR-теста может быть обусловлено опосредованным действием НИЛТ на стабилизацию мембранного потенциала сперматозоидов, что предотвращает фиксацию на них АСАТ, приводящую к агглютинации и агрегации сперматозоидов. Однако механизмы снижения показателя MAR-теста под действием НИЛТ в ИК и красном спектрах требуют дальнейшего изучения.

Одним из основных критериев эффективности терапии мужского бесплодия является наступление беременности у супруг/половых партнерш пациентов. В нашем исследовании беременность наступила у 29 и 28 % супруг пациентов с секреторным бесплодием, получавших курс НИЛТ в ИК и красном спектрах, соответственно. У супруг мужчин с аутоиммунным бесплодием, получавших курс НИЛТ в ИК спектре, беременности наступили в 26 % случаев. В результате сравнительного статистического анализа эффективности НИЛТ в ИК и красном спектрах при секреторном бесплодии в отношении наступления беременности достоверных различий найдено не было, при этом лечение в обоих спектрах было

достоверно эффективнее плацебо-лазеротерапии. У супруг пациентов с аутоиммунным бесплодием беременности наступали достоверно чаще после НИЛТ в ИК спектре по сравнению с плацебо-лазеротерапией. Важно отметить, что беременность наступала как в естественном репродуктивном цикле, так и после проведения процедур ВРТ, что позволяет рекомендовать данный метод лечения и при подготовке пациентов с секреторным и аутоиммунным бесплодием к ЭКО/ИКСИ, что будет способствовать повышению их результативности и снижению риска потери беременности.

В нашем исследовании в процессе проведения процедур НИЛТ в ИК и красном спектрах побочных эффектов и осложнений отмечено не было, что позволяет считать данный метод лечения безопасным. Использованная нами энергетическая плотность лазерного излучения, равная 1 Дж/см^2 , является биостимулирующей и не вызывает угнетающего действия [21, 46]. Отсутствие тератогенного и канцерогенного действия у НИЛИ в ИК и красном спектрах было доказано ранее многими авторами в клинических исследованиях [6, 20, 42].

Следующим этапом в нашей работе мы попытались с помощью современных статистических методов на основании полученных результатов создать математические модели для прогнозирования эффективности НИЛТ в ИК и красном спектрах больных с секреторным бесплодием, и в ИК спектре – с аутоиммунным.

С помощью дискриминантного анализа мы разработали математические модели, позволяющие прогнозировать вероятность нормализации числа прогрессивно-подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов у пациентов с секреторной астено- и тератозооспермией, соответственно, в течение двух месяцев после курса НИЛТ (в ИК и красном спектрах); а также вероятность нормализации показателя MAR-теста у пациентов с аутоиммунным бесплодием в течение двух месяцев после НИЛТ (в ИК спектре).

Переменными, которые лучше всего предсказывают нормализацию числа прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов у пациентов с секреторной астенозооспермией в результате НИЛТ в ИК спектре после пошагового анализа

оказались: концентрация общей и свободной фракций тестостерона, ЛГ, пролактина и эстрадиола в плазме крови до лечения.

При секреторной тератозооспермии переменными, позволяющими лучше всего предсказать нормализацию числа морфологически нормальных форм сперматозоидов после НИЛТ в ИК спектре, после пошагового анализа оказались: концентрация ФСГ в плазме крови, число лейкоцитов и прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов в эякуляте, концентрация сперматозоидов; а после НИЛТ в красном спектре – концентрация ФСГ, свободного тестостерона, а также число морфологически нормальных форм сперматозоидов до лечения. При этом, чем больше было исходное значение числа морфологически нормальных форм сперматозоидов, тем вероятнее наступала их нормализация после воздействия НИЛИ в красном спектре.

При аутоиммунном мужском бесплодии были получены две математические модели для прогнозирования нормализации показателя MAR-теста после НИЛТ в ИК спектре. Переменными одной из них являются: число прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов, концентрация сперматозоидов до лечения, объем правого и левого яичек, измеренных с помощью УЗИ; а другой – число прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов, концентрация свободного тестостерона в плазме крови, давность заболевания, объем эякулята, а также значение показателя MAR-теста до лечения.

Все полученные математические модели имеют достаточно высокую предсказательную способность наличия и отсутствия эффекта (суммарная точность предсказания не менее 71 %), чувствительность и специфичность. Кроме того, они основаны на рутинных исследованиях: гормональном, спермиологическом и ультразвуковом, назначаемых всем пациентам с секреторным и аутоиммунным бесплодием до лечения, что позволяет широко использовать их в клинической практике.

С помощью регрессионного анализа нами были получены уравнения линейной регрессии, позволяющие предсказать возможное повышение концентрации сперматозоидов, числа прогрессивно-подвижных и

морфологически нормальных форм сперматозоидов, а также снижение уровня повышенной ФДНКС после НИЛТ в ИК и красном спектрах у мужчин с секреторным бесплодием; а также снижение показателя MAR-теста у пациентов с аутоиммунным бесплодием после НИЛТ в ИК спектре.

Для предсказания повышения концентрации сперматозоидов после НИЛТ в ИК спектре регрессорами оказались исходная концентрация сперматозоидов ($p < 0,001$) и концентрация ГСПГ ($p = 0,036$) в плазме крови до лечения; а в красном спектре – концентрация сперматозоидов ($p < 0,001$) и объем эякулята ($p = 0,025$) до лечения.

Для прогнозирования увеличения прогрессивной подвижности сперматозоидов предикторами являются исходное значение прогрессивной подвижности сперматозоидов ($p = 0,021$), их общая подвижность ($p = 0,006$) и концентрация общего тестостерона ($p = 0,008$) в плазме крови до лечения для ИК спектра; исходное значение прогрессивной подвижности сперматозоидов ($p < 0,001$) и содержание пролактина ($p = 0,047$) в плазме крови – для красного.

Регрессором, позволяющим предсказать повышение числа морфологически нормальных форм сперматозоидов после НИЛТ в ИК спектре, оказалось только их исходное значение ($p < 0,001$); а в красном спектре – их исходное значение ($p < 0,001$), уровень ФДНКС ($p = 0,022$) и общая подвижность сперматозоидов ($p = 0,003$) до лечения.

Пациентам с повышенным уровнем ФДНКС полученные нами уравнения линейной регрессии позволяют рассчитать, на сколько изменится данный показатель после НИЛТ в ИК и красном спектрах относительно исходного значения. Для предсказания результативности НИЛТ в ИК спектре предикторами являются исходное значение данного показателя ($p < 0,001$) и объем левого яичка ($p = 0,002$), измеренный с помощью УЗИ; а в красном спектре – исходное значение данного показателя ($p < 0,001$), концентрация сперматозоидов ($p = 0,005$) и значение MAR-теста ($p = 0,029$) до лечения.

У пациентов с аутоиммунным бесплодием с помощью регрессионного анализа были получены два уравнения, с помощью которых можно рассчитать

возможное изменение показателя MAR-теста после лечения в долях от исходных значений. При этом предикторами одного оказались: исходное значение MAR-теста ($p < 0,001$), объем правого ($p = 0,002$) и левого ($p < 0,001$) яичек, измеренный с помощью УЗИ, концентрация общего тестостерона ($p < 0,001$) в плазме крови до лечения, а также давность заболевания ($p = 0,006$). Если давность заболевания неизвестна, то можно использовать другое уравнение, регрессорами которого являются те же переменные, кроме давности заболевания.

Большинство полученных нами уравнений линейной регрессии имеют высокое значение скорректированного коэффициента детерминации, при этом во всех случаях значение данного показателя больше 0,6, что позволяет говорить о высокой эффективности этих моделей.

