

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛОМЕЙКО ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**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

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Ломейко О. О.

Науковий керівник – Колесник Юрій Михайлович, Заслужений діяч
науки і техніки України, доктор медичних наук, професор, ректор Запорізького
державного медичного університету МОЗ України, професор кафедри
патологічної фізіології.

Запоріжжя – 2020

АНОТАЦІЯ

Ломейко О. О. Патогенетичні механізми виникнення порушень морфофункціонального стану сперматозоїдів та їх корекція у чоловіків репродуктивного віку в умовах великого промислового міста (Запоріжжя та Запорізька область).

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 «Патологічна фізіологія» (222 Медицина). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Вперше було проаналізовано особливості порушення морфології сперматозоїдів та показників ендокринного статусу у чоловіків, які працюють в шкідливих виробничих умовах, розроблено ефективний лікувальний комплекс, із урахуванням етіопатогенетичних особливостей негативних професійних впливів (із переважанням високих або низьких температур, стресорних навантажень, контактів із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами), при чоловічій інфертильності.

Для досягнення мети дисертаційного дослідження було обстежено 187 чоловіків із безпліддям, які віднесені до основної групи, та 25 практично здорових чоловіків, які склали групу контролю. Досліджувались якісні та кількісні показники спермограм (за критеріями ВООЗ, 2010), показники ендокринного статусу (вміст загального тестостерону із розрахунком вільного, лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, естрадіолу, пролактину, кортизолу та інсуліну), оцінювали характер тестикулярного кровообігу.

Вперше після обстеження інфертильних чоловіків визначено, що повна «триада» сперміологічних змін (за критеріями ВООЗ, 2010р.) – оліго-, астено- та тератозооспермії, формується 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.

В роботі вперше було встановлено, що в показниках спермограми інфертильних чоловіків, незалежно від типу негативного професійного впливу, зміни однотипні і характеризуються зниженням кількості сперматозоїдів, порушенням їх морфології та рухливої активності, натомість ступінь вираженості змін залежить від чинника, який тривало впливає на організм пацієнта під час професійної діяльності. На відміну від цього, характер гормонального статусу має етіозалежність: низькі температури не призводять до змін гормонального балансу, тривалий вплив високих температур формує субклінічний гіпогонадизм, що розвивається через зниження до нижніх нормативних значень концентрації вільного тестостерону на тлі дворазового збільшення лютеїнізуючого гормону; тривале стресорне навантаження формує вторинний гіпогонадизм із достовірним збільшенням рівнів пролактину і кортизолу на фоні низьких значень загального і вільного тестостерону; вплив сільськогосподарських добрив та отрутохімікатів сприяє розвитку первинного гіпогонадизму, зниження концентрації тестостерону розвивається на фоні збільшеного рівня лютеїнізуючого гормону. Виявлено етіозалежний вплив несприятливих професійних факторів на тестикулярний кровообіг.

Проведений діагностичний комплекс показав, що в умовах впливу високих і низьких температур відбувається зниження кількісних та порушення якісних показників спермограми, найнижчі і найвиразніші значення верифікуються в групі, яка зазнавала дії високих температур. Найбільш «вразливою» була рухливість сперматозоїдів, в обох групах діагностувалася астенозооспермія з найгіршими значеннями при впливі низьких температур. Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між кількістю рухливих сперматозоїдів у еякуляті і тривалістю професійного анамнезу; $r=-0,67$ ($p<0,05$).

Вперше визначено, що порушення сперматогенезу в умовах впливу температурних чинників, як високих, так і низьких, супроводжується достовірними змінами рівнів досліджуваних гормонів (порівняно з

референтними значеннями). Так, низькі температури не змінюють рівні гормонів, але через тенденції до зниження вільного тестостерону і підвищення естрадіолу мають достовірно нижчий коефіцієнт їх співвідношення майже на чверть ($p < 0,05$). Навпаки, високі температури достовірно знижують на 40 % рівень вільного тестостерону (при знаходженні у межах референтних значень), що відбувається на тлі майже 2-разового збільшення рівня лютеїнізуючого гормону, який теж знаходився на верхній межі норми, що можна розглядати як сформований субклінічний гіпогонадізм. Достовірне зниження концентрації вільного тестостерону та тенденція до підвищення естрадіолу призводять до достовірного зниження коефіцієнта їх співвідношення на 40 % ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що тривале стресорне навантаження під час професійної діяльності призводить до формування вторинного гіпогонадізму через порушення регуляторного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, про що свідчать достовірне (нижче референтних значень) зниження рівня вільного тестостерону на 45 % і загального – на 42 %, незмінні концентрації лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів, збільшення концентрацій стрес-реалізуючих гормонів: пролактину майже у 2,5 раза, кортизолу – на 40 %.

Вперше доведено, що тривалий контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами формує андрогенодефіцит: відбувається зниження рівня загального (у 2 рази) та вільного тестостерону (у 2 рази) на тлі збільшення рівня лютеїнізуючого гормону у 2,47 раза і фолікулостимулюючого – на 60 %, зі зменшенням коефіцієнта співвідношення тестостерон/естрадіол у 2,35 раза. Саме цей факт дає змогу стверджувати, що формується первинний гіпогонадізм у пацієнтів цієї групи.

Дослідження показників кровообігу в основних судинах яєчка в інфертильних чоловіків, які працюють в умовах впливу несприятливих зовнішніх чинників, показало, що в умовах низьких температур спостерігається помірне зменшення майже всіх швидкісних характеристик кровообігу в паренхімі яєчка; в умовах високих температур вірогідні зміни 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 спостерігається суттєве та вірогідне зниження як середньої максимальної (на 35 %), так і середньої мінімальної (на 28 %) швидкостей кровообігу, має місце вірогідне збільшення пульсаційного індексу в яєчковій артерії на 8 %, ($p < 0,05$); в умовах контакту з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами достовірних змін швидкостей кровообігу не виявлено.

Вперше, із урахуванням встановлених особливостей порушення сперматогенезу, характеру гормональних змін та тестикулярного кровообігу, сформований лікувальний комплекс, який включає антиоксидантно-метаболітну терапію при виявленому порушенні сперматогенезу та наявності однієї з трьох негативних ознак (за ВООЗ, 2010р.): оліго-, анізо- або тератозооспермії; гормональну терапію – при зниженому рівні тестостерону (замісна терапія местеролоном), при гіперпролактинемії – тривалий прийом інгібітора секреції пролактину каберголіну; при наявності гемодинамічних порушень тестикулярного кровообігу – призначення венотоніків і протинабрякової терапії.

В інфертильних чоловіків, які постійно працюють в умовах низьких температур, через відсутність змін у показниках гормонального статусу гормональна терапія не проводилася. Встановлені зміни у спермограмі, що характеризувалися достовірними зниженнями кількісних показників, рухової активності сперматозоїдів та збільшенням відсотку аномальних за морфологією клітин, виявлення астенозооспермії (за критеріями ВООЗ, 2010) потребували окрім базисної терапії призначення препаратів із антиоксидантно-метаболітною активністю. Через встановлені порушення тестикулярної гемодинаміки у лікувальний комплекс було включено судинно-протинабрякову терапію. Тримісячний прийом означених препаратів сприяв відновленню кількісних сперміологічних показників до референтних значень та суттєвому покращенню якісних: відбулося збільшення відсотку нормальних за морфологією

сперматозоїдів у 2 рази, зменшення аномальних на 60 %, з патологією голівок – у 2,33 рази, акросоми та джгутика – на 48 % та 47 %. Доплерографічне обстеження кровообігу у яєчковій артерії показало повне відновлення адекватного кровопостачення.

Тримісячне комплексне лікування інфертильних чоловіків, які тривало працюють в умовах високих температур, сприяло відновленню, майже до показників контрольної групи, загальної кількості сперматозоїдів та їх чисельності у 1 мл еякуляту, збільшенню відсотку сперматозоїдів із поступальною активністю у 3 рази, а з поступальним і непоступальним рухами – на 70,4 %. Якісні показники показали, що на фоні призначених антиоксидантно-метаболічної та судинно-протинабрякової терапій відбулося збільшення відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів майже в 11 разів, із відповідним зниженням чисельності аномальних за морфологією клітин на третину. Серед них сперматозоїдів з патологією голівок, акросоми та джгутика стало відповідно менше на 30 %, 48 % та 43,6 %. Слід відмітити, що, незважаючи на значні позитивні зміни, повного відновлення якісних характеристик сперматозоїдів до показників контрольної групи не відбулося.

