

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЛОМЕЙКО ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА



УДК: 616.699-008.6:614.78(477.64)-08-092

**МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ПОРУШЕНЬ МОРФО-
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СПЕРМАТОЗОЇДІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ У
ЧОЛОВІКІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ В УМОВАХ ВЕЛИКОГО
ПРОМИСЛОВОГО МІСТА (ЗАПОРІЖЖЯ ТА ЗАПОРІЗЬКА ОБЛАСТЬ)**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Запоріжжя – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Колесник Юрій Михайлович**, ректор, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології.

Офіційні опоненти:

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, **Резніков Олександр Григорович**, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації.

доктор медичних наук, професор **Воронцова Лоліта Леонідівна**, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя), завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики.

Захист відбудеться «10» вересня 2020 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.04 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «05» серпня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
к.мед.н, доцент



Т.В. Іваненко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Однією з важливих проблем, що стоять перед людством в останні десятиліття, є постаріння населення на тлі зниження народжуваності. Зростає кількість безплідних шлюбів, погіршуються показники, що характеризують репродуктивне здоров'я. Ці процеси спостерігаються в багатьох економічно розвинених країнах світу, в тому числі державах Західної і Східної Європи (Mascarenhas M. N., et al. 2012; Колесникова Л. И. и соав., 2015; Inhorn M. C., 2015; Kohn T.P. et al. 2019). Подібні тенденції простежуються і в нашій країні (Тимченко О. І., та ін. 2014). За даними статистики кількість безплідних пар на сьогодні сягає до 19,0 %, при чому доля чоловічого безпліддя становить до 50,0 % (Szkodziak P. et al., 2016; Рогозин Д.С.,2019). Ці дані підтверджені нормативними документами ВООЗ, в яких зазначено, що половина безплідних пар не можуть народити дитину саме внаслідок безпліддя чоловіка (Esteves S. C., 2014).

Доведено, що зростання частоти чоловічого безпліддя є наслідком цілого ряду факторів – соціальних, економічних, способу життя, а також екологічних проблемам довкілля. Останніми роками з'ясовані більшість етіопатогенетичних механізмів чоловічої інфертильності, розроблені ефективні методи їх лікування. Але, незважаючи на високий рівень розвитку сучасної медицини, нерідко причину інфертильності у чоловіків встановити не вдається (McQueen D.V., Zhang J., Robins J.C. 2019). В більшості випадків єдиною аномалією є патологічна спермограма, проте інших відхилень при комплексному об'єктивному та лабораторному дослідженні не визначається (Esteves S. C., 2014; Corona G. et al. 2019). Велика кількість дослідників вказують на те, що погіршення показників сперматогенезу і збільшення частоти патологічних станів чоловічої репродуктивної системи пов'язані з впливом антропогенного забруднення зовнішнього середовища (Lotti F., et al. 2016; Simoni M., Santi D. 2019). Зростання безпліддя в економічно розвинених країнах пов'язують з дією на репродуктивну систему цілого ряду несприятливих екологічних, психологічних і медико-соціальних чинників, що ведуть до зниження чоловічої фертильності (Тиктинский О. Л. и др., 2010; Ying L., et al. 2016.). При оцінці ролі хімічних сполук, велика кількість дослідників вказують на те, що збільшення частоти випадків чоловічого безпліддя пов'язано безпосередньо з впливом антропогенного забруднення зовнішнього середовища (Carré J., et al. 2017). В Україні, при вивченні доступних епідеміологічних даних, зростання поширеності чоловічого непліддя було відзначено у промислових регіонах (Тимченко О. І., та ін. 2014).

Проте, на сьогоднішній день, немає чітких розмежувань між ступенем пригнічення сперматогенезу під впливом того або іншого фактору зовнішнього середовища, відсутні достовірні відомості про зв'язок інфертильності із професійними негараздами. Окрім того, не існує єдиної концепції пригнічення чоловічої репродуктивної функції, яка може пояснити патогенетичні зміни в різних складових репродуктивного апарату залежно від спрямованості та сили

дії несприятливого чинника. Особливої уваги потребує вивчення диференційованої корекції порушень сперматогенезу та розробці заходів профілактики порушень репродуктивної функції в умовах дії різних зовнішніх, професійно шкідливих факторів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом НДР «Нейро-імуно-ендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в залежності від ступеню фертильності в умовах великого промислового центру», 2014-2017 рр. (№ держреєстрації 0114U001395) та «Корекція репродуктивних порушень у подружніх пар що страждають на непліддя в умовах великого промислового центру» 2018-2023 рр. (№ держреєстрації 0118U007140).

Мета дослідження: з'ясувати особливості порушень морфофункціонального стану сперматозоїдів та гормонального статусу у інфертильних чоловіків в залежності від специфіки виробничого середовища, розробити науково-обґрунтований алгоритм корекції чоловічого безпліддя.

Завдання дослідження:

1. Дослідити характер змін морфології сперматозоїдів чоловіків, які працюють в умовах несприятливих виробничих факторів: високих або низьких температур, тривалого стресорного навантаження, із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами.

2. Встановити особливості гормонального профілю (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу, загального та вільного тестостерону, кортизолу та інсуліну) та показників УЗД-ехограм яєчка у чоловіків, які працюють в умовах несприятливих виробничих факторів: високих або низьких температур, тривалого стресорного навантаження, з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами.

3. Провести аналіз кореляційних взаємин та зв'язків між вмістом загального й вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, які працюють в умовах несприятливих виробничих факторів: високих або низьких температур, тривалого стресорного навантаження, із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами.

4. Визначити патогенетичні особливості характеру змін показників УЗД-ехограм яєчка чоловіків, які працюють в умовах несприятливих виробничих факторів: високих або низьких температур, тривалого стресорного навантаження, з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами.

5. Розробити патогенетично обґрунтований лікувальний комплекс корекції порушень сперматогенезу у чоловіків, які працюють в умовах несприятливих виробничих факторів.