Разработанные регрессионные модели предсказания динамики основных параметров эякулята, а также уровня ФДНКС и показателя MAR-теста у пациентов с секреторным и аутоиммунным бесплодием после НИЛТ имеют большую практическую значимость, поскольку прогнозирование улучшения фертильных свойств эякулята важно учитывать при планировании беременности, наступающей как в естественном репродуктивном цикле, так и после процедур ВРТ.

Важно отметить, что в отечественной и зарубежной литературе, проанализированной нами, мы не встречали подобных нашим моделям прогнозирования эффективности НИЛТ в ИК и красном спектрах при мужском бесплодии.

Заключительным этапом нашего исследования явилось создание алгоритмов персонализированного отбора пациентов с секреторным и аутоиммунным бесплодием для НИЛТ на основании полученных нами вышеописанных результатов современного статистического анализа.

При секреторном бесплодии сущность алгоритма заключается в том, что после определения, какие параметры спермограммы нарушены, и есть ли повышение степени ФДНКС у пациента, необходимо использовать формулы и/или уравнения для прогнозирования эффективности НИЛТ, соответствующие

выявленной форме патозооспермии или повышенной ФДНКС. Подставив значения переменных в математические модели, соответствующие ИК и красному спектрам, и рассчитав их значения, можно определить, лечение в каком спектре лазерного излучения будет эффективнее индивидуально для каждого пациента. Кроме того, при прогнозируемом отсутствии нормализации под влиянием НИЛИ интересующего нас параметра эякулята можно рассчитать, ожидается ли его повышение и на сколько единиц, что в ряде случаев помогает определиться с выбором дальнейшей тактики лечения. В случае прогнозируемого отсутствия не только нормализации, но и улучшения исследуемого параметра эякулята от НИЛТ следует отказаться. При сочетании олиго- и/или астено- и/или тератозоспермии, и/или повышенной ФДНКС предсказание эффективности НИЛТ в ИК и красном спектрах мы рекомендуем рассчитывать по формулам и/или уравнениям, соответствующим каждому из нарушенных показателей спермограммы. После этого на основании полученных результатов следует принимать решение о целесообразности проведения НИЛТ и спектре лазерного излучения.

При аутоиммунном мужском бесплодии для персонифицированного отбора пациентов для НИЛТ в ИК спектре необходимо использовать второй разработанный нами алгоритм. Первым этапом является определение уровня АСАТ в эякуляте с помощью MAR-теста перед планируемым лечением. Если показатель MAR-теста более 60 %, то НИЛТ в ИК спектре пациенту не будет эффективна. При значениях MAR-теста от 10 до 60 % необходимо использовать две разработанные нами формулы для прогнозирования нормализации данного показателя после НИЛТ. Если давность заболевания известна, то можно использовать одну из этих двух математических моделей: формула (14) на с. 121 или формула (15) на с. 122, а если нет – то только одну формулу (14), которая не содержит данную переменную. Если, подставив значения переменных в математические модели, ожидается нормализация показателя MAR-теста, пациенту целесообразно проводить курс НИЛТ в ИК спектре. В случае предсказываемого отсутствия нормализации показателя следует использовать одно из уравнений регрессии (с переменной «давность заболевания» или без нее,

в зависимости от имеющихся данных) для расчета возможного снижения MAR-теста после лечения. При прогнозируемом снижении значения данного показателя необходимо принимать решение о проведении НИЛТ индивидуально в каждом случае на основании полученного ожидаемого процента снижения. При прогнозировании отсутствия нормализации и снижения MAR-теста проведение НИЛТ в ИК спектре не показано.

Таким образом, разработанные нами алгоритмы просты в использовании, способствуют персонифицированному подходу к назначению НИЛТ мужчинам с секреторным и аутоиммунным бесплодием и позволяют персонифицированно рекомендовать данный вид лечения в случае его расчетной эффективности, или отказаться от неоправданного назначения курса процедур, если прогнозируемые результаты лазеротерапии низки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесплодие в браке, в структуре которого 50% приходится на мужскую инфертильность, является одной из наиболее важных медико-социальных глобальных проблем в настоящее время [10, 23, 50, 144]. Недостаточная результативность существующих методов консервативного лечения мужского бесплодия явилась предпосылкой к проведению нашего исследования. Мы изучили эффективность и создали математические модели, позволяющие прогнозировать результаты физиотерапевтического метода лечения – низкоинтенсивной лазерной терапии в ИК (870 нм) и красном (630 нм) спектрах при секреторном мужском бесплодии, и ИК (870 нм) – при аутоиммунном.

Проведенное нами исследование показало, что НИЛТ в ИК и красном спектрах эффективно при лечении больных, страдающих секреторным бесплодием, поскольку не только улучшает основные параметры эякулята, такие как концентрация, прогрессивная подвижность и число морфологически нормальных форм сперматозоидов, но и приводит к уменьшению числа сперматозоидов с фрагментированной ДНК. Лечение больных с аутоиммунным бесплодием с помощью НИЛТ в ИК спектре сопровождается снижением антиспермальных антител в эякуляте. При этом, в результате проведенной нами работы, мы установили, что НИЛТ в ИК спектре пациентам с аутоиммунной инфертильностью целесообразно проводить при значении показателя MAR-теста не выше 60%.

Кроме того, вышеперечисленные эффекты НИЛТ в ИК и красном спектрах способствуют повышению вероятности наступления беременности, как в естественном репродуктивном цикле, так и после процедур ВРТ. Это позволяет рекомендовать данный вид лечения в качестве эффективного и безопасного метода прегравидарной подготовки при мужском факторе секреторного и аутоиммунного бесплодия.

Проведение процедур НИЛТ не требует дорогостоящего оборудования, лечение безопасно для пациентов. Разработанные нами алгоритмы отбора

больных для НИЛТ в ИК и красном спектрах, основанные на прогнозировании ее эффективности, не имеют аналогов в отечественной и зарубежной литературе, могут быть широко использованы в клинической практике, помогают достичь персонифицированного подхода к выбору данного вида лечения пациентов с секреторным и аутоиммунным бесплодием.

ВЫВОДЫ

1. НИЛТ в ИК (длина волны 870 нм, выходная мощность 2,6 мВт, энергетическая плотность 1,1 Дж/см²) и красном (длина волны 630 нм, выходная мощность 11,2 мВт, энергетическая плотность 1,05 Дж/см²) спектрах способствует достоверному улучшению основных параметров эякулята: концентрации, прогрессивной подвижности и морфологии сперматозоидов, снижению ФДНКС, повышению общей и свободной фракций тестостерона в плазме крови мужчин с секреторным бесплодием.

2. НИЛТ в ИК спектре (длина волны 870 нм, выходная мощность 2,6 мВт, энергетическая плотность 1,1 Дж/см²) способствует достоверному снижению показателя MAR-теста у пациентов с аутоиммунным бесплодием.

3. При секреторном бесплодии НИЛТ в ИК (длина волны 870 нм, выходная мощность 2,6 мВт, энергетическая плотность 1,1 Дж/см²) и красном (длина волны 630 нм, выходная мощность 11,2 мВт, энергетическая плотность 1,05 Дж/см²) спектрах в целом обладает сходной эффективностью в отношении улучшения основных параметров эякулята и снижения ФДНКС.

4. Разработанные нами математические модели позволяют с высокой точностью (суммарная точность предсказания не менее 71 %, скорректированный R² не менее 0,655) прогнозировать эффективность НИЛТ: в ИК и красном спектрах при секреторной олиго-, астено-, тератозооспермии и патологической ФДНКС; в ИК спектре при повышенном уровне MAR-теста у больных аутоиммунным бесплодием.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед лечением мужчин с секреторным и аутоиммунным бесплодием целесообразно рассчитывать эффективность НИЛТ в ИК и красном спектрах индивидуально для каждого пациента, используя прогностические алгоритмы, в зависимости от формы патозооспермии.