Лікування інфертильних чоловіків, які працюють в умовах стресорного навантаження, показало, що призначений лікувальний комплекс, який складався з гормональної терапії (замісна терапія местеролоном у поєднанні з інгібітором секреції пролактину – каберголіном), антиоксидантно-метаболічної та судинно-протинабрякової терапій, сприяв повному відновленню кількісних показників спермограми до значень контролю та покращенню якісних характеристик сперматозоїдів, при цьому відсоток нормальних за морфологією клітин збільшився на 65 %, а аномальних зменшився відповідно на 37 %, серед них сперматозоїдів із патологією голівок, акросоми та джгутика стало менше на 62 %, 41,4 % та 60 % відповідно. Описані позитивні зміни показників спермограми відбувалися на фоні збільшення концентрацій загального і вільного тестостерону на 75 % і 50,7 % відповідно. Зниження андрогенодефіциту відбулося, у тому числі і через зниження рівня стрес-

гормонів пролактину, у 2,62 рази, а кортизолу на 17 %. Змінені показники кровообігу в паренхімі яєчка та в яєчковій артерії на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболічної та судинно-протинабрякової терапій показали достовірне відновлення до контрольних значень.

Застосування лікувального комплексу в інфертильних чоловіків, тривало контактуючих із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, який складався із замісної гормональної терапії синтетичними андрогенами, антиоксидантно-метаболічної та протинабрякової терапій, сприяло відновленню ефективного сперматогенезу, про що свідчили збільшення загальної кількості сперматозоїдів на 38,3 %, в 1 мл – у 2,44 рази, редукція гіпокінетичних сперматозоїдів на 75 %, збільшення відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів у 7 разів, зменшення аномальних на 24 %, серед них з патологіями голівок, акросоми та джгутика у 2 рази, на 45 % та у 2,2 рази відповідно. Проведення замісної гормональної терапії синтетичними андрогенами привело до відновлення рівнів загального (збільшився на 55,4 %) та вільного тестостерону (підвищився у 2 рази) на фоні зниження рівня лютеїнізуючого гормону до показника контрольної групи. Застосування ферментного препарату серратіопептидази виявилось ефективним, через що відбулося достовірне зниження розрахункових індексів (пульсаційного та резистентності).

Використання розроблених лікувальних комплексів, що враховували етіопатогенетичні особливості сформованої чоловічої інфертильності, виявилось ефективним і сприяло не тільки відновленню порушеної сперматогенної функції та гормонального балансу, головною результативністю тривалого лікування стало біологічне батьківство у чверті пацієнтів вже через три місяці.

Наукова новизна. При комплексному обстеженні встановлено, що незалежно від типу негативного впливу зовнішнього професійного середовища в інфертильних чоловіків виникають однотипні зміни показників еякулятів, такі як зниження кількості сперматозоїдів, порушення їх морфології та рухливої активності; натомість ступінь вираженості цих змін залежить від чинника, що

тривало впливає на організм пацієнта під час професійної праці.

Вперше визначено, що повна «триада» сперміологічних змін: оліго-, астено- та тератозооспермії, формується 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 в інфертильних чоловіків, які працюють в умовах несприятливих професійних чинників. Так, при тривалих температурних впливах (низьких або високих) рівні гормонів знаходяться в межах референтних значень і не потребують відповідної корекції, тоді як стресорне навантаження під час професійної діяльності формує вторинний гіпогонадізм через порушення регуляторного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, 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 %. А тривалий контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами формує первинний гіпогонадізм, що характеризується зниженням у 2 рази рівня загального і вільного тестостерону на тлі підвищеного у 2,47 раза рівня лютеїнізуючого гормону та на 60 % - фолікулостимулюючого гормону, зі зменшенням співвідношення тестостерон/естрадіол у 2,35 раза.

Доведено, що характер кровообігу в основних судинах яєчка в інфертильних чоловіків, що працюють в умовах впливу несприятливих зовнішніх чинників, 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

яєчкoвiй артерiї сiм'яного канатикy на 20 % та пульсацiйного iндексу; в умовах стресу в яєчкoвiй артерiї на рiвнi сiм'яного канатика спостерiгається суттєве та вiрогiдне зниження як середньої максимальної (на 35 %), так i середньої мiнiмальної (на 28 %) швидкостей кровообiгу; в умовах контакту з сiльськогосподарськими добривами та отрутохiмiкатами достовiрних змiн швидкостей кровообiгу не виявлено.

Вперше, iз урахуванням встановлених особливостей порушення сперматогенезу, характеру гормональних змiн та тестикулярного кровообiгу, сформований лiкувальний комплекс, що включає антиоксидантно-метаболiтну терапiю при виявленому порушеннi сперматогенезу та наявностi одного з трьох негативних ознак (за ВООЗ, 2010р.) оліго-, астено- або тератозооспермiї; гормональну терапiю (при зниженому рiвнi тестостерону - замісна терапiя местеролоном, при гiперпролактинемiї – тривалий прийом iнгiбiтора секрецiї пролактину каберголіну); при наявностi гемодинамiчних порушень тестикулярного кровообiгу - призначення венотонiкiв та протинабрякової терапiї.

Практичне значення. Практична цiннiсть роботи полягає в оптимiзацiї дiагностичного алгоритму: у чоловiкiв з iнфертильностю, що працюють в умовах шкiдливих виробничих факторiв, рекомендовано проводити дослідження кiлькiсних та якiсних показникiв спермограми iз обов'язковим аналізом показникiв гормонального статусу, який включає оцiнку рiвня вiльного та зв'язаного тестостерону, естроген-тестотеронового сiввiдношення, концентрацiй фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонiв, естрадіолу, пролактину та кортизолу; визначення характеру тестикулярного кровообiгу.

Вперше, iз урахуванням встановлених особливостей порушення сперматогенезу, гормональних змiн та тестикулярного кровообiгу, сформований комплекс диференцiйованого лiкування чоловiкiв з iнфертильностю, що працюють в умовах шкiдливих виробничих чинникiв: при виявленому порушеннi сперматогенезу та наявностi одного з трьох негативних ознак (оліго-, анізо- або тератозооспермiї, за ВООЗ, 2010р.) обов'язково

пропонується призначення *антиоксидантно-метаболічної терапії* (препарати із вмістом L-карнітину, глутатіону, 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 серратіопептидази); 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 інгібітора секреції пролактину (каберголіну). Використання розроблених лікувальних комплексів приводить 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 клініки ТОВ «САНА-МЕД» м. Харків.

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

ANNOTATION

Lomeyko O.O. Pathogenetic mechanisms of morpho-functional disorders of spermatozoa and their correction in men of reproductive age in a large industrial city (Zaporozhye and Zaporozhye region).

Thesis for a Candidate of Medical degree by specialty 14.03.04 “Pathological physiology”. – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

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

To achieve the goal of the dissertation research, 187 men with infertility were examined, who were assigned to the main group, and 25 practically healthy men who were in the control group. Qualitative and quantitative indicators of spermograms (according to WHO criteria, 2010), indicators of endocrine status (total testosterone content in the calculation of free, luteinizing and follicle-stimulating hormones, estradiol, prolactin, blood cortisol and insulinula) were studied.

For the first time, after examination of infertile men, it was 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 poisons. other negative occupational influences cause mono- or bicomponent disorders: low temperatures form asthenozoospermia, prolonged stress - oligo- and asthenozoospermia.

For the first time it was found that in the spermogram of infertile men, regardless of the type of negative occupational exposure, the changes are the same and characterized by a decrease in sperm count, impaired morphology and motor

activity, while the severity of changes depends on the factor affecting the patient's body. during professional activities. In contrast, the nature of hormonal status is etiodependent: low temperatures do not lead to changes in hormonal balance, prolonged exposure to high temperatures forms subclinical hypogonadism, which develops due to lower to lower normative values of free testosterone on the background of twofold increase in luteinizing hormone; prolonged stress forms secondary hypogonadism with a significant increase in prolactin and cortisol levels against the background of low values of total and free testosterone; influence of agricultural fertilizers and pesticides - promotes the development of primary hypogonadism, a decrease in the concentration of testosterone develops against the background of increased levels of luteinizing hormone. The etiodependent influence of adverse occupational factors on testicular circulation is revealed.

The conducted diagnostic complex showed that in the conditions of influence of high and low temperatures there is a decrease in quantitative and qualitative indicators of spermogram, the lowest and most pronounced values are verified in the group exposed to high temperatures. The most "vulnerable" was sperm motility, in both groups asthenozoospermia was diagnosed with the worst values when exposed to low temperatures. An inverse correlation has been established between the number of motile sperm in the ejaculate and the duration of the professional history; $r = -0,67$ ($p < 0,05$).

It was determined for the first time that the violation of spermatogenesis under the influence of temperature factors, both high and low, is accompanied by significant changes in the levels of the studied hormones (compared to reference values). Such low temperatures do not change the levels of hormones, but due to the tendency to decrease free testosterone and increase estradiol have a significantly lower ratio of almost a quarter ($p < 0,05$). In contrast, high temperatures significantly reduce the level of free testosterone by 40 % (within the reference values), which occurs against the background of almost 2-fold increase in luteinizing hormone, which was also at the upper limit of normal, which can be considered as formed subclinical hypogonadism. A significant decrease in the concentration of free

testosterone and a tendency to increase estradiol lead to a significant decrease in the ratio of their ratio by 40 % ($p < 0,05$). For the first time it was found that prolonged stress during professional activities leads to the formation of secondary hypogonadism due to disruption of the regulatory connection of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, as evidenced by significant (below reference values) reduction of free by 45 % and total testosterone by 42 % , constant concentrations of luteinizing and follicle-stimulating hormones, increase in concentrations of stress-releasing hormones - prolactin by almost 2.5 times and cortisol by 40 %.