6. Встановити критерії ефективності патогенетичного лікування чоловічої інфертильності, визначити особливості впливу лікувального комплексу на сперміологічні параметри, показники гормонального статусу та кровообігу в паренхімі яєчка та в яєчковій артерії.

Об'єкт дослідження: чоловіче безпліддя.

Предмет дослідження: показники, які характеризують гормональний спектр крові (фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон, пролактин, тестостерон, естрадіол, інсулін, кортизол), кількість та морфологію сперматозоїдів, кровообіг в паренхімі яєчка та в яєчковій артерії.

Методи дослідження: патофізіологічні, клінічні, функціональні, інструментальні, імуноферментні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. При комплексному обстеженні встановлено, що незалежно від типу негативного впливу зовнішнього професійного середовища у інфертильних чоловіків виникають однотипні зміни показників еякулятів, такі як зниження кількості сперматозоїдів, порушення їх морфології та рухливої активності; натомість ступінь виразності цих змін залежить від фактору, що тривало впливає на організм пацієнта під час професійної праці.

Вперше визначено, що повна «тріада» сперміологічних змін: оліго-, астено- та тератозооспермії формуються за умов тривалого впливу високих температур або контакту із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, тоді як інші негативні професійні впливи викликають моно- або бікомпонентні порушення: низькі температури формують астенозооспермію, тривале стресорне навантаження – оліго- та астенозооспермії.

Вперше виявлено етіозалежність змін гормонального статусу у інфертильних чоловіків, які працюють в умовах несприятливих професійних факторів. Так при тривалих температурних впливах (низькі або високі) рівні гормонів знаходяться в межах референтних значень та не потребують відповідної корекції, тоді як стресорне навантаження під час професійної діяльності формує вторинний гіпогонадизм через порушення регуляторного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної висі, про що свідчать достовірні (нижче референтних значень) зниження вільного (на 45 %) та загального (на 42 %) тестостерону, незмінні концентрації лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, збільшення концентрацій стрес-реалізуючих гормонів – пролактину майже у 2,5 раза та кортизолу на 40 %. На відміну, тривалий контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами формує первинний гіпогонадизм, що характеризується зниженням у 2 рази рівня загального та вільного тестостерону на тлі підвищеного у 2,47 раза рівня лютеїнізуючого гормону та на 60 % фолікулостимулюючого гормону із зменшенням співвідношення тестостерон/естрадіол у 2,35 раза.

Доведено, що характер кровообігу в основних судинах яєчка у інфертильних чоловіків, що працюють в умовах впливу несприятливих зовнішніх факторів має етіологічну залежність. Так в умовах низьких температур спостерігається помірне зменшення майже всіх швидкісних показників кровообігу; в умовах високих температур вірогідні зміни відмічаються тільки у показнику середньої мінімальної швидкості кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатику на 20 % та пульсаційного індексу; в умовах

стресу в яєчковій артерій на рівні сім'яного канатика спостерігається суттєве та вірогідне зниження як середньої максимальної (на 35 %), так і середньої мінімальної (на 28 %) швидкостей кровообігу; в умовах контакту з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами достовірних змін швидкостей кровообігу не виявляється.

Практичне значення одержаних результатів. Практична цінність роботи полягає в оптимізації діагностичного алгоритму: у чоловіків з інфертильністю, що працюють в умовах шкідливих виробничих факторів, рекомендовано проводити дослідження кількісних та якісних показників спермограми із обов'язковим аналізом показників гормонального статусу, який включає оцінку рівня вільного та зв'язаного тестостерону, естроген-тестотеронового співвідношення, концентрацій фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу, пролактину та кортизолу; визначення характеру тестикулярного кровообігу.

Вперше, із урахуванням встановлених особливостей порушення сперматогенезу, гормональних змін та тестикулярного кровообігу сформований комплекс диференційованого патогенетичного лікування чоловіків з інфертильністю, що працюють в умовах шкідливих виробничих факторів: при виявленому порушенні сперматогенезу та наявності одного з трьох негативних ознак (оліго-, анізо- або тератозооспермії, за ВООЗ, 2010р.) обов'язково пропонується призначення *антиоксидантно-метаболітної терапії* (препарати із вмістом L-карнітину, глутатіону, та коензиму Q10, вітаміну E, фолієвої кислоти, цинку, селену) та *судинно-протинабрякової терапії* (комплекс вітамінів групи B, препарати, що містять троксерутин, або діосмін, та ферментні препарати серратиопептидази); при наявності гемодинамічних порушень тестикулярного кровообігу – призначення венотоніків та протинабрякової терапії. При гіпогонадізмі (зниженні рівня загального та вільного тестостерону нижче 8,7 нг/мл) – проведення замісної терапії местеролоном по 25 мг двічі на день впродовж 3-х місяців; при гіперпролактинемії – обов'язкове включення інгібітору секреції пролактину (каберголіну). Використання розроблених лікувальних комплексів призводить у чверті пацієнтів до відновлення біологічного батьківства вже через три місяці.

Нові теоретичні та практичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, Тернопільського державного медичного університету МОЗ України, Запорізького державного медичного університету МОЗ України, на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету МОЗ України. Результати дисертаційного дослідження з позитивним ефектом впроваджено в роботу КУ «Обласний медичний центр репродукції людини» ЗОР та клініці ТОВ «САНА-МЕД» м. Харків.

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є завершеним науковим дослідженням здобувача. Автору дисертації належить розробка ідеї та шляхів реалізації поставленої наукової задачі. Здобувач самостійно провів літературний

і патентно-інформаційний пошук, сформулював мету і завдання дослідження, розробив основні теоретичні і практичні положення роботи. Дисертантом зібрано клінічний матеріал дослідження та проведено його аналіз, самостійно вивчено дані інструментальних та лабораторних досліджень. Науковий аналіз, статистична обробка даних, узагальнення результатів дослідження виконано безпосередньо дисертантом. Здобувач підготував до друку статті, написав всі розділи дисертаційної роботи і автореферат. Формулювання та обґрунтування висновків дисертації проведено сумісно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації відбулась на засіданні кафедр патологічної фізіології, патологічної анатомії і судової медицини; нормальної фізіології, мікробіології, вірусології та імунології, анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії; гістології, цитології та ембріології, акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету МОЗ України 04.06.2020 р.