2. НИЛТ в ИК спектре при аутоиммунном мужском бесплодии следует назначать пациентам при исходном значении MAR-теста 60 % и менее.

3. НИЛТ в ИК спектре при секреторном и аутоиммунном бесплодии целесообразно выполнять по следующей методике: длина волны – 870 нм, выходная мощность – 2,6 мВт, энергетическая плотность – 1 Дж/см², непрерывный режим, воздействие осуществлять контактно на 6 точек каждого яичка, по 1,5 мин на каждую; 10 процедур через день.

4. НИЛТ в красном спектре при секреторном бесплодии целесообразно выполнять по следующей методике: длина волны – 630 нм, выходная мощность – 11,2 мВт, энергетическая плотность – 1 Дж/см², непрерывный режим, воздействие осуществлять контактно на 2 точки каждого яичка, по 5 мин на каждую; 10 процедур через день.

5. НИЛТ может быть использована при планировании беременности в естественном репродуктивном цикле, а также при подготовке пациентов к процедурам ВРТ.

6. Для повышения вероятности наступления беременности в супружеских парах, пациентам с нормальной ФДНКС рекомендуем жить половой жизнью без контрацепции в процессе прохождения курса лечения, особенно, в дни предполагаемой овуляции у супруги.

7. Пациентам с повышенной ФДНКС необходима контрацепция до нормализации данного показателя в процессе прохождения курса НИЛТ.

8. Контроль ФДНКС осуществлять сразу после окончания курса лечения, через один и через два месяца после него.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфат;
- АФК – активные формы кислорода;
- АФП – альфа-фетопротеин;
- АСАТ – антиспермальные антитела;
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии;
- ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны;
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ИК – инфракрасный;
- ИКСИ (ICSI) – инъекция сперматозоида в яйцеклетку (Intra Cytoplasmic Sperm Injection);
- ЛГ – лютеинизирующий гормон;
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа;
- НАДН – никотинамидадениндинуклеотид;
- НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение;
- НИЛТ – низкоинтенсивная лазерная терапия;
- ОС – оксидативный стресс;
- ПЦР – полимеразная цепная реакция;
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- ФДНКС – фрагментация ДНК сперматозоидов;
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;
- ХГЧ – хорионический гонадотропин человека;
- ЦДК – цветное доплеровское картирование;
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение;
- AZF – фактор азооспермии (azoospermia factor);
- ERK – регулируемая внеклеточными сигналами киназа (extracellular signal-regulated kinase);
- Ig – иммуноглобулин;

IBT – immunoblotting тест;

M – среднее значение;

MAR – MAR-тест (смешанная антиглобулиновая реакция, от англ. mixed antiglobulin reaction);

Me – медиана;

NO – оксид азота (Nitric oxide);

Nrf2 – NF-E2-связанный фактор 2 (NF-E2-related factor 2);

NF- κ B – ядерный фактор каппа би (nuclear factor κ B);

p – белок (protein);

SCD – Sperm Chromatin Dispersion;

SCSA – Sperm Chromatin Structure Assay;

SD – стандартное отклонение;

SPSS – компьютерная программа (Statistical Package for the Social Science);

t – критерий Стьюдента;

U – критерий Вилкоксона-Манна-Уитни;

χ^2 – хи-квадрат (критерий Пирсона)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авадиева, Н.Э. Применение ДНК фрагментации спермы в андрологической практике / Н.Э. Авадиева // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 7-11.
2. Аль-Шукри, С.Х. К вопросу об оценке подвижности сперматозоидов с учетом показателей MAR-теста / С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец, С.В. Фанарджян // Урологические ведомости. – 2013. – Т. 3, № 4. – С. 3-5.
3. Аль-Шукри, С.Х. Нарушение сперматогенеза и исходы вспомогательных репродуктивных технологий при различных формах гипогонадизма / С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец, В.А. Торопов // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 21-28.
4. Антиоксидантная терапия – ключ к лечению идиопатического мужского бесплодия / Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова, С.И. Гамидов [и др.] // Медицинский Совет. – 2017. – № 20. – С. 177-181.
5. Аполихин, О.И. Лазерная терапия при мужском бесплодии. Ч. 1. Этиология и патогенез. Экспериментальные исследования / О.И. Аполихин, С.В. Москвин // Урология. – 2017. – № 5. – С. 115-123.
6. Аполихин, О.И. Лазерная терапия при мужском бесплодии. Ч. 2. Систематический обзор клинических исследований / О.И. Аполихин, С.В. Москвин // Урология. – 2017. – № 6. – С. 164-171.
7. Божедомов, В.А. Иммунное мужское бесплодие. Учебное пособие / В.А. Божедомов, Г.Т. Сухих. – М.: Е-нота, 2018. – 80 с.
8. Божедомов, В.А. Мужское иммунологическое бесплодие (этиология, патогенез, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.40, 14.00.36 / Божедомов Владимир Александрович. – М., 2001. – 45 с.
9. Божедомов, В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы / В.А. Божедомов // Урология. – 2016. – № 1 (приложение 1). – С. 29-35.
10. Борисов, В.В. Снижение мужского репродуктивного потенциала в России: причины, диагностика, возможности коррекции / В.В. Борисов // Урология. – 2020. – № 4. – С. 157-164.

11. Брагина, Е.Е. Генетически обусловленные нарушения подвижности сперматозоидов человека / Е.Е. Брагина, Е.А. Арифалин, Е.П. Сенченков // Онтогенез. – 2016. – Т. 47, № 5. – С. 271-286.

12. Варикоцеле как одна из причин снижения мужской фертильности / Т.М. Сорокина, М.В. Андреева, В.Б. Черных [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 27-35.

13. Варикоцеле: роль в развитии мужского бесплодия и методики хирургического лечения / Н.Д. Ахвледиани, И.А. Рева, А.С. Чернушенко [и др.] // Урология. – 2020. – № 4. – С. 111-118.

14. Винник, Ю.Ю. Диагностика мужского бесплодия: современное состояние проблемы. Клиническая лекция / Ю.Ю. Винник, В.В. Борисов // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 65-69.

15. Владимиров, Ю.А. Фотобиологические принципы применения лазерного излучения / Ю.А. Владимиров, А.Н. Осипов, Г.И. Клебанов // Биохимия. – 2004. – № 1. – С. 81-103.

16. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели эякулята у больных хроническим простатитом / С.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская [и др.] // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 8-12.

17. Влияние протеолитических ферментов на систему антиоксидантной защиты эякулята у мужчин с бесплодием в браке / А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, Н.А. Ноздрачев [и др.] // Урология. – 2019. – № 4. – С. 69-73.

18. Генетически обусловленные формы бесплодия у мужчин: основные характеристики и практические аспекты лабораторной диагностики / Д.С. Михайленко, И.Ю. Соболев, Е.А. Ефремов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 1. – С. 96-104.

19. Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности / Н.Ю. Сафина, Т.А. Яманди, В.Б. Черных [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 40-51.

20. Гизингер, О.А. Нормализующие эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения в отношении функционально-метаболического статуса нейтрофилов эякулята и кинетических возможностей сперматозоидов у пациентов с хламидийной инфекцией / О.А. Гизингер, О.В. Францева // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 2(1), № 19. – С. 9-11.

21. Горюнов, С.В. Влияние низкоэнергетического лазерного излучения на сперматозоиды человека (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Горюнов С.В. – М., 1996. – 23 с.

22. Докозагексаеновая кислота в лечении идиопатических форм мужского бесплодия / И.В. Виноградов, С.И. Гамидов, М.Ю. Гамблия [и др.] // Урология. – 2019. – № 1. – С. 1-5.

23. Евдокимов, В.В. Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах / В.В. Евдокимов, О.Б. Жуков, Е.В. Бабушкина // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, №2. – С. 65-67.