Prolonged contact with agricultural fertilizers and pesticides has been shown to cause androgen deficiency - a decrease in total (2 times) and free testosterone (2 times) on the background of an increase in luteinizing hormone levels of 2,47 times and follicle-stimulating hormone by 60 % with a decrease in coefficient the ratio of testosterone / estradiol is 2,35 times. It is this fact that allows us to assert the formation of primary hypogonadism in patients in this group.

The study of blood circulation in the main vessels of the testis in infertile men working under adverse external factors showed that at low temperatures there is a moderate decrease in almost all the velocity characteristics of blood circulation in the testicular parenchyma; in the conditions of high temperatures probable changes are noted only in an 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, there is a probable increase in pulsation index in the testicular artery by 8 %, ($p < 0,05$); in conditions of contact with agricultural fertilizers and pesticides, significant changes in blood flow velocities are not detected.

For the first time, taking into account the established features of spermatogenesis disorders, the nature of hormonal changes and testicular circulation, a treatment complex was formed, which includes antioxidant-metabolic therapy in detected spermatogenesis and the presence of one of three negative signs (according

to WHO, 2010). teratozoospermia; hormone therapy: with low testosterone levels - mesterolone replacement therapy, with hyperprolactinemia - long-term use of prolactin secretion inhibitor cabergoline; in the presence of hemodynamic disorders of testicular circulation - appointment of venotonics and anti-edema therapy.

In infertile men, who constantly work in low temperatures, due to the lack of changes in hormonal status, hormone therapy was not performed. Changes in the spermogram, characterized by significant reductions in quantitative indicators, motor activity of sperm and an increase in the percentage of abnormal morphology of cells, detection of asthenozoospermia (WHO criteria, 2010), required in addition to basic therapy, the appointment of drugs with antioxidant-metabolic activity. Due to the established violations of testicular hemodynamics, vascular anti-edema therapy was included in the treatment complex.

Three months of these drugs helped to restore quantitative sperm to reference values and significantly improve the quality - there was an increase in the percentage of normal sperm morphology in 2 times, a decrease in abnormal by 60 %, with pathology of the head in 2,33 times, acrosomes and jute on 48 47 %. Doppler examination of blood circulation in the testicular artery showed complete restoration of adequate blood supply.

Three-month comprehensive treatment of infertile men, working for a long time in high temperatures, helped to restore, almost to the control group, the total number of sperm and their number in 1 ml of ejaculate, increase the percentage of sperm with translational activity 3 times, and with translational and translational movements - at 70,4 %. Qualitative indicators showed that against the background of prescribed antioxidant-metabolic and vascular-anti-edematous therapies, there was an increase in the percentage of morphologically normal sperm by almost 11 times with a corresponding decrease in the number of morphologically abnormal cells by a third. Among them, sperm with pathology of the heads, acrosomes and jute became less by 30 %, 48 % and 43,6 %, respectively. It should be noted that despite the significant positive changes in the complete restoration of the qualitative characteristics of sperm to the control group did not occur.

Treatment of infertile men working under stress showed that the prescribed treatment complex, which consisted of hormone therapy (mesterolone replacement therapy in combination with a prolactin secretion inhibitor - cabergoline), antioxidant-metabolic and vascular anti-edematous therapies, promotes spermograms to the values of control and improvement of sperm quality, with the percentage of normal morphology of cells increased by 65 % and abnormal, respectively, decreased by 37 %, among them sperm with pathology of the head, acrosome and jute became less by 62 %, 41,4 % and 60 %. The described positive changes in spermogram parameters occurred against the background of increasing concentrations of total and free testosterone by 75 % and 50,7 %, respectively. The reduction in androgen deficiency was due, inter alia, to a 2.62-fold decrease in the level of the stress hormones prolactin and cortisol by 17 %. Altered blood circulation in the parenchyma of the testis and in the testicular artery on the background of prescribed hormonal, antioxidant-metabolic and vascular anti-edema therapies showed a significant recovery to control values.

The use of a therapeutic complex in infertile men in long-term contact with agricultural fertilizers and pesticides, which consisted of hormone replacement therapy with synthetic androgens, antioxidant-metabolic and anti-edematous therapies, helped to restore effective spermatocytogenesis. in 1 ml - 2.44 times, The use of a therapeutic complex in infertile men in long-term contact with agricultural fertilizers and pesticides, which consisted of hormone replacement therapy with synthetic androgens, antioxidant-metabolic and anti-edematous therapies, helped to restore effective spermatocytogenesis. in 1 ml - 2.44 times, The use of the enzyme preparation of serratiopeptidase was effective, due to which there was a significant decrease in the calculated indices (pulsation and resistance). The use of developed treatment complexes, taking into account the etio-pathogenetic features of the formed male infertility, proved to be effective and contributed 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.

Scientific novelty. As a result of a comprehensive examination of infertile men, who for a long time receive negative environmental influences at enterprises, which become an important basis for male infertility, spermological examination of their ejaculates proved that regardless of the type of negative impact of changes of the same type their morphology and motor activity, while the degree of severity of changes depends on the factor that long affects the patient's body during professional activities. For the first time it was determined that the complete "triad" of spermological changes: 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 influences cause mono- or bicomponent disorders: low temperatures , prolonged stress - oligo- and asthenozoospermia.

For the first time, the etiodependence of changes in hormonal status in infertile men who work under adverse occupational factors. Thus, with prolonged temperature exposure (low or high) hormone levels are within reference values and do not require appropriate correction, while prolonged stress during professional activities forms a secondary hypogonadism due to a violation of the regulatory connection of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which show significant (below the reference values) reduction of free levels by 45 % and total testosterone by 42 %, constant concentrations of luteinizing and follicle-stimulating hormones, increasing the concentrations of stress-releasing hormones - prolactin by almost 2.5 times and cortisol by 40 %. In contrast, prolonged contact with agricultural fertilizers and pesticides forms primary hypogonadism, characterized by a decrease in total (2 times) and free testosterone (2 times) on the background of an increase in luteinizing hormone by 2,47 times and follicle-stimulating hormone by 60 % with a decrease in coefficient the ratio of testosterone / estradiol is 2,35 times.

It is proved that the nature of blood circulation in the main vessels of the testicle in infertile men working under adverse external factors has an etiological relationship. So in the conditions of low temperatures moderate decrease in almost all speed characteristics is observed; in the conditions of high temperatures probable

changes are noted only in an 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.

For the first time, taking into account the established features of spermatogenesis disorders, the nature of hormonal changes and testicular circulation, a treatment complex was formed, which includes antioxidant-metabolic therapy in detected spermatogenesis and the presence of one of three negative signs (according to WHO, 2010). teratozoospermia; hormonal therapy (with low testosterone levels месте мesterolone replacement therapy, with hyperprolactinemia - long-term use of prolactin secretion inhibitor cabergoline); in the presence of hemodynamic disorders of testicular circulation - appointment of venotonics and anti-edema therapy.

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.

Practical meaning. The practical value of the work is to optimize the diagnostic algorithm in men with infertility, working in conditions of harmful production factors. It is recommended to conduct a study of quantitative and qualitative spermogram with mandatory analysis of hormonal status, which includes assessment of free and bound testosterone, estrogen-testosterone ratio, concentrations of follicle-stimulating and luteinizing hormones, estradiol, estradiol, proradiol. The practical significance of the work is the implementation of recommendations for differentiated treatment of men with infertility, working in conditions of harmful production factors: it is mandatory to prescribe antioxidant-metabolic therapy (drugs containing L-carnitine, glutathione, and coenzyme Q10, vitamin E, folate zinc,

selenium) and vascular anti-edema therapy (complex of B vitamins, preparations containing troxerutin or diosmin, and enzyme preparations of serrathiopeptidase). In case of hypogonadism (decrease in the level of total and free testosterone below 8.7 ng / ml), replacement therapy with mesterolone 25 mg twice a day for 3 months; in hyperprolactinemia - mandatory inclusion of prolactin secretion inhibitor (cabergoline).

When developing preventive measures in men with infertility, it is recommended to take into account the age of patients, experience in hazardous conditions, insist on reducing the waist circumference and in preparation for conception to carry out prevention using a complex of antioxidant-metabolic and vascular anti-edema. New theoretical and practical provisions of the dissertation are used in the educational process at the departments of pathological physiology of the Ukrainian Medical Dental Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. . The results of the dissertation research with a positive effect were introduced into the work of KU "Regional Medical Center of Human Reproduction" ZOR and the clinic of LLC "SANA-MED" in Kharkiv.