Основні положення роботи були представлені та обговорені на міжнародній конференції «The development of medical sciences: problems and solutions: Conference Proceedings» (Brno, April 27-28, 2018); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (Запоріжжя: ЗДМУ, 11-12 квітня, 2019); на I науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 15 травня 2019); на всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (Запоріжжя: ЗДМУ, 04-06 березня, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць. Із них 6 статей опубліковано у фахових наукових виданнях України, які індексуються міжнародними наукометричними базами, 1 стаття опублікована у матеріалах міжнародної наукової конференції та видані 4 тези в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 200 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 33 таблицями та 43 рисунками. Список літератури містить 235 джерел (39 кирилицею та 196 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Досліджено анамнез, несприятливі професійні фактори, еякуляти, гормональний статус і тестикулярний кровообіг у 212 чоловіків, які за результатами анамнезу та клінічного спостереження були розподілені на 2 групи. Основну групу склали 187 чоловіків віком від 22 до 48 років (середній вік $33,58 \pm 6,41$), які страждали на безпліддя і працювали під

впливом несприятливих виробничих факторів: низької або високої температури навколишнього середовища, стресорних навантажень на робочому місці або в контакті із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами. В середньому тривалість безпліддя становила $4,64 \pm 2,72$ років і коливалася від 1 до 15 років. В залежності від виду несприятливого професійного середовища пацієнти були розподілені на 4 підгрупи: пацієнти, що працювали в умовах високих температур (38 осіб), низьких температур (43 особи), з отрутохімікатами (48 осіб) та під дією стресорних факторів (58 пацієнтів). Залежно від тривалості впливу шкідливого професійного чинника пацієнти цієї групи розподілені на дві підгрупи: тривалість несприятливого впливу до 5 років (96 пацієнтів), та тривалість від 5 років до 10 років (91 пацієнт).

Групу порівняння склали 25 пацієнтів віком від 25 до 42 років (середній вік $32,9 \pm 5,36$ років, що вірогідно не відрізнявся від основної), професійна діяльність яких не була пов'язана з впливом несприятливих факторів, у яких не було виявлено порушень показників спермограми та були відсутні скарги на безпліддя.

Верифікацію діагнозу та причин безпліддя проводили з використанням критеріїв, рекомендованих Алгоритмом лікування різних форм безпліддя (Наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.).

Стандартне обстеження пацієнтів включало наступні методи діагностики: вивчення скарг і анамнезу захворювання, фізикальне обстеження, лабораторні дослідження, УЗД органів малого тазу та мошонки з доплерометрією судин сім'яного канатика.

При аналізі анамнестичних даних основну увагу приділяли наявності інфекційних захворювань, соматичної патології, захворюванням, що передаються статевим шляхом, алергологічному анамнезу, а також наявності шкідливих звичок – паління, алкогольної та наркотичної залежності.

Доплерографію судин сім'яного канатика виконували на апараті Philips HD 11 хе датчиком (7МГц) лінійного формату для виявлення венотестикулярного рефлюксу.

Гормональні дослідження (загальний тестостерон (заг.ТТ); глобулін, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), пролактін (ПРЛ), прогестерон, естрадіол, інсулін, кортизол) проводились на імуноферментному аналізаторі "Rayto, 2000" використовуючи діагностичні набори фірми "Siemens". Розрахунок рівня вільного тестостерону проводили на підставі концентрацій загального тестостерона і ГЗСГ з використанням номограми Вермюлена.

Для оцінки стану репродуктивної функції проводився сперміологічний аналіз еякуляту з дослідженнями спермограми не менше двох разів з інтервалом в місяць.

Відповідно до критеріїв ВООЗ 2010 року (табл.1) оцінювали концентрацію, рухливість, агрегацію та аглютинацію сперматозоїдів, їх морфологічні характеристики та життєздатність.

Таблиця 1 – Нормальні показники спермограми у відповідності з критеріями ВООЗ 2010 року

Параметр	Значення
Об'єм еякуляту, мл	1,5
Загальна кількість сперматозоїдів (10^6 в еякуляті)	39,0
Концентрація сперматозоїдів (10^6 в мл)	15,0
Рухливість сперматозоїдів (поступальний та непоступальний рух, %)	40,0
Сперматозоїди з поступальним рухом, %	32,0
Життєздатність (кількість живих сперматозоїдів, %)	58,0
Морфологія (нормальні форми, %)	4,0

Види спермії визначали з урахуванням показників фертильності сперми за критеріями ВООЗ 2010 року:

- 1) нормоспермія – число сперматозоїдів в 1 мл еякуляту від 30 млн. сперматозоїдів і вище, при нормокінезисі від 60-90 % та більше;
- 2) олігозооспермія – при зниженні чисельності сперматозоїдів в 1 мл еякуляту менше 20 млн/мл.
- 3) астенозооспермія – при відсотку сперматозоїдів із поступальним рухом менше 25 %.
- 4) тератозооспермія – при нормальних за морфологією сперматозоїдів менше 4 %.

Для проведення патогенетично обґрунтованого лікування чоловіків, що страждали на безпліддя та перебували під впливом несприятливих виробничих факторів було розроблено наступний алгоритм:

1) Оцінка гормонального статусу, що включала визначення рівня гормонів ЛГ та ФСГ для прогнозування результатів подальшого лікування, визначення рівня пролактину та тестостерону для доцільності призначення замісної гормональної терапії, дослідження концентрації кортизолу для визначення характеру стрес-реакції.

2) Сперміологічний аналіз еякуляту для оцінки кількісних та якісних показників сперматозоїдів.

3) УЗД органів малого таза та мошонки з доплерометрією судин сім'яного канатика для оцінки стану кровообігу та доцільності призначення судинної та проти набрякової терапії.