24. Евдокимов, В.В. Оксидативный стресс и патозооспермия / В.В. Евдокимов, О.Б. Жуков, Ю.В. Кастрикин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 2. – С. 73-77.

25. Епанчинцева, Е.А. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов – необходимость для современной клинической практики / Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, В.А. Божедомов // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 14-21.

26. Ефремов Е.А. Возможная роль предстательной железы в формировании идиопатического мужского бесплодия / Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонина, В.В. Симаков // Лечебное дело. – 2019. – № 3. – С. 74-79.

27. Ефремов, Е.А. Возможные риски при терапии тестостероном / Е.А. Ефремов, С.С. Красняк // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 1. – С. 90-96.

28. Ефремов, Е.А. Роль антиоксидантов в улучшении параметров эякулята и клинических исходов у бесплодных пар / Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонина,

С.С. Красняк // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 2. – С. 61-65.

29. Жуков, О.Б. Бесплодие у мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом / О.Б. Жуков, Л.И. Астафьева, С.В. Блинова // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 70-75.

30. Ибишев, Х.С. Иммунологические аспекты мужского бесплодия: обзор литературы 2016 - 2020 годов / Х.С. Ибишев, Э.А. Мамедов, Г.А. Магомедов // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 97-102.

31. Ибишев, Х.С. Идиопатическое мужское бесплодие и папилломавирусная инфекция. Х.С. Ибишев, Н.Н. Рябенченко, Г.А. Магомедов // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 51-58.

32. Калинина, С.Н. Лечение сперматологических нарушений и оксидативного стресса после перенесенных репродуктивно значимых заболеваний, вызванных инфекциями, передающимися половым путем / С.Н. Калинина, Д.Г. Кореньков, В.Н. Фесенко // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 5-15.

33. Камалов, А.А. Изменения уровня иммуноглобулинов (антиспермальных антител классов а и g) у пациентов с инфертильностью на фоне терапии просперматогенным биостимулятором / А.А. Камалов, Д.А. Охоботов // Медицинский совет. – 2017. – № 13. – С. 144-149.

34. Капутовский, А.А. Роль препаратов растительного происхождения, витаминов и микроэлементов в лечении нарушений мужской сексуальной функции и мужского бесплодия / А.А. Капутовский // Урология. – 2019. – № 4. – С. 168-170.

35. Кореньков, Д.Г. Роль гипербарической оксигенации в сочетании с антиоксидантами в лечении идиопатического мужского бесплодия / Д.Г. Кореньков, С.Н. Калинина, В.Н. Фесенко // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 43-54.

36. Корнеев, И.А. Терапия мужского бесплодия: анализ исследований / И.А. Корнеев // Медицинский совет. – 2019. – № 13. – С. 99-104.

37. Коршунов, М.Н. ДНК-фрагментация сперматозоидов: этиология, патогенез, влияние на репродуктивную функцию / М.Н. Коршунов, Е.С. Коршунова, С.П. Даренков // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 337-345.

38. Коршунов, М.Н. Прогностическая ценность показателя ДНК фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята / М.Н. Коршунов, Е.С. Коршунова, С.П. Даренков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 3. – С. 70-76.

39. Кравцова, Н.С. Стимуляция сперматогенеза у мужчин комбинированной терапией фолликулостимулирующим гормоном и хорионическим гонадотропином при патозооспермии и бесплодии в случаях неэффективности монотерапии хорионическим гонадотропином или антиэстрогеном / Н.С. Кравцова, Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 29-33.

40. Крупин, В.Н. Варикоцеле и репродуктивная функция мужчин / В.Н. Крупин, М.Н. Уездный, А.В. Крупин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 3. – С.104-109.

41. Кульченко, Н.Г. Морфологические изменения в ткани яичка при бесплодии / Н.Г. Кульченко, Г.А. Демяшкин // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 38-42.

42. Мазо, Е.Б. Использование локальной низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении мужчин с секреторным бесплодием / Е.Б. Мазо, К.А. Силуянов // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – № 2. – С. 101-102.

43. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин / Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, М.А. Свиридова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 47-53.

44. Мельников, В.Л. Аутоиммунные заболевания. Учебное пособие / В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова, Л.В. Мельников. – П.: ПГУ, 2015. – 68 с.

45. Молекулярные и метаболические аспекты мужского бесплодия / В.Н. Павлов, Э.Ф. Галимова, Б.Ф. Терегулов [и др.] // Вестник урологии. – 2016. – № 2. – С. 40-59.

46. Москвин, С.В. Лазерный свет – можно ли им навредить? / С.В. Москвин, А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23. – № 3. – С. 265-283.

47. Москвин, С.В. Клиническое обоснование эффективности лазерной терапии мужского бесплодия / С.В. Москвин, С.Ю. Боровец, В.А. Торопов // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, № 1 – С. 47-55.

48. Москвин, С.В. Экспериментальное обоснование эффективности лазерной терапии мужского бесплодия / С.В. Москвин, С.Ю. Боровец, В.А. Торопов // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 44-53.

49. Москвин, С.В. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия» Т.2. / С.В. Москвин. – М.; Тверь: Триада, 2014. – 896 с.

50. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы / Г.С. Лебедев, Н.А. Голубев, И.А. Шадеркин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 4-12.

51. Нарушение конденсации хроматина сперматозоидов и фрагментация ДНК сперматозоидов – есть ли корреляция? / Е.Е. Брагина, Е.А. Арифудин, Е.М. Лазарева [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – № 1. – С. 48-61.

52. Наумов, Н.П. Роль антиоксидантов в профилактике мужского бесплодия / Н.П. Наумов, П.А. Щеплев, В.В. Полозов // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 22-29.

53. Опыт лечения аутоиммунного мужского бесплодия у пациентов с хроническим простатитом категории 4 / Д.Г. Почерников, Е.Ю. Винокуров, А.И. Стрельников [и др.] // Урология. – 2014. – № 5. – С. 75-80.

54. Опыт применения антиоксидантов для улучшения показателей спермограммы при идиопатическом бесплодии у мужчин / Ф.Р. Асфандияров,

Э.Р. Абдулхакимов, Ф.К. Абдулхакимов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 116-121.

55. Осадчук, Л.В. Исследование показателей сперматогенеза и гормонального статуса у молодых мужчин западной Сибири / Л.В. Осадчук, Н.Н. Кузнецова, М.Н. Клещев // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 4. – С. 74-79.

56. Осадчук, Л.В. Популяционные исследования мужского репродуктивного потенциала: качество сперматозоидов как маркер репродуктивного здоровья / Л.В. Осадчук, А.В. Осадчук // Урология. – 2020. – № 3. – С. 111-120.

57. Особенности мужской инфертильности как единственного фактора бесплодия супружеской пары в клинике ВРТ / А.Н. Сулима, В.В. Литвинов, П.М. Клименко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4, С. 68-73.

58. Патент № 2155596 Российская Федерация, МПК А61К 35/48 (2006.01), А61К 35/54 (2006.01), А61Р 15/08 (2006.01). Способ лечения аутоиммунного мужского бесплодия: № 98114558/14; заявл. 24.07.1998, опубл. 10.09.2000 / Г.Т. Сухих. – Текст: непосредственный.

59. Патент № 2238096 Российская Федерация, МПК А61К 31/573 (2006.01), А61М 1/38 (2006.01), А61Р 15/08 (2006.01). Способ лечения аутоиммунного бесплодия у мужчин: № 2003133503/14; заявл. 20.11.2003, опубл. 20.10.2004 / Д.Г. Кореньков. – Текст: непосредственный.