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ 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. I 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-біохімічній 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.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів	25
ВСТУП	26
Розділ 1 Сучасні уявлення про механізми порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів. Провідні підходи до їх корекції у чоловіків репродуктивного віку в умовах великого промислового міста (огляд літератури)	34
1.1 Актуальність проблеми чоловічої інфертильності, її географічні особливості, вплив факторів зовнішнього середовища	34
1.2 Фізіологічні аспекти чоловічого безпліддя. Значення морфо-функціональних властивостей сперматозоїдів, методи діагностики порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів	42
1.3 Сучасні методи корекції морфо-функціонального стану сперматозоїдів у чоловіків репродуктивного віку	54
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	61
2.1 Матеріал дослідження	61
2.1.1 Загальна характеристика обстежених хворих.....	61
2.1.2 Дизайн дослідження	67
2.2 Методи та методики досліджень..	68
2.2.1 Склад та методики проведення стандартного діагностичного комплексу	68
2.2.2 Методика проведення психодіагностики стресу формалізованим методом Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна	71
2.2.3 Методика комплексного сперміологічного дослідження еякуляту	71
2.2.4 Патогенетично обґрунтовані підходи до розробки алгоритму диференційованого лікування чоловічого безпліддя	77

2.2.5 Статистичний аналіз отриманих результатів	78
2.3 Забезпечення вимог біоетики	78
Розділ 3 Патогенетичні особливості морфології сперматозоїдів та ендокринного профілю у чоловіків, які працюють в умовах несприятливих виробничих факторів	80
3.1 Характеристика морфології сперматозоїдів та ендокринного статусу у чоловіків, які працюють в умовах високих або низьких температур	81
3.1.1 Патогенетичні особливості кількісних та якісних показників спермограми чоловіків при роботі в умовах високих та низьких температур	83
3.1.2 Особливості кореляційних взаємин між кількісними показниками спермограми та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах високих та низьких температур	87
3.1.3 Показники гормонального статусу у чоловіків, що працюють в умовах високих та низьких температур	91
3.1.4 Аналіз кореляційних зв'язків між вмістом загального та вільного тестостерону й тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах високих та низьких температур	92
3.1.5 Характер змін показників УЗД-ехограм яєчка чоловіків, що працюють в умовах високих та низьких температур	95
3.2 Характеристика морфології сперматозоїдів та ендокринного статусу у чоловіків, які працюють в умовах тривалого стресорного навантаження	98
3.2.1 Патогенетичні особливості кількісних та якісних показників спермограми чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження	99
3.2.2 Особливості кореляційних взаємин між кількісними показниками спермограми та тривалістю професійного анамнезу	101

у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження	
3.2.3 Показники гормонального статусу у чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження	103
3.2.4 Аналіз кореляційних зв'язків між вмістом загального і вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження	104
3.2.5 Характер змін показників УЗД-ехограм яєчка чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження	106
3.3 Характеристика морфології сперматозоїдів та ендокринного статусу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами	108
3.3.1 Патогенетичні особливості кількісних та якісних показників спермограми чоловіків, які контактують з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами	109
3.3.2 Особливості кореляційних взаємин між кількісними показниками спермограми та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами	112
3.3.3 Показники гормонального статусу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами	114
3.3.4 Аналіз кореляційних зв'язків між вмістом загального і вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами	115
3.3.5 Характер змін показників УЗ-ехограм яєчка чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами	116

Розділ 4 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування екологічно залежних порушень чоловічого репродуктивного здоров'я	123
4.1 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування інфертильності у чоловіків при роботі в умовах низьких і високих температур	124
4.1.1 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування інфертильності у чоловіків при роботі в умовах низьких температур	125
4.1.2 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування інфертильності у чоловіків при роботі в умовах високих температур	130
4.2 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування інфертильності у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження	135
4.3 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування інфертильності у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами	141
4.4 Результативність диференційованої корекції порушення інфертильності у чоловіків, які працюють в умовах шкідливих виробничих факторів	146
Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	151
ВИСНОВКИ	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	168
Додаток А Акти впровадження	192
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації	198
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	200

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМОВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АлАТ -	аланінамінотрансфераза
АсАТ -	аспартатамінотрансфераза
АФК -	активні форми кисню
ДАТ -	діастолічний артеріальний тиск
ДНК -	дезоксирибонуклеїнова кислота
ІМТ -	індекс маси тіла
ЛГ -	лютеїнізуючий гормон
ЛПВЩ -	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ -	ліпопротеїди низької щільності
ПРЛ -	пролактин
САТ -	сistolічний артеріальний тиск
Т/Е -	співвідношення тестостерон/естрадіол
ТТГ -	тиреотропний гормон
УЗД -	ультразвукове дослідження
ФДЕ -	фосфодіестераза
ФСГ -	фолікулостимулюючий гормон
АЕ -	absolute effect
ІМ -	immotility
MAR -	mixed agglutination reaction
NPnon -	progressive motility
OR -	odds ratio
PR -	progressive motility
RE -	relative effect
Se -	sensitivity
Sp -	specificity
VP -	negative predictive value
VP -	positive predictive value

ВСТУП

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, які характеризують репродуктивне здоров'я. Ці процеси спостерігаються в багатьох економічно розвинених країнах світу, в тому числі державах Західної і Східної Європи [45, 78, 88, 176, 202]. Подібні тенденції простежуються і в нашій країні [28]. За даними статистики, кількість безплідних пар на сьогодні сягає до 19,0 %, при чому частка чоловічого безпліддя становить 50,0 % [44, 55, 70]. Ці дані підтверджені нормативними документами ВООЗ, в яких зазначено, що половина безплідних пар не може народити дитину саме внаслідок безпліддя чоловіка [75].

Доведено, що зростання частоти чоловічого безпліддя є наслідком цілої низки чинників – соціальних, економічних, способу життя, а також екологічних проблем 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 [78]. В більшості випадків єдиною аномалією є патологічна спермограма, проте інших відхилень при комплексному об'єктивному і лабораторному дослідженні не визначається [87]. Велика кількість дослідників вказують на те, що погіршення показників сперматогенезу і збільшення частоти патологічних станів чоловічої репродуктивної системи пов'язані зі впливом антропогенного забруднення зовнішнього середовища [90]. Зростання безпліддя в економічно розвинених країнах пов'язують з дією на репродуктивну систему низки несприятливих екологічних, психологічних і медико-соціальних чинників, що ведуть до зниження чоловічої фертильності [91]. При оцінці ролі хімічних сполук велика кількість дослідників вказують на те, що збільшення частоти випадків чоловічого безпліддя пов'язано безпосередньо зі впливом антропогенного

забруднення зовнішнього середовища [93]. В Україні, при вивченні доступних епідеміологічних даних, зростання поширеності чоловічого непліддя було відзначено у промислових регіонах [28].

Проте наразі немає чітких розмежувань між ступенем пригнічення сперматогенезу під впливом того або іншого чинника зовнішнього середовища, відсутні достовірні відомості про зв'язок інфертильності з 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. Окремої уваги потребує вивчення диференційованої корекції порушень сперматогенезу та розробка заходів профілактики порушень репродуктивної функції в умовах дії різних зовнішніх, професійно шкідливих чинників.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт (НДР) кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету (Україна). Дисертація є фрагментом НДР «Нейро-імуно-ендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в залежності від ступеня 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).

Тему дисертації затверджено на засіданні Координаційної ради Запорізького державного медичного університету (протокол № 11 від 17.06.2016 р.).

Мета і задачі дослідження

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

Задачі 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 і вільного тестостерону, кортизолу, інсуліну) та показників УЗД-ехограм яєчка у чоловіків, які працюють в умовах несприятливих виробничих факторів: високих або низьких температур, тривалого стресорного навантаження, із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами.

3. Провести аналіз кореляційних взаємин і 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, із 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 і 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 і в яєчковій артерії.

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

Наукова новизна одержаних результатів

Результатом проведеного комплексного обстеження інфертильних чоловіків, що тривалий час зазнають негативних впливів зовнішнього середовища на підприємствах, які і стають важливим підґрунтям чоловічого безпліддя, при сперміологічному дослідженні їх еякулятів доведено, що, незалежно від типу негативного впливу, зміни показників однотипні і характеризуються зниженням кількості сперматозоїдів, порушенням їх морфології і рухливої активності, натомість ступінь вираженості змін залежить від чинника, що тривало впливає на організм пацієнта під час професійної праці.

Вперше визначено, що повна «триада» сперміологічних змін: оліго-, астено- та тератозооспермії, формується 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 (низьких або високих) рівні гормонів знаходяться в межах референтних значень і не потребують відповідної корекції, тоді як стресорне навантаження під час професійної діяльності формує вторинний гіпогонадізм через порушення регуляторного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, про що свідчать достовірні

(нижче референтних значень) зниження вільного (на 45 %) та загального (на 42 %) тестостерону, незмінні концентрації лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів, збільшення концентрацій стрес-реалізуючих гормонів – пролактину майже у 2,5 раза, а кортизолу на 40 %. А тривалий контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами формує первинний гіпогонадизм, характеризується зниженням рівня загального (у 2 рази) та вільного тестостерону (у 2 рази) на тлі підвищеного рівня лютеїнізуючого гормону у 2,47 раза та фолікулостимулюючого - на 60 %, зі зменшенням коефіцієнта співвідношення тестостерон/естрадіол у 2,35 раза.