За результатами проведеного обстеження та в залежності від виявлених порушень пацієнтам основної групи призначалася терапія, що включала наступні підходи:

1) Базисна терапія передбачала призначення протизапальної та, за потреби, антибактеріальної терапії, а також фізіотерапевтичне лікування, масаж простати та інсталяції уретри.

2) Корекція ендокринного профілю передбачало корекцію виявлених гормональних порушень шляхом тривалого призначення замісної терапії

(местеролон при зниженому рівні тестостерону), або інгібітору секреції пролактину (каберголін при гіперпролактинемії).

3) Антиоксидантно-метаболітна терапія у чоловіків із кількісними та якісними порушеннями у спермограмі передбачала призначення препаратів із вмістом L-карнітину, а також, додатково, глутатіону, та коензиму Q10, вітаміну E, фолієвої кислоти, цинку, селену.

4) Судинна та протинабрякова терапії проводилися при наявності змін показників кровообігу в основних судинах яєчка. Передбачала призначення комплексу вітамінів групи B, препарати, що містять троксерутин, або діосмін, та ферментні препарати серратиопептидази.

Об'єм проведених обстежень та патогенетичного лікування у підгрупах пацієнтів, що працювали під впливом несприятливих професійних факторів наведений у таблиці 2.

Таблиця 2 – Об'єм проведених обстежень та патогенетичного лікування у підгрупах пацієнтів, що працювали під впливом несприятливих професійних факторів

Групи пацієнтів	Кількість	Комплекс обстежень	Патогенетичне лікування
Контрольна група	25	Гормональний профіль, кількісні та якісні показники спермограми, сонографічне обстеження яєчок	Без лікування
Вплив високої температури	38		базисна, антиоксидантно-метаболітна терапія, судинна та протинабрякова терапії
Вплив низької температури	43		базисна, антиоксидантно-метаболітна, судинна та протинабрякова терапії
Контакт з отрутохімікатами	48		базисна, гормональне лікування, антиоксидантно-метаболітна, судинна та протинабрякова терапії
Вплив стресових факторів	58		базисна, гормональне лікування, антиоксидантно-метаболітна та протинабрякова терапії

Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 6 від 4.06.2020 р.).

Статистична обробка отриманих результатів. Статистична обробка виконувалась шляхом використання ліцензійного пакету програм Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США ліцензія №AXXR12D833214FAN5). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл представлені у вигляді середнє (M)±стандартне відхилення (m). Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента та F-критерію Фішера для параметричних

даних. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними. Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами опитування пацієнтів основної групи визначено чотири провідні несприятливі професійні фактори, які впливають на розвиток інфертильності: низькі або високі температури навколишнього середовища, стресорні навантаження на робочому місці та контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами. 23 % пацієнтів (43 чол.) з інфертильністю працювали у холодильних цехах чи на будівництві з інтервалом низьких температур від -4 до -18 °C. 20,3 % (38 чол.) пацієнтів працювали у гарячих цехах, де температурний діапазон коливався від $+25$ до $+45$ °C. У 31 % (58 хворих) професійна діяльність була пов'язана з надмірним впливом стресових факторів у медичній, банківській сфері, освіті, торгівлі, правоохоронних органах. Стресорний стан у них був підтверджений формалізованим методом за шкалою реактивної (ситуаційної) та особистісної тривожності Ч. Д. Спілбергера та Ю. Л. Ханіна із використанням опитувальника ситуативної тривожності. При інтерпретації результатів використовувались наступні показники оцінки тривожності: до 30 балів – низька, 31-45 балів – помірна, 46 та більше балів – висока. На контакт з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами вказало 25,7 % (48 чол.) обстежених хворих, робота яких була пов'язана із контактуванням з мінеральними, органічними та органо-мінеральними добривами (торфо-аміачними, торфо-мінерально-аміачними та ін.).

При аналізі сперміологічних показників інфертильних чоловіків, що тривало працюють в умовах несприятливих професійних факторів, були виявлені односпрямовані зміни кількісних та якісних показників спермограми, що характеризувалися зниженням чисельності сперматозоїдів, порушенням їх морфології та рухливої активності. При цьому були визначені етіозалежні відмінності (за критеріями ВООЗ, 2010): високі температури або тривалий контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами призводили до розвитку оліго-, астено- та тератозооспермій, низькі температури формували астенозооспермію, тривале стресорне навантаження – оліго- та астенозооспермії.

При визначенні особливостей кореляційних взаємин між кількісними показниками спермограми та тривалістю професійного анамнезу встановлено наявність вірогідного від'ємного зв'язку ($r = -0,67$, $p < 0,05$) між загальною кількістю сперматозоїдів в еякуляті та тривалістю професійного анамнезу тільки в групі чоловіків, що працюють в умовах високих температур. Встановлено від'ємний регресійний зв'язок між відсотком сперматозоїдів з поступальним та непоступальним рухом та збільшенням стажу роботи пацієнтів в умовах високих температур $r = -0,67$ ($p < 0,05$).

При цьому кількість сперматозоїдів була найбільш зниженою в підгрупі осіб, що працювали при стресорних навантаженнях, а рухливість сперматозоїдів – у осіб, що працювали під дією високих температур. Більше

аномальних форм сперматозоїдів виявлялося серед чоловіків, що мали тривалі впливи високих температур або контактували із сільгоспдобривами. Найбільша кількість сперматозоїдів з патологіями голівок, акросоми та джутика визначалася в підгрупах чоловіків, що працювали при стресорних навантаженнях та при впливі хімічних сполук (сільгоспдобрив та отрутохімікатів) (табл. 3).