60. Патент № 2406549 Российская Федерация, МПК А61N 5/067 (2006.01), А61К 31/355 (2006.01), А61К 31/07 (2006.01), А61Р 15/08 (2006.01). Способ комплексной стимуляции сперматогенеза: № 2009139823/14; заявл. 28.10.2009, опубл. 20.12.2010 / В.М. Чекмарев, И.В. Харченко, А.Е. Машков. – Текст: непосредственный.

61. Патент № 2748895 Российская Федерация МПК А61N 5/067 (2006.01), А61Р 15/08 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/74 (2006.01). Способ прогнозирования эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторной астенозооспермии: № 2020125298: заявл. 21.07.2020, опубл.

01.06.2021 / М.К. Потапова, С.Ю. Боровец, А.В. Соколов, С.Х. Аль-Шукри, А.В. Тишков. – Текст: непосредственный.

62. Первова, Ю.В. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на мужскую фертильность / Ю.В. Первова, Т.В. Старикова // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21, № 3. – С. 61-68.

63. Перспективы системной энзимотерапии при мужском иммунном бесплодии / С.Н. Калинина, Д.Г. Кореньков, В.Н. Фесенко [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 49-59.

64. Повышенное содержание антиспермальных антител как предиктор неблагоприятного исхода беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий / Д.Г. Почерников, А.М. Герасимов, С.Г. Гусейнова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 69-74.

65. Почерников, Д.Г. Опыт лечения идиопатической формы мужского бесплодия за последние пять лет (обзор литературы) / Д.Г. Почерников // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 2 (1). – С. 26-29.

66. Применение комплекса нутриентов при идиопатическом мужском бесплодии в форме астено- и/или тератозооспермии: поиск предикторов эффективности лечения (предварительные результаты) / В.А. Божедомов, А.А. Камалов, Г.Е. Божедомова [и др.] // Урология. – 2018. – № 5. – С. 53-59.

67. Применение лазера низкой интенсивности в репродуктологии / О.А. Гизингер, О.И. Летяева, О.В. Францева [и др.] // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2014. – Т. 4, № 27. – С. 29-33.

68. Применение хорионического гонадотропина в качестве гормональной стимулирующей терапии при патоспермии / Е.А. Ефремов, Х.З. Хизриев, Ю.В. Кастрикин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 4. – С. 62-68.

69. Применение L- и ацетил-L-карнитин в комбинации с кломифена цитратом и комплексом антиоксидантов для лечения идиопатического мужского бесплодия: проспективное рандомизированное исследование / В.А. Божедомов, Н.А. Липатова, Г.Е. Божедомова [и др.] // Урология. – 2017. – № 3. – С. 22-32.

70. Ракевич, М.В. Методы консервативного лечения мужского бесплодия / М.В. Ракевич // Медицинские новости. – 2016. – №. 9. – 13-17.

71. Распространенность инфекций, передающихся половым путем, у мужчин, состоящих в бесплодном браке / И.А. Корнеев, Р.Д. Зассеев, И.Г. Шевчук [и др.] // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 30-35.

72. Роживанов, Р.В. Структура патозооспермии у молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом / Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 32-37.

73. Роль антиоксидантных молекул в терапии мужского бесплодия и подготовке мужчины к зачатию ребенка / С.И. Гамидов [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – №3. – С. 122-129.

74. Роль ингибина В в регуляции сперматогенеза и его клиническая значимость при мужском бесплодии / Н.П. Лихоносков, А.Х. Аюб, А.Ю. Бабенко [и др.] // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 39-45.

75. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 28-36.

76. Роль мужчины в привычном невынашивании беременности у супругов / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова [и др.] // Урология. – 2016. – № 1 (прил. 1). – С. 35-43.

77. Рыкова, О.В. Мужской фактор бесплодия: алгоритм лабораторной диагностики причин (часть 2) / О.В. Рыкова // Международный эндокринологический журнал – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 246-252.

78. Седова, А.О. Влияние химических и мелкодисперсных поллютантов атмосферного воздуха на сперматогенез и параметры эякулята / А.О. Седова // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20, № 2. – С. 29-34.

79. Симодейко, А.А. Рациональные подходы хирургического лечения и реабилитации больных крипторхизмом (экспериментально-клиническое

исследование) : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Симодейко А.А. – М., 1994. – 42 с.

80. Современный взгляд на патогенез варикоцеле и проблему развития его рецидивов / В.В. Студенникова, Л.О. Севергина, Д.Г. Цариченко [и др.] // Урология. – 2018. – № 1. – С. 150-154.

81. Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин / Е.А. Ефремов, С.Ю. Шеховцев, А.О. Бутов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 3. – С. 64-69.

82. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом / С.А. Репина, С.А. Красовский, Г.В. Шмарина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 1. – С. 26-37.

83. Способ повышения функционального метаболического статуса сперматозоидов, полученных из семенной жидкости здорового человека, в условиях *in vitro* и *in vivo* / О.А. Гизингер, И.И. Долгушин, О.В. Францева [и др.] // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2015. – Т. 1, № 28. – С. 35-37.

84. Урология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – М.: Медфорум, 2017. 544 с.

85. Усупбаев, А.Ч. Анализ микроделеций AZF локуса Y хромосомы у мужчин с бесплодием / А.Ч. Усупбаев, Б.А. Рысбаев, К.Н. Стамбекова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 2. – С. 90-93.

86. Фаниев, М.В. Современные стратегии ведения инфертильных мужчин с хроническим бактериальным простатитом на этапе прегравидарной подготовки в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий / М.В. Фаниев, Н.П. Шевченко, З.А. Кадыров // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18, №. 3. – С. 44-53.

87. Формы патозооспермии у мужчин с бесплодием в браке и/или с нарушениями репродуктивной системы / М.В. Андреева, С.Ш. Хаят,

Т.М. Сорокина [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18, №. 2. – С. 33-38.

88. Фрагментация ДНК сперматозоидов: клиническая значимость, причины, методы оценки и коррекции / С.Ю. Боровец, В.А. Егорова, А.М. Гзгзян [и др.] // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 173-180.

89. Фрагментация ДНК сперматозоидов: связь с параметрами сперматогенеза у молодых мужчин / Л.В. Осадчук, Д.А. Татару, Н.Н. Кузнецова [и др.] // Урология. – 2016. – № 6. – С. 118-123.

90. Хайрутдинов, К.Н. Мужское бесплодие – проблема XXI века / К.Н. Хайрутдинов, М.Э. Ситдыкова, А.Ю. Зубков // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 185-189.

91. Чалый, М.Е. Мужское бесплодие / М.Е. Чалый, Н.Д. Ахвледиани, Р.Р. Харчилава // Урология. – 2017. – № S2. – С. 4-19.

92. Черных, В.Б. Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему / В.Б. Черных, О.А. Соловова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 7. – С. 19-24.

93. Черных, В.Б. Новые молекулярные технологии в диагностике генетических причин мужского бесплодия / В.Б. Черных, Т.А. Яманди, Н.Ю. Сафина // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 10-22.

94. Шевырин, А.А. Современный взгляд на лечение нарушений мужской фертильной функции / А.А. Шевырин // Медицинское обозрение. – 2018. – № 12. – С. 30-35.

95. Этиология аутоиммунного мужского бесплодия / В.А. Божедомов, М.А. Николаева, И.В. Ушакова [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2013. – № 2. – С. 68-76.

96. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 82-87.

97. Яковлева, Л.М. Патогенетические аспекты мужской субфертильности при ожирении: обзор экспериментальных и клинических исследований / Л.М. Яковлева, В.В. Порфирьев // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 37-42.

98. A search for molecular mechanisms underlying male idiopathic infertility / A. Bracke, K. Peeters, U. Punjabi [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2018. – Vol. 36, № 3. – P. 327-339.

99. A schematic overview of the current status of male infertility practice / A. Agarwal, A. Majzoub, N. Parekh [et al.] // *World J. Mens Health*. – 2020. – Vol. 38, № 3. – P. 308-322.

100. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility / F. Del Giudice, G.M. Busetto, E. De Berardinis [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 360-367.

101. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome / L. Simon, A. Zini, A. Dyachenko [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 80-90.

102. A unique view on male infertility around the globe / A. Agarwal, A. Mulgund, A. Hamada [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2015. – № 13, P. 37.

103. Abnormal human sperm parameters contribute to sperm DNA fragmentation in men with varicocele / Y.S. Park, S.H. Lee, H.W. Choi [et al.] // *World J. Mens Health*. – 2018. – Vol. 36, № 3. – P. 239-247.

104. Adverse effects of paternal obesity on the motile spermatozoa quality / G. Raad, J. Azouri, K. Rizk [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0211837.

105. Agarwal, A. Proteomic analyses of human sperm cells: understanding the role of proteins and molecular pathways affecting male reproductive health / A. Agarwal, M.K. Panner Selvam, S. Baskaran // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 1621.

106. Ahn, J.Ch. The effects of low level laser therapy (LLLT) on the testis in elevating serum testosterone level in rats / J.Ch. Ahn, Y.H. Kim, Ch.K. Rhee // *Biomedical Research*. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 28-32.
107. Antioxidants for male subfertility / R.M. Smits, R. Mackenzie-Proctor, A. Yazdani [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. CD007411.
108. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis / D. Cui, G. Han, Y. Shang [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2015. – № 444. – P. 29-36.
109. Association of anti-sperm antibodies with chronic prostatitis: a systematic review and meta-analysis / Y. Jiang, D. Cui, Y. Du [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 118. – P.85-91.
110. Aziz, N. *The Diagnosis and Treatment of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians* / N. Aziz, A. Agarwal // L.: Springer International Publishing, 2017. 304 p.
111. Bach, P.V. Sperm DNA damage and its role in IVF and ICSI / P.V. Bach, P.N. Schlegel // *Basic Clin. Androl.* – 2016. – № 26. – P.15.
112. Barati, E. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management / E. Barati, H. Nikzad, M. Karimian // *Cell Mol. Life Sci.* – 2020. – Vol. 77, № 1. – P. 93-113.
113. Benefits of empiric nutritional and medical therapy for semen parameters and pregnancy and live birth rates in couples with idiopathic infertility: a systematic review and meta-analysis / M.I. Omar, R.P. Pal, B.D. Kelly [et al.] // *Eur. Urol.* – 2019. – Vol. 75, № 4. – P. 615-625.
114. Bonert, V. Do nothing but observe microprolactinomas: when and how to replace sex hormones? / V. Bonert // *Pituitary*. – 2020. – Vol. 23, № 3. – P. 307-313.
115. Brannigan, R.E. Introduction: surgical treatment of male infertility: a state-of-the-art overview / R.E. Brannigan // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111, № 3. – P. 413-414.

116. Cannarella, R. FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies / R. Cannarella, S. La Vignera, R.A. Condorelli // *Asian J. Androl.* – Vol. 22, № 3. – P. 309-316.
117. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts / M. Punab, O. Poolamets, P. Paju [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 18-31.
118. Chiu, W.W. Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies / W.W. Chiu, L.W. Chamley // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 82, № 3. – P. 529-35.
119. Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: a systematic review / M. Loebenstein, J. Thorup, D. Cortes [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2020. – Vol. 55, № 7. – P. 1201-1210.
120. Defining hypogonadism in male partners of couples with unexplained infertility / J.C. Trussell, A. Delu, R.J. Kiltz [et al.] // *Can. J. Urol.* – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 10306-10311.
121. Durairajanayagam, D. Lifestyle causes of male infertility / D. Durairajanayagam // *Arab. J. Urol.* – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 10-20.
122. Effect of 830-nm diode laser irradiation on human sperm motility / R.S. Yazdi, S. Bakhshi, J. F. Alipoor [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 97-104.
123. Effect of antioxidant supplements on sperm parameters in infertile male smokers: a single-blinded clinical trial / S. Sadaghiani, S. Fallahi, H. Heshmati [et al.] // *AIMS Public Health.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 92-99.
124. Effect of Diode Lasers on human sperm motility / E. Fekrazad, H. Keyhan, R. Fekrazad [et al.] // *Academic Research International.* – 2014. – Vol. 5, № 5. – P. 21-25.
125. Effect of folic acid and zinc supplementation in men on semen quality and live birth among couples undergoing infertility treatment: a randomized clinical trial / E.F. Schisterman, L.A. Sjaarda, T. Clemons [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 1. – P. 35-48.

126. Effect of laser rays on wound healing / E. Mester, T. Spiry, B. Szende [et al.] // *Amer. J. Surg.* – 1971. – № 122. – P. 532-535.
127. Effect of pre-irradiation with different doses, wavelengths, and application intervals of low-level laser therapy on cytochrome c oxidase activity in intact skeletal muscle of rats / G.M. Albuquerque-Pontes, R.P. Vieira, S.S. Tomazoni [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 59-66.
128. Effects of photobiomodulation therapy (PBMT) on bovine sperm function / A.F.P. Siqueira, F.S. Maria, C.M. Mendes [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1245-1250.
129. Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis / R. Cannarella, R.A. Condorelli, L.M. Mongioi [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 20, № 12. – P. 1517-1525.
130. Efficacy of antioxidant supplementation on conventional and advanced sperm function tests in patients with idiopathic male infertility / M. Arafa, A. Agarwal, A. Majzoub [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 219.
131. El Meliegy, A. Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man / A. El Meliegy, A. Motawi, M.A.A. El Salam / *Arab. J. Urol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 140-147.
132. Environmental contaminants and male infertility: effects and mechanisms / V. Selvaraju, S. Baskaran, A. Agarwal [et al.] // *Andrologia*. – 2020. – Vol. 53, № 1. – P. e13646.
133. Epididymal more than testicular abnormalities are associated with the occurrence of antisperm antibodies as evaluated by the MAR test / F. Lotti, E. Baldi, G. Corona [et al.] // *Human Reproduction*. – 2018. – Vol. 33, № 8. – P. 1417-1429.
134. Esteves, S.C. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men / S.C. Esteves, D. Santi, M. Simoni // *Andrology*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 53-81.
135. Etiologies of sperm DNA damage and its impact on male infertility / M.K. Panner Selvam [et al.] // *Andrologia*. – 2020. – Vol. 53, № 1. – P. e13706.

136. European Academy of Andrology guideline: management of oligo-asthenoteratozoospermia / G.M. Colpi, S. Francavilla, G. Haidl [et al.] // *Andrology*. – 2018. – Vol. 6, № 4. – P. 513-524.
137. Evenson, D.P. The Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility / D.P. Evenson // *Anim. Reprod. Sci.* – 2016. – № 169. – P. 56-75.
138. Fainberg, J. Recent advances in understanding and managing male infertility / J. Fainberg, J.A. Kashanian // *F1000Res*. – 2019. – № 8. – P. F1000 Faculty Rev-670.
139. Frangez, H.B. Photobiomodulation with light-emitting diodes improves sperm motility in men with asthenozoospermia / H.B. Frangez, I. Frangez, I. Verdenik // *Lasers Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 235-240.
140. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies / V.A. Bozhedomov, M.A. Nikolaeva, I.V. Ushakova [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2015. – № 112. – P. 95-101.
141. Gabel, C.P. Sperm motility is enhanced by Low Level Laser and Light Emitting Diode photobiomodulation with a dose-dependent response and differential effects in fresh and frozen samples / C.P. Gabel, J. Carroll, K. Harrison // *Laser Ther.* – 2018. – Vol. 27, № 2. – P. 131-136.
142. Gassei, K. Experimental methods to preserve male fertility and treat male factor infertility / K. Gassei, K.E. Orwig // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105, № 2. – P. 256-266.
143. Ghuman, N. Male infertility / N. Ghuman, M. Ramalingam // *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 7-14.
144. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017 / H. Sun, T.T. Gong, Y.T. Jiang [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2019. – Vol. 11, № 23. – P. 10952-10991.