Доведено, що характер кровообігу в основних судинах яєчка в інфертильних чоловіків, що працюють в умовах впливу несприятливих зовнішніх чинників, 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 канатика 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.

Вперше, із урахуванням встановлених особливостей порушення сперматогенезу, характеру гормональних змін та тестикулярного кровообігу, сформований лікувальний комплекс, що включає антиоксидантно-метаболітну терапію при виявленому порушенні сперматогенезу та наявності однієї з трьох негативних ознак (за ВООЗ, 2010р.): оліго-, анізо- або тератозооспермії; гормональну терапію (при зниженому рівні тестостерону - замісна терапія местеролоном, при гіперпролактинемії – тривалий прийом інгібітора секреції пролактину каберголіну); при наявності гемодинамічних порушень

тестикулярного кровообігу – призначення венотоніків та протинабрякової терапії.

Використання розроблених лікувальних комплексів, що враховують етіо-патогенетичні особливості сформованої чоловічої інфертильності, ефективно і сприяє не тільки відновленню порушеної сперматогенної функції та гормонального балансу, головною результативністю тривалого лікування є біологічне батьківство у чверті пацієнтів вже через три місяці.

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 і якісних показників спермограми з обов'язковим аналізом показників гормонального статусу, який включає оцінку рівня вільного і зв'язаного тестостерону, естроген-тестостеронового співвідношення, концентрацій фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу, пролактину, кортизолу; визначення характеру тестикулярного кровообігу.

Вперше, із урахуванням встановлених особливостей порушення сперматогенезу, гормональних змін та тестикулярного кровообігу, сформований комплекс диференційованого лікування чоловіків з інфертильністю, що працюють в умовах шкідливих виробничих факторів: при виявленому порушенні сперматогенезу та наявності однієї з трьох негативних ознак (оліго-, анізо- або тератозооспермії, за ВООЗ, 2010р.) обов'язково пропонується призначення *антиоксидантно-метаболітної терапії* (препарати із вмістом L-карнітину, глутатіону, 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 серратіопептидази); при наявності гемодинамічних порушень тестикулярного кровообігу – призначення венотоніків та протинабрякової терапії; при гіпогонадізмі (зниженні рівня загального і 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 інгібітора секреції пролактину (каберголіну). Використання розроблених лікувальних комплексів приводить 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 клініки ТОВ «САНА-МЕД» м. Харків.

Особистий внесок здобувача. 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 та автореферат. Формулювання та обґрунтування висновків дисертації проведено сумісно з науковим керівником. Результати досліджень, проведених співавторами статей, у дисертації не запозичено.

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 The development of medical sciences: problems and solutions: Conference Proceedings, (Врно, April 27-28, 2018); на 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, які повністю відображають зміст проведеного дослідження. Із них 7 статей видано у наукових фахових журналах (4 статті у наукових фахових виданнях України, 2 статті у журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами, та 1 стаття у закордонному фаховому журналі) та 4 тези - в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура 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 231 джерело (39 кирилицею і 192 латиницею).

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ
МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СПЕРМАТОЗОЇДІВ.
ПРОВІДНІ ПІДХОДИ ДО ЇХ КОРЕКЦІЇ У ЧОЛОВІКІВ
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ В УМОВАХ ВЕЛИКОГО
ПРОМИСЛОВОГО МІСТА
(огляд літератури)

1.1 Актуальність проблеми чоловічої інфертильності, її географічні особливості, вплив факторів зовнішнього середовища

Як відомо, безплідність належить до хронічних захворювань, але фіксується вона за зверненнями, що не відображає її справжній рівень і структуру та примушує практичну медицину мати справу із хронічними випадками [30]. Відомо, що при частці 15,0 % і більше в структурі шлюбів проблема безплідності набуває державного значення. Якщо рівень безпліддя сягає 18,0-20,0 %, це спричиняє вагомі прямі репродуктивні втрати [38]. Тому доцільною є програма підтримки пар репродуктивного віку щодо реалізації дітородної функції, незалежно від шлюбного статусу [1].

За даними світової статистики, число безплідних пар на сьогодні сягає від 60,0 до 80,0 мільйонів, при чому однаково як з провини жінки (40,0 %), так і з провини чоловіка (40,0 %), а в 20,0 % причиною безпліддя є проблеми обох партнерів [140]. Ці дані підтверджуються даними ВООЗ про те, що безпліддя хибно сприймається як суто жіноче захворювання, тому що частота чоловічого безпліддя є ідентичною [36].

Зростання частоти чоловічого безпліддя є наслідком низки чинників: соціальних, економічних, способу життя, а також екологічних проблем довкілля [7].

Існує цілий ряд ретроспективних досліджень, проведених в країнах Європи, Америки та Азії, в яких доведено, що однією з найбільш частих проблем чоловічого безпліддя є зниження якості сперми.

Окрім того, регіональними чинниками чоловічої фертильності можуть виступати етнічні особливості якості сперми [219].

В Китаї було проведено дослідження, що включало 9 292 чоловіків з 39,0 округів за період з 1981 по 1996 рік. З аналізу показників спермограм було встановлено, що кількість сперматозоїдів з нормальною морфологією скоротилася за цей період на $1,47 \times 10^6$ /мл [122].

В Японії було проведено дві серії спостережень, для реалізації яких використано секційний матеріал чоловіків середнього віку з наступним гістологічним аналізом. В результаті даного дослідження виявлені вірогідні порушення сперматогенезу, що гістологічно відображалися у зменшенні маси яєчок, редукції діаметру звитих насінних каналців, а також відмічено збільшення обсягу сполучної тканини [108].

Етнічними особливостями спермограми в європейських країнах є більш низька концентрація сперматозоїдів у данців (77 млн/мл), в порівнянні з французами (94 млн/мл), англійцями (92 млн/мл) або фінами (105 млн/мл) [168].

У Великобританії і Франції серед донорів сперми середня концентрація та загальний вміст сперматозоїдів за 10,0 років знизилась з 98,0 до 78,0 млн/мл та з 310,0 до 214,0 млн, тобто приблизно на 2,0% за рік. Водночас, частка морфологічно незмінених сперміїв залишилась сталою [168].

За даними дослідження серед кандидатів в донори сперми, проведеному в спеціалізованому центрі в Бельгії впродовж 17,0 років, було доведено, що частка кандидатів в донори сперми у зв'язку з незадовільними показниками спермограми збільшилася з 13,0 до 54,0 %. Зниження сперматогенної функції чоловіків відмічено також в Греції, Італії та Німеччині. Таким чином, аналіз даних літератури дає змогу зробити висновок, що в останні десятиліття в країнах Європи відбувається загальне зниження сперматогенної функції і

чоловічої фертильності [182].

Впродовж 25 років (1970-1994) у Сполучених Штатах було проведено дослідження сперми у 1283 фертильних чоловіків. В цілому не було виявлено суттєвих порушень спермограми по країні, але в окремих штатах встановлено виражені відмінності за кількістю сперматозоїдів: коливання складали до 90 % (від 131,5 до 72,7 млн/мл) [139].

В Канаді на базі 11,0 репродуктологічних центрів з 1984 по 1996 рр. проведено подібне дослідження зі включенням 49000 клінічних випадків. Як результат – встановлено статистично значуще зниження концентрації спермій за даний період спостереження. Величини показників суттєво розрізнялися в окремих центрах, з коливанням на рівні 52,0-63,0 %, в абсолютних величинах – від 48,6 до 104,5 млн/мл [141].

За даними МОЗ України, поширеність чоловічого непліддя з 2002 р. по 2010 р. зросла більше ніж втричі (з $41,35 \pm 0,63$ до $131,19 \pm 1,15$ на 100 тис. чоловіків). Майже вдвічі відбулося зростання показника за періодами спостереження. Нині кожен з 1144 чоловіків репродуктивного віку в країні офіційно зареєстрований з діагнозом «непліддя». По всій країні щорічно реєструвалося близько 3,4 тис. чоловіків з діагнозом «безплідність» (3433). Величина показника становила ($33,63 \pm 0,17$) на 100 тис. чоловіків [28].

Існує ряд експериментальних моделей, на основі яких вивчено особливості сперматогенезу та морфо-функціональних властивостей сперматозоїдів. Зокрема, в роботі Дергилева А. А. доведено, що малі дози радіації (0,5; 1,0; 1,5 Гр, потужність 0,003 Гр/с) викликають вірогідне порушення репродуктивної функції у самців щурів, негативно впливають на розвиток потомства в антенатальному та постнатальному періодах [6].

В інших дослідженнях вказується на роль інфекційного чинника в розвитку чоловічого безпліддя. Як наслідок, відбувається погіршення параметрів якості сперми, змінюється склад сперматозоонів. Тобто, на експериментальній моделі було доведено гаметотоксичну дію герпесвірусу та підтверджено його патогенетичну роль в розвитку чоловічої інфертильності

[10].