Таблиця 3 – Кількісні та якісні показники спермограми у чоловіків при роботі в несприятливих професійних умовах (M±m)

Показники	Контр. n=25	Низькі темп. n=43	Високі темп. n=38	Робота в ум. стресу n=58	Конт. з с/г добривами, n=48
1	2	3	4	5	6
Заг. кіл. сперм., 10 ⁶	42,0±5,8	33,0±4,9	24,0±3,3*	19,4±2,2*	28,4±3,5*
Кільк. сперм. в 1 мл, 10 ⁶	34,0±5,2	25,0±3,6*	18,0±2,2*	13,5±3,4*	13,3±2,9*
З пост. рухом, %	37,9±6,9	21,5±5,2*	11,4±2,1*	21,2±4,5*	18,8±6,2*
З пост.-неп. рухом, %	46,8±9,8	30,7±4,3*	23,0±3,6*	38,7±8,56	43,5±4,5
Норм. за морф. сперм. %	91±3,9	21±2,6*	3±0,5*	27,2±2,8*	3,8±0,8*
Аном. за морф. сперм. %	8±0,5	79±4,3*	97±6,3*	72,4±4,5*	95,6±10,2*
З пат. голівок, %	2±0,1	35±6,2*	46±5,4*	31,0±4,5*	31,0±6,8*
З пат. акросоми, %	3±0,3	19±3,4*	39±4,2*	56,9±7,3*	56,9±7,9*
З пат. джутика, %	2±0,1	47±5,2*	24±4,3*	62,1±8,1*	62,1±10,2*

Примітка. (*) – достовірна різниця кількісних або якісних показників спермограми у чоловіків основної групи відносно контролю (p<0,05).

Гормональний баланс у інфертильних чоловіків показав етіозалежні зміни. Так вплив низьких температур суттєво та достовірно його не змінював, але через тенденції до підвищення естрадіолу та зниження вільного тестостерону призводив до зниження ТТ/естрадіолового співвідношення (табл. 4).

Таблиця 4 – Показники гормонального профілю у чоловіків при роботі в несприятливих професійних умовах (M±m)

Показники	Контр. n=25	Низькі темп. n=43	Високі темп. n=38	Робота в ум. стресу n=58	Конт. з с/г добривами, n=48
ЛГ, МОД/мл	3,4±0,9	3,9±1,7	7,1±1,3*	3,75±1,2	8,4±1,9*
ФСГ, МОД/мл	4,7±1,8	4,9±1,1	5,2±1,9	4,9±1,8	7,8±1,2*
Заг.ТТ, нМ/л	24,4±3,8	22,2±2,1	20,7±3,2	14,2±3,1*	12,8±2,2*

Продовження таблиці 4

1	2	3	4	5	6
Вільн. ТТ, нг/мл	12,7±1,6	11,5±3,2	8,8±1,1*	7,1±2,2*	6,4±2,1*
Естрадіол, нмоль/л	0,182±0,06	0,218±0,09	0,243±0,07	0,259±0,09	0,215±0,07
Пролактін, мОд/лл	235,8±12,9	242,4±13,4	212,8±11,8	585,8±38,6*	265,7±14,7
Кортизол, нмоль/л	212,5±9,8	224,5±11,5	236,3±10,8	298,3±15,9*	228,2±8,9
Інсулін, мкОД/мл	21,5±3,2	20,8±2,6	22,7±1,9	32,4±2,5*	19,8±4,8
ТТ/естрадіол	69,8±6,4	52,7±5,6*	48,6±5,2*	27,4±4,2*	29,5±6,7*

Примітка. (*) – достовірна різниця концентрацій гормонів у чоловіків основної групи відносно контролю ($p < 0,05$).

Вплив високих температур показав подібну динаміку: тенденцію до зниження вільного та загального тестостерону та підвищення естрадіолу, однак ці зміни відбувалися на тлі майже 2-разового збільшення концентрації ЛГ та недостовірного збільшення ФСГ, що дозволяє припустити формування у них субклінічного гіпогонадізму (див. табл. 4).

Стресорні навантаження очікувано збільшували концентрації стрес-реалізуючих гормонів пролактину та кортизолу, через це – зниження рівнів загального та вільного тестостерону та тенденції до збільшення естрадіолу. При цьому відсутність гонадотропінової відповіді (незмінні рівні ЛГ та ФСГ) показують сформований вторинний гіпогонадізм (див. табл. 4).

Іншу картину відмічено у групі чоловіків із тривалим контактом із добривами та отрутохімікатами – у них виявлені низькі концентрації загального та вільного тестостерону формувалися на тлі збільшених значень ЛГ та ФСГ, що показує збереженість регуляторної вісі гіпоталамус-гіпофіз, але відсутність гонадної відповіді та свідчить про формування первинного гіпогонадізму (див. табл. 4).

Особливості змін тестикулярного кровообігу у інфертильних чоловіків також мали етіологічну залежність. При низьких температурах спостерігалось значне зниження майже всіх швидкісних характеристик, при високих – відмічено незначні зміни, стрес-навантаження показали зниження значень максимальної швидкості, вплив отрутохімікатів та добрив до суттєвих змін у кровообігу не призводило.

Таким чином, в результаті проведеного клінічного обстеження інфертильних чоловіків, які тривало працюють в несприятливих умовах було визначено, що професійні фактори суттєво змінюють сперміологічні параметри, які більш-менш однотипні, але за критеріями ВООЗ, 2010 р. показують різну

ступінь виразності змін: при впливах високих температур або при контакті із сільгоспдобривами формують повну «тріаду» змін – оліго-, астено- та тератозооспермії, низькі температури сприяють астенозооспермії, стрес-навантаження – оліго- та астенозооспермії. Важливо відмітити, що однотипні зміни у спермограмах відбувались на фоні значних відмінностей гормонального статусу та тестикулярного кровообігу.