145. Hasani, A. Photobiomodulation restores spermatogenesis in the transient scrotal hyperthermia-induced mice / A. Hasani, A. Khosravi, K Rahimi // *Life Sciences*. – 2020. – Vol. 254. – P. 117767.
146. Hayden, R.P. The role of lifestyle in male infertility: diet, physical activity, and body habitus / R.P. Hayden, R. Flannigan, P.N. Schlegel // *Curr. Urol. Rep.* – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 56.
147. Helium-neon laser irradiation of cryopreserved ram sperm enhances cytochrome c oxidase activity and ATP levels improving semen quality / N. Iaffaldano, G. Paventi, R. Pizzuto [et al.] // *Theriogenology*. – 2016. – Vol. 86, № 3. – P. 778-784.
148. Henkel, R. The excessive use of antioxidant therapy: a possible cause of male infertility? / R. Henkel, S. Sandhu, A. Agarwal // *Andrologia*. – 2019. – Vol. 51, № 1. – P. e13162.
149. Henkel, R. The role of infections and leukocytes in male infertility / R. Henkel, U. Offor, D. Fisher // *Andrologia*. – 2020. – Vol. 53, № 1. – P. e13743.
150. Impact of antioxidant treatment on DNA fragmentation index: a double-blind placebo-controlled randomized trial / A. Stenqvist, K. Oleszczuk, I. Leijonhufvud [et al.] // *Andrology*. – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 811-816.
151. Human chorionic gonadotropin treatment: a viable option for management of secondary hypogonadism and male infertility / J. Fink, B.J. Schoenfeld, A.C. Hackney [et al.] // *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* – 2020. – № 21. – P. 1-8.
152. Impact of light irradiation on preservation and function of mammalian spermatozoa / M. Yeste, M. Castillo-Martin, S. Bonet [et al.] // *Animal Reproduction Science*. – 2018. – Vol. 194. – P. 19-32.
153. Improvement in pregnancy outcomes in couples with immunologically male infertility undergoing prednisolone treatment and conventional in vitro fertilization preceded by sperm penetration assay: a randomized controlled trial / A.M. Taiyeb, M.T. Ridha-Albarzanchi, S.M. Taiyeb [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 58, № 3. – P. 448-457.

154. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? / M. Fijak, A. Pilatz, M.P. Hedger [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 416-441.
155. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review / K. Buhling, A. Schumacher, C.Z. Eulenburg [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 269-279.
156. International Committee for monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009 / F. Zegers-Hochschild, G.D. Adamson, J. de Mouzon [et al.] // *Fertility and sterility. WHO*. – 2009. – Vol. 92, № 5. – P. 1520-1524.
157. Karu, T.I. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation / T.I. Karu // *Photochem. Photobiol.* – 2008. – Vol. 84, № 5. – P. 1091-1099.
158. Kemper, K.J. "Let there be light." Research on phototherapy, light therapy, and photobiomodulation for healing - Alternative therapy becomes mainstream / K.J. Kemper // *Complement. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 41. – P. A1-A6.
159. Krausz, C. Genetics of male infertility / C. Krausz, A. Riera-Escamilla // *Nat. Rev. Urol.* – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 369-384.
160. Kumar, N. Reactive oxygen species in seminal plasma as a cause of male infertility / N. Kumar, A.K. Singh // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 147, № 10. – P. 565-572.
161. Laser radiation and motility patterns of human sperm / F. Lenzi, F. Claroni, L. Gandini [et al.] // *Archives of Andrology*. – 1989. – Vol. 23, № 3. – P. 229-234.
162. Leung, A.K. Gaps in male infertility health services research / A.K. Leung // *Transl. Androl. Urol.* – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. S303-S309.
163. Low-level laser (light) therapy increases mitochondrial membrane potential and ATP synthesis in C2C12 myotubes with a peak response at 3-6 h / C. Ferraresi, B. Kaippert, P. Avci [et al.] // *Photochem. Photobiol.* – 2015. – Vol. 91, № 2. – P. 411-416.

164. Low-level laser therapy to recovery testicular degeneration in rams: effects on seminal characteristics, scrotal temperature, plasma testosterone concentration, and testes histopathology / M.B. Alves, R.P. de Arruda, L. Batissaco [et al.] // *Lasers Med Sci.* – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 695-704.
165. Lu, J.C. Antisperm immunity and infertility / J.C. Lu, Y.F. Huang // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 113-126.
166. Lubart, R. Photostimulation as a function of different wavelengths / R. Lubart, H. Friedmann, R. Lavie // *Laser Ther.* – 2000. – Vol. 12, № 1. – P. 38-41.
167. Majzoub, A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate / A. Majzoub, A. Agarwal // *Arab. J. Urol.* – 2018. – Vol.16, № 1. – P. 113-124.
168. Makela, J.A. Testis development / J.A. Makela, J. Koskenniemi, H.E. Virtanen // *Endocrine Reviews.* – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 857-905.
169. Male infertility diagnosis and treatment in the era of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection / M.M. Pan, M.S. Hockenberry, E.W. Kirby [et al.] // *Med. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 102, № 2. – P. 337-347.
170. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility / A. Agarwal, N. Parekh, M.K. Panner Selvam [et al.] // *World J. Mens Health.* – 2019. – Vol. 37, № 3. – P. 296-312.
171. McQueen, D.B. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / D.B. McQueen, J. Zhang, J.C. Robins // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 112, № 1. – P. 54-60.
172. Measuring sperm DNA fragmentation and clinical outcomes of medically assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis / M. Cissen, M.V. Wely, I. Scholten [et al.] // *M. PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0165125.
173. Molecular biology of spermatogenesis: novel targets of apparently idiopathic male infertility / R. Cannarella, R.A. Condorelli, L.M. Mongioi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 5. – P.1728.

174. Moskvin, S.V. Effectiveness of low level laser therapy for treating male infertility / S.V. Moskvin, O.I. Apolikhin // *BioMedicine*. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 1-15.
175. Moskvin, S.V. Low-level laser therapy in Russia: history, science and practice / S.V. Moskvin // *J. Lasers Med. Sci.* – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 56-65.
176. Musstaf, R.A. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review / R.A. Musstaf, D.F.L. Jenkins, A.N. Jha // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2019. – Vol. 95, № 2. – P. 120-143.
177. Near infrared low-level laser therapy and cell proliferation: the emerging role of redox sensitive signal transduction pathways / M. Migliario, M. Sabbatini, C. Mortellaro [et al.] // *J. Biophotonics*. – 2018. – Vol. 11, № 11. – P. e201800025.
178. Optimal endocrine evaluation and treatment of male infertility / S.C. McGriff, E.M. Lo, J.M. Hotaling [et al.] // *Urol. Clin. North Am.* – 2020. – Vol. 47, № 2. – P. 139-146.
179. Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction / Y.J. Menezo, E. Silvestris, B. Dale [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2016. – Vol. 33, № 6. – P. 668-683.
180. Oxidative stress and male infertility / S. Bisht, M. Faiq, M. Tolahunase [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2017. – Vol. 14, № 8. – P. 470-485.
181. Palani, A.F. Effect of serum antioxidant levels on sperm function in infertile male / A.F. Palani // *Middle East Fertility Society Journal*. – 2018. – Vol. 23. – P. 19-22.
182. Photobiomodulation therapy for male infertility / L. Zupin, L. Pascolo, S. Luppi [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2020. – Vol. 35, № 8. – P. 1671-1680.
183. Photobiomodulation with light-emitting diodes improves sperm motility in men with asthenozoospermia / H. Ban Frangez, I. Frangez, I. Verdenik [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 235-240.
184. Photobiomodulation with 810 nm wavelengths improves human sperms' motility and viability in vitro / F. Safian, M. Ghaffari Novin, M. Karimi [et al.] // *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg.* – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 222-231.