Існують факти, що на морфо-функціональні особливості сперматозоїдів впливає вік чоловіків. Відсоток рухливих сперматозоїдів з віком зменшується: якщо до 30 років значення дорівнює 50,0 %, то до 35,0 років і після 35,0 - відсоток рухливості менше 40. Саме цей параметр є важливим для запліднення, оскільки тільки прогресивно-рухливі сперматозоїди здатні досягати жіночої яйцеклітини [27].

У зв'язку з погіршенням екологічних умов, актуальним питанням залишається проблема чоловічого безпліддя в умовах промислового міста та дії факторів зовнішнього середовища. Несприятливі фактори довкілля можуть спричинити розвиток оксидативного стресу в крові та тканинах, в тому числі впливати на розвиток сперматозоїдів [179]. Оксидантна система в природніх умовах, при фізіологічних концентраціях є регулятором ряду процесів, включаючи сперматогенез. Також активні форми кисню регулюють рухливість сперматозоїдів, їх взаємодію з яйцеклітиною. Натомість, надмірне їх накопичення призводить до мембранотоксичності та ушкодження генетичного матеріалу [43].

В результаті дії стресу та несприятливих хімічних факторів зовнішнього середовища стимулюється вихід в міжклітинне середовище прозапальних медіаторів. Надалі - стимулюється фагоцитоз, відбувається активація НАДФН-оксидази нейтрофілів та активних форм кисню [215]. Таким чином, в сперматозоїдах розвивається дисбаланс між прооксидантною системою та системою антиоксидантного захисту, порушується капацитація та акросомальна реакція сперматозоїдів [57].

Те ж саме можна стверджувати відносно психоемоційних стресів, депресій, цукрового діабету, метаболічного синдрому, системного хронічного запалення, гормональних порушень та інших патологічних станів [215].

Порушення складу та структурної організації фосфоліпідів внаслідок процесів ліпопероксидації призводить до зниження рухливості і якості сперматозоїдів та, в кінцевому випадку, до зниження фертильності [35]. Тому

рівень вільних радикалів кисню в еякуляті є додатковим показником, який характеризує фертильність сперми [45].

Інші автори вказують на роль системи глутатіон-трансферази як провідної системи антиоксидантного захисту, зниження якої є причиною змін в спермограмі [47].

Ряд дослідників зазначають важливу роль антропогенного забруднення зовнішнього середовища у погіршенні показників сперматогенезу та збільшенні частоти чоловічої інфертильності в даних умовах [99].

Важкі метали і нейротропні отрути, зокрема фенол, толуол, бензин, можуть сприяти пригніченню сперматогенної функції, а також мати токсичну дію на сперматогенні клітини і клітини Лейдига, порушувати регуляцію в гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній системі. Ці сполуки часто зустрічаються в різних галузях виробництва та постійно потрапляють у довкілля [220].

В роботі Білолюбської Д.С. та співавт. зазначено, що дія паранітрофенолу у самців білих щурів призводить до морфологічних змін у сперматогенному епітелії, змін ендокринних функцій статевих залоз, причому ці ефекти є дозозалежними. Зважаючи, що ці речовини розповсюджені в довкіллі, вони можуть спричиняти зниження фертильного потенціалу населення. Це вимагає подальших досліджень щодо вивчення механізмів виникнення порушень сперматогенезу [37]. В роботі Маминої В.П. та співавт. вивчено дію шестивалентного хрому на стан сперматогенного епітелію щурів. Встановлено, що дія CrVI навіть у відносно невисоких дозах призводить до порушення гаметогенезу [24].

Ця концепція підтверджується даними про те, що в індустріальних країнах Європи і Америки проблема чоловічої інфертильності є більш нагальною порівняно з азіатськими та африканськими країнами [195]. Варто звернути увагу на дослідження сперматогенної функції чоловіків різних регіонів. Зокрема, у мешканців промислових районів встановлені більш виражені порушення показників спермограм порівняно з районами з низьким рівнем промисловості [195].

В індустріально розвинених країнах внаслідок антропогенної діяльності в довкілля потрапляють хімічні сполуки, до яких організм людини не пристосований в процесі еволюції, а біохімічні системи детоксикації не розвинені. Зокрема, хімічні поллютанти можуть потрапляти із забрудненою їжею і водою. При дослідженні харчових продуктів, сироватки крові та еякуляту ідентифіковано безліч токсикантів різної природи [2].

Зокрема, встановлено негативну дію пестицидів, гербіцидів, інсектицидів, а також діоксину та діоксиноподібних сполук. Хлордан є естрогеноподібним інсектицидом, у чоловіків, що працюють на виробництві цієї сполуки, виявлені порушення сперматогенезу і зниження репродуктивної функції [123]. Суттєве пригнічення рухливості сперматозоїдів і зниження акросомної реакції викликає трихлорфенілетанол (клас хлорованих вуглеводнів). Доведено, що на виробництві свинцю у чоловіків частіше спостерігається астено-, оліго- та тератозооспермія з подальшою інфертильністю. Кадмій, свинець, марганець, ртуть, за даними експериментальних досліджень, порушують розвиток сперматоцитів і сперматид, що призводить до оліго-, астено-, тератозооспермії [197]. Також до чинників, які безпосередньо впливають на чоловічу фертильність, віднесений фосфор [123] та сполуки, що імітують ефекти естрогену або є лігандами рецепторів андрогенів. Механізм дії цих речовин обумовлений втручанням в природні шляхи ендокринної регуляції, і, як наслідок, відбувається модифікація процесів гаметогенезу і стероїдогенезу у чоловіків. Слід вказати на природний естроген рослинного походження (фітоестроген), який потрапляє в організм з продуктами харчування [136]. Небезпечними є групи штучно створених хімічних сполук, з антиандрогенною активністю. До цієї групи відносяться поліциклічні ароматичні вуглеводні, поліхлоровані біфеноли, ефіри фталату, алкілфенольні сполуки. Ці сполуки є компонентами палива, утворюються при згорянні нафтопродуктів та широко вживаються в промисловості. Потрібно також зосередити увагу на використовуваних у сільському господарстві і тваринництві хлорорганічних пестицидах, інсектицидах, фунгіцидах [127].

В роботі Kolstad H. і співавт. було досліджено параметри спермограми у чоловіків, які працюють на виробництві стиролу. Через 6 місяців роботи середня концентрація сперматозоїдів у обстежених знизилася з 63,5 до 46,0 млн/мл. [195].

Отже, зовнішні умови роблять серйозний внесок у розвиток захворювань репродуктивного апарату чоловіків, хоча їх причина та структура досі викладаються нечітко, є суперечливими, незважаючи на переконливий перелік чинників, що порушують сперматогенез [178].

В роботі Wang X. та співавт. проведено аналіз дії низьких концентрацій миш'яку, як чинника, який індукує окислювальний стрес, на показники спермограми. Доведено, що в даному випадку має місце посилення процесів вільнорадикального окиснення як у крові, так і в еякуляті [183]. Генерація активних кисневих метаболітів (НО-) та подальший розвиток окислювального стресу спричиняють ушкодження клітинних мембран [95]. Надалі пероксидні радикали ініціюють ланцюг вільнорадикальних окислювальних процесів та деструкцію ненасичених фосфоліпідів у клітинних мембранах [5]. За даними інших дослідників, при дії хронічного стресу і несприятливих хімічних чинників відбуваються зміни кількісних і мікроскопічних показників сперматозоїдів [68]. Логінов П. В. зазначає, що концентрація сперматозоїдів при роботі в нафтогазовій промисловості є в 10 разів нижчою референсних значень [12]. Також у працівників нафтогазової промисловості верифіковано зниження загальної рухливості сперматозоїдів більш ніж в 1,5 раза, причому число нерухомих сперматозоїдів зростало майже на 43,0 % за рахунок приросту мертвих клітин. Логінов П. В. вказує, що в даному випадку, можливо, має місце прискорений апоптоз сперматозоїдів за рахунок інтоксикації природним і попутним нафтовим газами [12].

Вплив хронічного емоційного стресу на сперматогенез вивчений в дослідженні безробітних чоловіків: при недостатньому і неповноцінному харчуванні спостерігається суттєве зниження рухливості сперматозоїдів, підвищується кількість непрогресивно-рухливих та нерухомих сперматозоїдів,

посилюється старіння статевих клітин. У чоловіків творчих професій і працівників телекомунікаційної служби помірно знижується рухливість сперматозоїдів за рахунок активно рухливих форм, а висока частка непрогресивно-рухомих форм представлена патологічними клітинами [104].

Kohn T. P. та співавт. вказують, що в нафтогазовій галузі, а також при роботі на радіолокаційних об'єктах, відзначається зниження відносної кількості нормальних сперматозоїдів. При морфологічному аналізі встановлено, що в цих групах дефекти торкаються, в основному, шийки і хвоста сперматозоїдів [131].

Окрім того, несприятливі фактори зовнішнього середовища впливають на синтез тестостерону і лютеїнізуючого гормону, знижуючи їх вміст та пригнічуючи тестостеронпродукуючу активність яєчок [31].