За результатами отриманих змін у інфертильних чоловіків було розроблено та проведено етіопатогенетичне лікування. Через виявлені комплексні порушення сперматогенезу та тестикулярного кровообігу інфертильним чоловікам, що тривало працюють в умовах високих або низьких температур було рекомендовано лікувальний комплекс, який складався з антиоксидантно-метаболітної та судинно-протинабрякової терапій. Результатом тримісячного лікування у чоловіків, що тривало працюють в умовах низьких температур стало відновлення рухливості сперматозоїдів (збільшення їх чисельності із поступальним рухом на 61 %, з поступальним та непоступальними рухами на 42,7 %), збільшення відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів у 2 рази та відповідне зниження аномальних форм на 60 %. Відбулося підвищення тестостерон-естрадіолового коефіцієнту на 42,8 % та повна нормалізація тестикулярного кровообігу. У чоловіків, що працюють в умовах високих температур лікування сприяло збільшенню загальної кількості сперматозоїдів, частковому відновленню їх рухової активності, збільшенню відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів у 10 разів та зниженню аномальних форм на 30 %. Лікування сприяло підвищенню тестостерон-естрадіолового коефіцієнту на 42,8 % та зниженню рівня лютеїнізуючого гормону у 1,85 рази із повною нормалізацією швидкісних показників тестикулярного кровообігу.

Тривале стресорне навантаження призвело до інфертильності чоловіків через значні порушення сперміологічних показників з наявністю оліго- та астенозооспермій, сформованого вторинного гіпогонадізму та незначних змін тестикулярного кровообігу. Відповідно встановленим порушенням лікувальний комплекс включав антиоксидантно-метаболітну, гормональну (замісна синтетичними андрогенами у поєднанні із інгібітором пролактину – каберголіном) та судинно-протинабрякову. Результатом лікування стало збільшення загальної кількості сперматозоїдів у 2,11 рази, в 1 мл у 2,48 рази, відновлення рухової активності (збільшення з поступальним рухом на 68 %), відновлення відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів на 65 %, зменшення аномальних форм на 37 %. Позитивним результатом лікування стало відновлення гормонального балансу, при цьому пролактин знизився у 2,62 рази, кортизол – на 17 %, загальний тестостерон збільшився на 75 %, вільний – на 50,7 %, тестостерон-естрадіолове співвідношення підвищилося у 2 рази.

Лікувальний комплекс для інфертильних чоловіків, що тривало контактують із сільгоспдобривами та отрутохімікатами, складався з призначення антиоксидантно-метаболітної, гормональної (замісної

синтетичними андрогенами) та протинабрякової терапій. В результаті тримісячного лікування при повторному обстеженні було виявлено комплекс позитивних змін. Так при аналізі спермограм було виявлено збільшення загальної кількості сперматозоїдів на 38,3 %, в 1 мл у 2,44 рази, відновлення рухової активності (з поступальним рухом збільшилося на 75 %), збільшення відсотку нормальних за морфологією в 7 разів та зниження аномальних форм на 24 %. Нормалізація гормонального балансу відбулася за рахунок збільшення концентрації загального (на 55,4 %) та вільного (у 2 рази) тестостерону із збільшення ТТ/естрадіолового коефіцієнту на 68 %, що призвело до зниження рівня ЛГ у 2,22 рази та ФСГ на 26 % гормонів.

Позитивним результатом проведеного дослідження та лікування інфертильних чоловіків стало не тільки відновлення у них порушених сперміологічних показників, гормонального балансу та тестикулярного кровообігу, але й підтвердження вагітності у жінок, яка наступила в сім'ях 47 (25 %) пацієнтів. Чоловіки (165 пацієнтів), які не отримали бажаного результату тримісячного лікування – біологічного батьківства, продовжили антиоксидантно-метаболітну терапію, а в групі із тривалим стресорним навантаженням було рекомендовано ще три місяці приймати каберголін із антиоксидантно-метаболітним комплексом. Результатом стало настання вагітності ще у 18 жінок, що склало 9,6 %.

Таким чином за півроку лікування позитивний результат отримали 65 чоловіків (34,7 %), у жінок яких було підтверджено вагітність.

ВИСНОВКИ

Однією з важливих проблем, що стоять перед людством в останні десятиліття, є постаріння населення на тлі зниження народжуваності. Зростає кількість безплідних шлюбів, серед яких половина безплідних пар не можуть народити дитину саме внаслідок безпліддя чоловіка. В дисертаційній роботі вирішено актуальне завдання патологічної фізіології та репродуктології – досліджено особливості морфо-функціонального стану сперматозоїдів, гормонального статусу та особливостей тестикулярного кровообігу у чоловіків з інфертильністю в залежності від специфіки виробничого середовища, а також запропоновано діагностичний алгоритм та індивідуалізований етіозалежний лікувальний комплекс корекції чоловічого непліддя.

1. Сперміологічні зміни параметрів еякулятів у інфертильних чоловіків, що тривалий час отримують негативні впливи зовнішнього середовища на підприємствах, однотипні та характеризуються зниженням кількості сперматозоїдів, порушенням їх морфології та рухливої активності, натомість ступінь виразності змін залежить від професійного фактору, що тривало впливає на організм пацієнта. Повна «тріада» сперміологічних змін: оліго-, астено- та тератозооспермії формуються за умов тривалого впливу високих температур або контакту із сільськогосподарськими добривами та

отрутохімікатами, тоді як інші негативні професійні впливи викликають моно- або бікомпонентні порушення: низькі температури формують астенозооспермію, тривале стресорне навантаження – оліго- та астенозооспермії.

2. Кореляційні взаємини між загальною кількістю сперматозоїдів в еякуляті ($r=-0,67$, $p<0,05$), відсотком сперматозоїдів з поступальним та непоступальним рухом $r=-0,67$ ($p<0,05$) із тривалістю професійного анамнезу достовірні тільки у чоловіків, що працюють в умовах високих температур.

3. Характер змін гормонального статусу у інфертильних чоловіків, що працюють в умовах впливу несприятливих професійних факторів, має етіологічну залежність. При тривалих низьких або високих температурних впливах рівні гормонів знаходяться в межах референтних значень та не потребують відповідної корекції, тоді як стресорне навантаження під час професійної діяльності призводить до формування вторинного гіпогонадізму через порушення регуляторного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної висі, як наслідок – до достовірного (нижче референтних значень) зниження вільного (на 45 %) та загального (на 42 %) тестостерону на тлі незмінних концентрацій лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, а також до збільшення рівня стрес-реалізуючих гормонів: пролактину майже у 2,5 раза та кортизолу на 40 %. На відміну, тривалий контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами формує первинний гіпогонадізм, який характеризується зниженням у 2 рази рівня загального та вільного тестостерону на тлі збільшення у 2,47 раза концентрації лютеїнізуючого гормону та на 60 % фолікулостимулюючого гормону із зменшенням співвідношення тестостерон/естрадіол у 2,35 раза.