185. Prevalence of anti-sperm antibodies and relationship of degree of sperm auto-immunization to semen parameters and post-coital test outcome: a retrospective analysis of over 10 000 men / A. Barbonetti, C. Castellini, S. D'Andrea [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 34, № 5. – P. 834-841.
186. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility / A.D. Bui, R. Sharma, R. Henkel [et al.] // *Andrologia.* – 2018. – Vol. 50, № 8. – P. e13012.
187. Red light improves spermatozoa motility and does not induce oxidative DNA damage / D. Preece, K.W. Chow, V. Gomez-Godinez [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 46480.
188. Relationship between antisperm antibodies, sperm movement, and semen quality / M.J. Munuce, C.L. Berta, F. Pauluzzi [et al.] // *Urol. Int.* – 2000. – Vol. 65, № 4. – P. 200-203.
189. Role of antisperm antibodies in infertility, pregnancy, and potential for contraceptive and antifertility vaccine designs: research progress and pioneering vision / A.S. Vickram, K. Dhama, S. Chakraborty [et al.] // *Vaccines (Basel).* – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 116.
190. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility / A. Agarwal, M. Rana, E. Qiu [et al.] // *Andrologia.* – 2018. – Vol. 50, № 11. – P. e13126.
191. Role of reactive oxygen species in low level light therapy / A. C-H. Chen, Y-Y. Huang, P.R. Arany [et al.] // *Proc. SPIE.* – 2009. – Vol. 7165. – 11 p.
192. Rumke, P. The presence of sperm antibodies in the serum of two patients with oligospermia / P. Rumke // *Vox Sang.* – 1954. – № 4. – P. 135-140.
193. Salama, N. Light-emitting diode exposure enhances sperm motility in men with and without asthenospermia: preliminary results / N. Salama, M. El-Sawy // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2015. – Vol. 87, № 1. – P. 14-19.
194. Santi, D. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management – metaanalyses / D. Santi,

G. Spaggiari, M. Simoni // *Reprod. Biomed. Online.* – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 315-326.

195. Simoni, M. FSH treatment of male idiopathic infertility: time for a paradigm change / M. Simoni, D. Santi // *Andrology.* – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 535-544.

196. Smith, K.C. The photobiological basis of low level laser radiation therapy / K.C. Smith // *Laser therapy.* – 1991. – Vol. 3, № 1. – P. 19-24.

197. Sonography in male infertility: a look beyond the obvious / P. Sihag, A. Tandon, R. Pal [et al.] // *J. Ultrasound.* – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 265-276.

198. Sperm DNA fragmentation is correlated with poor embryo development, lower implantation rate, and higher miscarriage rate in reproductive cycles of non-male factor infertility / E.Jr. Borges, B.F. Zanetti, A.S. Setti [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 112, № 3. – P. 483-490.

199. Sperm DNA fragmentation, recurrent implantation failure and recurrent miscarriage / C. Coughlan, H. Clarke, R. Cutting [et al.] // *Asian Journal of Andrology.* – 2015. – Vol. 17. – P. 681-685.

200. Suliga, E. The relationship between diet, energy balance and fertility in men / E. Suliga, S. Gluszek // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2020. – Vol. 90, № 5-6. – P. 514-526.

201. Synchrotron radiation soft X-ray microscopy and low energy X-ray fluorescence to reveal elemental changes in spermatozoa treated with photobiomodulation therapy / L. Zupin, L. Pascolo, A. Gianoncelli [et al.] // *Anal. Methods.* – 2020. – Vol. 12, № 29. – P. 3691-3696.

202. Tadakuma, T. Possible application of the laser in immunobiology / T. Tadakuma // *Keio J. Med.* – 1993. – Vol. 42, № 4. – P. 180-182.

203. Taha, M.F. Quantitative and qualitative changes of the seminiferous epithelium induced by Ga. Al. As. (830 nm) laser radiation / M.F. Taha, M.R. Valojerdi // *Lasers Surg. Med.* – 2004. – Vol. 34, № 4. – P. 352-359.

204. The effects of laser light on sperm motility and velocity in vitro / H. Sato, M. Landthaler, D. Haina [et al.] // *Andrologia.* – 1984. – Vol. 16, № 1. – P. 23-25.

205. The effect of low-level laser irradiation on dog spermatozoa motility is dependent on laser output power / M.I. Corral-Baques, M.M. Rivera, T. Rigau [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2009. – Vol. 24, № 5. – P. 703-713.
206. The effect of low-level laser irradiation on sperm motility, and integrity of the plasma membrane and acrosome in cryopreserved bovine sperm / G.H. Fernandes, T. Carvalho Pde, A.J. Serra [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0121487.
207. The effects of low-level laser light exposure on sperm motion characteristics and DNA damage / R.S. Firestone, N. Esfandiari, S.I. Moskovtsev [et al.] // *Journal of Andrology.* – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 469-473.
208. The epididymal immune balance: a key to preserving male fertility / A. Voisin, F. Saez, J.R. Drevet [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 531-539.
209. The impact of drugs on male fertility: a review / M. Semet, M. Paci, J. Saias-Magnan [et al.] // *Andrology.* – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 640-663.
210. The irradiation of rabbit sperm cells with He-Ne laser prevents their in vitro liquid storage dependent damage / N. Iaffaldano, M.P. Rosato, G. Paventi [et al.] // *Anim. Reprod. Sci.* – 2010. – Vol. 119, № 1-2. – P. 123-129.
211. The possible application of low reactive-level laser therapy (LLLT) in the treatment of male infertility: a preliminary report / P. Hasan, S.A. Rijadi, S. Purnomo [et al.] // *Laser Therapy.* – 1989. – Vol. 1, № 1. – P. 49-50.
212. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis / P.K. Bundhun, G. Janoo, A. Bhurtu [et al.] // *BMC Public Health.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 36.
213. Tournaye, H. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment / H. Tournaye, C. Krausz, R.D. Oates // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, № 7. – P. 544-553.
214. Treatment of idiopathic oligozoospermia with combined human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotrophin: a randomised, doubleblinded, placebo-controlled clinical study / N. Zhao, X.L. Lu, J.T. Li [et al.] // *Andrologia.* – 2019. – Vol. 51, № 6. – P. e13271.

215. Tsai, S-R. Biological effects and medical applications of infrared radiation / S-R. Tsai, M. Hamblin // *Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology*. – 2017. – Vol. 170. – P. 197-207.
216. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading / S. Freeman, M. Bertolotto, J. Richenberg [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 11-25.
217. Vander Borgh, M. Fertility and infertility: definition and epidemiology / M. Vander Borgh, C. Wyns // *Clin. Biochem.* – 2018. – Vol. 62. – P. 2-10.
218. Varicocele and male infertility / C.F.S. Jensen, P. Ostergren, J. Dupree [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2017. – Vol. 14, №9. – P. 523-533.
219. Wagner, H. Role of reactive oxygen species in male infertility: an updated review of literature / H. Wagner, J.W. Cheng, E.Y. Ko // *Arab. J. Urol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 35-43.
220. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Cambridge University Press; 2010.
221. Wilson, L. Sperm agglutinins in human semen and blood / L. Wilson // *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*. – 1954. – Vol. 85, № 4. – P. 652-655.
222. Zini, A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? / A. Zini // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 51, № 1-2. – P. 78-85.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

(справочное)

Патент № 2748895