В мегаполісах у чоловіків творчих професій доведено факт зниження рівня тестостерону в крові під впливом емоційного стресу [176]. Механізм впливу емоційного стресу на репродуктивну функцію досить складний: з одного боку, запускаються загальні механізми розвитку окислювального стресу, з іншого - підключаються центральні регуляторні механізми на рівні гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, які індукують ендокринні порушення в системі гіпофіз-сім'яники [33]. При збільшенні рівня пролактину пригнічується вироблення тестостерону, що негативно впливає на сперматогенну функцію. Тобто, при хронічному емоційному стресі пригнічення сперматогенезу має комплексний характер.

На думку Тимченко О. І. та співавт. феномен зниження фертильності, окрім медико-соціального аспекту, має також глибокий біологічний сенс, що примушує звертати увагу на особливості відтворення того чи іншого угруповання населення та прив'язує вивчення питання до певної території. Розглядаючи територіальні особливості поширення чоловічого безпліддя, насамперед слід вказати на ряд шкідливих чинників, які можуть впливати на розвиток та функцію чоловічих статевих клітин [28].

Як підтверджено багатьма дослідженнями, рівень чоловічої інфертильності може змінюватись залежно від рівня забрудненості в регіоні. В

нашій країні, при вивченні доступних епідеміологічних даних, зростання поширеності чоловічого непліддя було відзначено у Запорізькій, Херсонській, Кіровоградській, Житомирській, Сумській, Луганській, Вінницькій, Волинській областях. Зокрема, за значеннями підвищеного ризику з урахуванням 95% ДІ виділено Запорізьку область з 13-разовим підвищенням ризику. Майже дворазове підвищення ризику відзначено в Одеській (1,92), Хмельницькій (2,12), Дніпропетровській (2,37) областях, тоді як у Тернопільській області підвищення ризику відзначалося у 1,69 раза. За значеннями зниженого ризику, з урахуванням 95% ДІ, виділено Чернівецьку і Миколаївську області, в яких відзначалось найменше значення зниженого ризику (0,06 та 0,05), та Харківську область зі значенням зниженого ризику 0,10. Ризики в інших областях плавно поступово перекриваються своїми ДІ і на окрему увагу заслуговують лише Сумська та Івано-Франківська області як такі, що найменшою мірою, порівняно з іншими, відрізняються від 1,00 (0,92 та 0,88 відповідно) [28].

Як бачимо, після проведення аналізу сучасних наукових джерел, дослідження специфічності дії різних несприятливих чинників на сперматогенез є актуальним на сьогодні. Невирішеним питанням є те, що досі немає критеріїв специфічності впливу того чи іншого фактора зовнішнього середовища, немає розмежувань дозо- та часозалежності, не існує моделі патогенетичних змін різних складових репродуктивного апарату залежно від несприятливого чинника. Тобто, створення такої моделі дозволить цілеспрямовано підійти до питання профілактики порушень репродуктивної функції в умовах дії різних зовнішніх чинників.

1.2 Фізіологічні аспекти чоловічого безпліддя. Значення морфо-функціональних властивостей сперматозоїдів, методи діагностики порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів

Актуальність проблеми чоловічого безпліддя обумовлена зростанням частоти даної соціальної та медичної проблеми. Нині це є наслідком низки

чинників – соціальних, економічних, способу життя, екологічних проблем довкілля. І хоча рівень розвитку сучасної медицини дуже високий, нерідко причину інфертильності у чоловіків встановити не вдається [7, 9, 184].

Не до кінця вирішеними питаннями залишаються фізіологічні аспекти етіопатогенезу та діагностики чоловічого безпліддя.

Розглядаючи клінічні причини етіології даного патологічного стану, варто насамперед нагадати основні регуляторні ланки. Ендокринним центром регуляції є гіпоталамус, який виробляє гонадотропін-релізінг гормон, індукуючи або пригнічуючи синтез лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, які зв'язуються в яєчках зі специфічними рецепторами на клітинах Лейдига і Сертолі. Тобто «вища» регуляція здійснюється з боку центральної нервової системи, зворотня регуляція проводиться яєчками [34].

Периферична регуляція відбувається за рахунок вироблення тестостерону, який секретується в клітинах Лейдига. Надалі метаболізм тестостерону може відбуватись двома шляхами: за рахунок перетворення в дигідротестостерон (андроген) або в естрадіол (естроген), що відбувається в периферичних тканинах. Андрогени та естроген пригнічують секрецію лютеїнізуючого гормону, що відбувається незалежно [3].

Продукція ФСГ регулюється за механізмом зворотного зв'язку, тому ізольоване підвищення даного гормону - важливий маркер несприятливого прогнозу щодо розвитку інфертильності та стану сім'яної тканини яєчок [71].

Окрім того, серед інших маркерів, що презентують функцію клітин Сертолі, можна вказати на антимюлерів гормон. Продукція цієї речовини відбувається в клітинах Сертолі, внутрішньоутробно гормон інгібує розвиток зачатків жіночих статевих органів - мюлерових протоків. Тому при недостатньому синтезі антимюлерова гормона розвивається несправжній чоловічий гермафродитизм, в разі стертих форм - двобічний крипторхізм та чоловіче безпліддя. Залишкові рівні цього гормону верифікуються також в дорослому віці і є важливим показником функції яєчок [3].

До 85-90 % об'єму яєчок складають сім'яні каналці. Вони утримують клітини герміногенного епітелію і клітини Сертолі на різних стадіях диференціації. Ці структури - м'язові клітини перитубулярного простору і щільні з'єднання клітин Сертолі формують гемато-тестикулярний бар'єр [133]. Функція гемато-тестикулярного бар'єру полягає у створенні мікрооточення, що забезпечує імунологічну ізолюваність яєчка, необхідну для нормального сперматогенезу. Під час сперматогенезу відбувається проліферація сперматогоніїв, відтворюються стовбурові клітини. Формуються лінії клітин, що надалі диференціюються в сперматиди, а потім в сперматозоїди. При диференціюванні відбувається конденсація ядра, формується акросома, втрачається більша частина цитоплазми, надалі - формується хвіст сперматозоїда, мітохондрії переміщуються в середню частину – так реалізується робота хвостика. Нині виділено шість стадій розвитку герміногенного епітелію, що становить один цикл розвитку сперматозоїда. Тривалість кожного циклу у чоловіків складає близько 16,0 днів, весь шлях перетворення від сперматогонію до зрілого сперматозоїда - 74 дні [11].

Тобто в яєчку відбувається розвиток статевих клітин, надалі – в придатку яєчка реалізуються процеси дозрівання, зберігання й транспорту сперматозоїдів. Клітини, що знаходяться на стадії дозрівання в сім'яних каналцях яєчка - нерухомі й нездатні до запліднення до моменту дозрівання в протоках придатка. Переміщення сперматозоїдів займає близько 4 днів та відбувається по протоці епідидимуса – тут статеві клітини стають рухливими та вже здатні запліднювати яйцеклітину. На цей процес впливають такі фактори як вік та статева активність чоловіка [83].

Після досягнення сперматозоїдом яйцеклітини відбувається зв'язок із *zona pellucida* та ініціюється виділення протеолітичних ферментів – відбувається акросомальна реакція, яка за молекулярно-біохімічною суттю схожа на капацитацію. Основними ключовими моментами акросомальної реакції є фосфорилування тирозину, активація аденілатциклази і протеїнкінази-А, приплив Ca^{2+} [67]. Модифікувати цей процес можуть активні форми кисню за

рахунок фосфорилування мембранних білків ADAM2 та P47 в акросомі сперматозоїда. Тому *in vitro* активація акросомальної реакції відбувається на фоні додавання активних форм кисню [117, 121, 219].

Ступінь проникнення мембрани залежить від вмісту поліненасичених жирних кислот в статевих клітинах [223]. Дослідники вказують, що активні форми кисню також підвищують активність фосфоліпази A2, відбувається відщеплення жирної кислоти від мембранного фосфоліпиду, збільшується рідкість та проникність мембрани [172].

Після реалізації акросомальної реакції сперматозоїд проходить *zona pellucida*, зливається з ооцитом, відбувається запліднення [53].

Таким чином, розглянувши основні фізіологічні ланки формування, розвитку та диференціації сперматозоїдів, їх ендокринну регуляцію, можна зробити спробу відносно обґрунтування етіології чоловічого безпліддя.

За загальним формулюванням, будь-яка форма чоловічого безпліддя зумовлена нездатністю проникнення сперматозоїда в зрілу жіночу яйцеклітину. Оскільки в процесі запліднення основними етапами є продукція сперматозоїдів та транспорт до яйцеклітини, всі форми чоловічого безпліддя розподіляються на такі: 1) секреторну форму (відсутність або порушення продукції сперматозоїдів); 2) екскреторну форму - порушення транспорту сперміїв по сім'явивідних шляхах. У 35,0-40,0 % випадків чоловіче безпліддя має змішаний характер [139].