4. Характер кровообігу в основних судинах яєчка у інфертильних чоловіків, що працюють в умовах впливу несприятливих зовнішніх факторів, має етіологічну залежність: в умовах низьких температур спостерігається помірне зменшення майже всіх швидкісних показників кровообігу; при високих температурах вірогідні зниження відмічаються тільки у показнику середньої мінімальної швидкості кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика на 20 % та пульсаційного індексу; в умовах стресу в яєчковій артерій на рівні сім'яного канатика відбувається суттєве та вірогідне зниження як середньої максимальної (на 35 %), так і середньої мінімальної (на 28 %) швидкостей кровообігу; в умовах контакту з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами достовірних змін швидкостей кровообігу не виявляється.

5. Сформований лікувальний комплекс із урахуванням діагностованих особливостей порушення сперматогенезу, характеру гормональних змін та тестикулярного кровообігу, обов'язково включає антиоксидантно-метаболітну терапію; гормональну терапію (при зниженому рівні тестостерону призначається замісна терапія местеролоном, при гіперпролактинемії – тривалий прийом інгібітору секреції пролактину каберголіну); при наявності гемодинамічних порушень тестикулярного кровообігу – призначення венотоніків та протинабрякової терапії.

6. Застосування розроблених лікувальних комплексів, що враховують етіопатогенетичні особливості сформованої чоловічої інфертильності, гормональний статус, характер сперміологічних змін та гемодинамічні особливості тестикулярного кровообігу сприяють відновленню порушеної сперматогенної функції та гормонального балансу пацієнтів, а також відновленню біологічного батьківства у чверті пацієнтів через три місяці лікування.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ломейко О. О. Особливості ендокринного статусу та кількісні порушення спермограми у чоловіків, які працюють в умовах високих та низьких температур. *Український медичний часопис*. 2018. Вип. 5 (127), т. 2. С. 39–42.

2. Ломейко О. О. Корекція порушень сперматогенезу при чоловічому безплідді в умовах шкідливих професійних чинників. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 4, т. 2 (147). С. 156–161.

3. Ломейко О. О. Морфологія сперматозоїдів та ендокринний статус чоловіків в умовах роботи з сільськогосподарськими добривами. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. № 1 (17), т. 4. С. 72–77.

4. Ломейко О. О. Порушення показників ендокринного статусу та морфології сперматозоїдів чоловіків, які підлягають впливу стресу. *Вісник морської медицини*. 2018. № 4 (81). С. 21–30.

5. Нікіфоров О. А., Ломейко О. О., Авраменко Н. В. Досвід ведення пацієнтів із гіперпролактинемією при підготовці до допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 4 (3). С. 177–180. (Дисертант виконала набір матеріалу, клінічні дослідження, лікування та статистичну обробку результатів).

6. Ломейко О. О., Колесник Ю. М., Авраменко Н. В. Чоловіча інфертильність в умовах великого промислового міста: роль хімічних, фізичних та емоційних факторів. *Патологія*. 2018. Т. 15, № 1 (42). С. 114–121. (Дисертант виконала набір матеріалу, клінічні дослідження та статистичну обробку результатів).

7. Ломейко О. О. Порушення показників ендокринного статусу при чоловічому безплідді в умовах стресу. *The development of medical sciences: problems and solutions: Conference Proceedings, (Brno, April 27-28, 2018)*. Brno: Baltija Publishing, 2018, Vol.2. P. 4-6.

8. Ломейко О. О. Порушення показників спермограми у інфертильних чоловіків, що працюють в умовах несприятливих хімічних факторів. Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині зб. тез всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Запоріжжя: ЗДМУ, 11-12 квітня, 2019. С. 39.

9. Ломейко О.О. Праця в умовах несприятливих хімічних факторів порушує показники спермограми у інфертильних чоловіків. І Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю. Харків, 15 травня 2019. С. 117.

10. Ломейко О.О. Гіпертестостеронемія у чоловіків, що працюють в умовах несприятливих професійних чинників, та методи її корекції. Сучасні питання молекулярно-біохімічної досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині-2020 зб. тез всеукраїнської наук. практ. конф. з міжнародною участю. Запоріжжя: ЗДМУ, 04-06 березня, 2020 року. С. 27.

11. Ломейко О.О. Діагностичні критерії чоловічої інфертильності: огляд літератури та результати власних спостережень. *WORLD SCIENCE Multidisciplinary Scientific Edition Vol 1 № 2(54) (2020): World Science P.24-31.*

АНОТАЦІЯ

Ломейко О.О. Механізми виникнення порушень морфофункціонального стану сперматозоїдів та їх корекція у чоловіків репродуктивного віку в умовах великого промислового міста (Запоріжжя та Запорізька область) - На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

У роботі проаналізовані особливості порушення морфології сперматозоїдів та гормонального статусу у чоловіків, що працюють в шкідливих виробничих умовах (із переважанням високих або низьких температур, стресорних навантажень, контактів із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами), розроблено ефективний лікувальний комплекс, що включав антиоксидантно-метаболітну терапію при виявленому порушенні сперматогенезу та наявності одного з трьох негативних ознак (за ВООЗ, 2010р.) оліго-, астено- або тератозооспермії; гормональну терапію (при зниженому рівні тестостерону - замісна терапія местеролоном, при гіперпролактинемії – прийом інгібітору секреції пролактину каберголіну); при наявності порушень тестикулярного кровообігу - призначення венотоніків та протинабрякової терапії. В результаті тримісячного лікування відбулося відновлення порушеної сперматогенної функції та гормонального балансу, підтверджено біологічне батьківство у чверті пацієнтів.

Ключові слова: чоловіче безпліддя, спермограма, гормональний статус, тестикулярний кровообіг, шкідливі виробничі умови, антиоксидантно-метаболітна терапія.

АННОТАЦИЯ

Ломейко Е.А. Механизмы возникновения нарушений морфо-функционального состояния сперматозоидов и их коррекция у мужчин репродуктивного возраста в условиях крупного промышленного города (Запорожье и Запорожская область)- На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2020.

В работе проанализированы особенности нарушения морфологии сперматозоидов и гормонального статуса у мужчин, работающих во вредных производственных условиях (с преобладанием высоких или низких температур, стрессорных нагрузок, контактов с сельскохозяйственными удобрениями и ядохимикатами), разработан эффективный лечебный комплекс, включавший антиоксидантно-метаболическую терапию при обнаруженном нарушении сперматогенеза и наличии одного из трех негативных признаков (по ВООЗ, 2010г.) олиго-, астено- или тератозооспермии; гормональную терапию (при пониженном уровне тестостерона - заместительная терапия местеролон, при наличии нарушений тестикулярного кровообращения - назначение венотоников и противоотечной терапии. В результате трехмесячного лечения произошло восстановление нарушенной сперматогенной функции и гормонального баланса, подтверждено биологическое отцовство у четверти пациентов.

Ключевые слова: мужское бесплодие, спермограмма, гормональный статус, тестикулярное кровообращение, вредные производственные условия, антиоксидантно-метаболическая терапия.

ABSTRACT

Lomeiko O.O. Mechanisms of morpho-functional disorders of sperm and their correction in men of reproductive age in a large industrial city (Zaporozhye and Zaporozhye region)– Qualification scientific work manuscript copyright.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences in specialty 14.03.04 “Pathological physiology” (222 Medicine). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The peculiarities of sperm morphology and endocrine status disorders in men working in hazardous production conditions were analyzed, an effective treatment complex was developed, taking into account etiopathogenetic features of negative occupational influences (with predominance of high or low temperatures, stress loads and contact with pesticides) in male infertility.

It is determined that the complete "triad" of spermiological changes (according to WHO criteria, 2010) oligo-, astheno- and teratozoospermia, are formed under conditions of prolonged exposure to high temperatures or contact with agricultural fertilizers and pesticides, while other negative occupational effects cause or bicomponent disorders: low temperatures form asthenozoospermia, prolonged stress - oligo- and asthenozoospermia. revealed the etiodependence of changes in hormonal status in infertile men who work under the influence of adverse occupational factors. The correlation between the total number of sperm in the ejaculate ($r = -0.67$, $p < 0.05$) and the percentage of sperm with translational and non-translational movement $r = -0.67$ ($p < 0.05$) with a duration of occupational history was reliable only in a group of men working in high temperatures. The nature of changes in hormonal status in infertile men working under adverse occupational factors is etiologically dependent. With prolonged temperature exposure (low or high) hormone levels are within reference values and do not require appropriate correction, while stress during occupational activities leads to the formation of secondary hypogonadism due to disruption of the regulatory connection of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In contrast, prolonged contact with agricultural fertilizers and pesticides forms primary hypogonadism, characterized by a decrease in total (2 times) and free (2 times) testosterone on the background of increasing concentrations of luteinizing hormone by 2.47 times and follicle-stimulating hormone by 60% with a decrease the testosterone / estradiol ratio is 2.35 times. The blood circulation in the main vessels of the testis in infertile men working under the influence of adverse external factors has an etiological dependence: in low temperatures there is a moderate decrease in almost all speed indicators; at high probable changes are noted only in the indicator of average minimum speed of blood circulation in a testicular artery of a seminal cord by 20% and a pulsation index; under conditions of stress in the testicular arteries at the level of the spermatic cord there is a significant and probable decrease in both the average maximum (by 35%) and average minimum (by 28%) circulatory velocities; in conditions of contact with agricultural fertilizers and pesticides, significant changes in blood flow velocities are not detected.

Based on the results of the changes in infertile men, etiopathogenetic treatment was developed and performed. Antioxidant-metabolic and vascular-anti-edematous therapy was recommended for men who work for a long time in conditions of low or high temperatures. The result of three months of treatment was an increase in the total number of sperm, partial restoration of their motor activity, restoration of the percentage of morphologically normal sperm and reduction of abnormal forms. Treatment helped to increase the testosterone-estradiol ratio with complete normalization of testicular circulation.

Prolonged stress led to infertility in men due to significant violations of sperm parameters with the presence of oligo- and asthenozoospermia, formed secondary

hypogonadism and minor changes in testicular circulation. Their treatment complex included antioxidant-metabolic, hormonal (replaced by synthetic androgens in combination with a prolactin inhibitor - cabergoline) and vascular anti-edema. The treatment resulted in the restoration of quantitative and qualitative indicators of the spermogram, normalization of hormonal balance and testicular circulation.

The treatment complex for infertile men, long-term contact with agricultural fertilizers and pesticides, consisted of the appointment of antioxidant-metabolic, hormonal (substituted by synthetic androgens) and anti-edema therapies. As a result of three months of treatment there was an increase in the total number of sperm, restoration of their motor activity, an increase in the percentage of normal morphology by 7 times and a decrease in abnormal forms by 24% against the background of normalizing hormonal balance.

The use of the developed treatment complexes, taking into account the etio-pathogenetic features of the formed male infertility, is effective and contributes not only to the restoration of impaired spermatogenic function and hormonal balance, the main result of long-term treatment was biological parenthood in a quarter of patients after three months.

Key words: male infertility, spermogram, hormonal status, testicular circulation, harmful production conditions, antioxidant-metabolic therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВООЗ -	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЗСТ -	глобулін, що зв'язує статеві гормони
ЛГ -	лютеїнізуючий гормон;
ПРЛ -	пролактін;
ТТ -	тестостерон
ТТГ -	тиреотропний гормон;
УЗД -	ультразвукове дослідження
ФСГ -	фолікулостимулюючий гормон.

Підписано до друку 17.07.2020. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60 90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9

Наклад – 100 прим. Замовлення № 8891 .

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.