Секреторне безпліддя обумовлено однією з двох причин: 1) патологія яєчок (вроджена або набута); 2) локально-судинна реакція з порушенням кровообігу (варикоцеле, системні важкі інфекції, інтоксикації). В останньому випадку особливу увагу слід звернути на екологічний чинник, який є актуальним в умовах промислового міста. Ці процеси впливають на функцію герміногенного епітелію яєчок, призводячи до олігоспермії (зниження кількості сперматозоїдів), астеноспермії (наявність неактивних, малорухомих клітин), патоспермії (наявність патологічних форм) [206]. Також до групи екскреторного безпліддя входять патологічні стани та процеси, які порушують

здатність до нормального статевого акту: вроджені (недорозвиток, атрезія уретри) і набуті патологічні процеси (травми і пухлини статевого члена, еректильна і еякуляторна дисфункції, аспермія внаслідок ураження нервової системи, емоційно-стресового чинника) [54].

Екскреторне безпліддя обумовлене однією з двох причин або їх комбінацією: 1) патологічні процеси, що впливають на транспорт сперматозоїдів сім'явивідними шляхами – обструкція внаслідок інфекційно-запальних захворювань, травм і хірургічних втручань; 2) втрата сперматозоїдами рухливості і здатності до акросомальної реакції при потраплянні в агресивне середовище (інфекційно-запальні захворювання, токсичні чинники, які порушують життєздатність, активність та морфологію статевих клітин). Останній чинник також повинен розглядатися як патогенетично значущий у чоловіків в умовах великого промислового міста [82].

Алгоритм діагностики чоловічої інфертильності є комплексним та проводиться за чітко визначеною послідовністю. Обов'язковими є анамнестичний, клінічний і лабораторний методи дослідження. Лабораторні методи включають загальний і клінічний аналізи крові і сечі, визначення рівня гормонів сироватки крові, бактеріологічне обстеження та застосовуються для диференційної діагностики і виявлення можливих причин порушення репродуктивної функції. Спеціальні методи відображають оцінку показників спермограми відповідно до рекомендацій ВООЗ 2010 р. Інфертильним станом вважається відсутність зачаття дитини парою при регулярному статевому житті впродовж 12 місяців без застосування усіх видів контрацепції [131].

З метою верифікації функціональних порушень та ступеня чоловічої фертильності необхідним є макроскопічне і мікроскопічне дослідження еякуляту. Макроскопічними клінічно значущими показниками є час розрідження (норма – 10-30 хв.), в'язкість (не більше 2 см), колір (від молочно-білого до сірувато-жовтого), запах, об'єм (2-6 мл). Мікроскопічно визначають концентрацію (20 млн/мл) і число статевих клітин (не менше 40 млн.), ступінь

рухливості (не менше 70%), життєздатність, морфологію (не менше 50,0 %). Підраховують та класифікують інші клітини, наявні в еякуляті, окрім сперматозоїдів. Окремо характеризують вираженість астенозооспермії (нерухомих сперматозоїдів більше 30,0 %), тератозооспермії (аномальних сперматозоїдів більше 50,0 %), число сперматозоїдів з поступальною ходою вперед. Загальне число сперматозоїдів в еякуляті та їх концентрація - параметри, які пов'язані з часом досягнення вагітності, ефективністю настання вагітності, прогнозом зачаття. Число сперматозоїдів в еякуляті розраховують, базуючись на концентрації сперматозоїдів, яку визначають при аналізі сперми. Якщо при мікроскопічному дослідженні виявляється феномен аглютинації сперматозоїдів – це є показанням до верифікації рівня антитіл класів IgA і IgG шляхом антиглобулінового тесту (MAR- тест) [10, 47].

Вважається, що ефективність настання вагітності залежить від відсотка прогресивно-рухливих сперматозоїдів, тому рухливість чоловічих статевих клітин оцінюється відразу після розрідження зразка (максимум до 60 хв.), тому що після 1,0 год. після забору на якість спермограми і рухливість сперматозоїдів впливатиме розвиток обезводнення клітин, зміна рН і температурні коливання [189].

Нині запропоновано таку класифікацію рухливості чоловічих статевих клітин: 1) прогресивно-рухливі (PR, progressive motility) сперматозоїди – активний лінійний рух або рух по колу великого радіуса; 2) непрогресивно-рухливі сперматозоїди (NP, non - progressive motility) – непрогресивний «плаваючий» рух по колу невеликого радіуса, утруднення зміщення голівки джгутиком, в деяких випадках - лише коливання джгутика; 3) нерухомі сперматозоїди (IM, immotility) з відсутністю руху [75].

При вивченні ультраструктури сперматозоїдів в різних дослідженнях [4] виявлено, що зниження рухливості сперматозоїдів відзначається в еякулятах з «нормозооспермією», хоча вже відбувається зменшення кількості сперматозоїдів зі швидким прогресивним рухом вперед. При електронній мікроскопії таких сперматозоїдів можна звернути увагу на те, що на

ультраструктурному рівні виявляються потовщені шийки, які містять гіперплазовану ядерну мембрану. Інші органели у таких сперматозоїдів зазвичай не змінені. Слід зазначити, що в літературі питання щодо значення гіперплазованої ядерної мембрани висвітлено недостатньо. Екологічні чинники довкілля та робота в умовах шкідливих виробничих факторів згубно впливають на ядерну мембрану, змінюють мембранний потенціал та фізико-хімічні властивості [207].

За результатами одних досліджень вказується, що дані чинники можуть вплинути на компактизацію хроматину під час дозрівання статевих клітин, що на фоні зміненого мембранного потенціалу та фізико-хімічних властивостей призводить до «надмірності» мембрани, знижуючи рухливість сперматозоїдів і загальну фертильність спермограми. Морфологічно в даному випадку виявляються феномени зміщення частини цитоплазми в каудальному напрямку разом з мітохондріями і ділянками надмірної ядерної мембрани. Дані структури займають усю шийку сперматозоїда. Іншим варіантом є формування «цитоплазматичної краплі», що локалізується в ділянці середньої частини джгутика та нижньої частини голівки сперматозоїда. Все це істотно обмежує його рухливість. Якщо мітохондрії були видимі, то вони зазвичай були незмінені, рухливість таких сперматозоїдів залишалася в межах норми, але зі зниженням питомої ваги категорії «А» [200].

За даними інших робіт, можуть зустрічатися важчі порушення рухливості сперматозоїдів. В даному випадку, як вказують дослідники, патологічні зміни відбуваються в мітохондріях. Іншим варіантом є поєднання патологічних змін мітохондрій з гіперплазією ядерної мембрани [162].

Дослідниками та клініцистами вважається, що мітохондрії є найбільш уразливими органелами порівняно з іншими ультраструктурами. Цьому сприяє ряд особливостей. По-перше, в мітохондріях є автономна ДНК [173]. В разі дії вільних радикалів можуть виникати точкові мутації з подальшим порушенням мітохондріальної функції дихання. Мітохондріальне дихання та адекватне

енергетичне забезпечення необхідні для проліферації клітин на ранніх стадіях сперматогенезу, в подальшому - для руху зрілих сперматозоїдів [173].

Ще одним чинником уразливості мітохондрій є їх локалізація. При зміні положення та набряку мітохондрій, а також недостатній кількості порушується механізм передачі енергії для руху статевих клітин - виникає астенозооспермія різного ступеня вираженості [183, 218].

Ще одним морфологічним феноменом є зміни мітохондрій у вигляді гіпертрофії або, навпаки, ущільнення і зменшення в розмірах. Патологічними ознаками мітохондрій є порушення деструкції крист, двоконтурності мембран, гомогенізація, спустошення, просвітлення, зміщення мітохондрій [225].

Тому метод електронно-мікроскопічного дослідження, за рекомендаціями дослідників та клініцистів, повинен включатися при верифікації типу чоловічої інфертильності. Зокрема, при цій методиці є можливим встановити характер компактизації хроматину в ядрах сперматозоїдів [4]. Під час ультраструктурного дослідження ядро голівки зрілого сперматозоїда складається з ядерної оболонки, яка слабо верифікується, та гомогенної, гіаліноподібної маси хроматину, в якій не виявляються окремі гранули і волокна. Дослідниками введено поняття «незрілий хроматин», що відповідає терміну «аномальна конденсація» та презентується в наявності грубогранулярного та фібрилярного компонентів нуклеоплазми. Автори вказують, що сперматозоїди з патологічним, низько конденсованим хроматином вірогідно частіше зустрічаються при чоловічій інфертильності [74]. Аокі V.W. та співавт. зазначають, що недостатня кількість білків-протамінів може зумовлювати порушення компактизації хроматину [163]. Vilfan I. D. та співавт. підкреслюють, що до складу білків-протамінів входить цистеїн, функцією якого є стабілізація нуклеопротейдних комплексів. Окрім того, в протамінах міститься значна кількість позитивно заряджених амінокислот. Ці ж автори зазначають, що дані фактори можуть бути передумовою конденсації ДНК, оскільки ДНК має значний негативний заряд [222].

В інших роботах зазначено, що при низькому ступені конденсації хроматину більш вірогідною є наявність в ядрі сперматозоїда хромосомної аберації [130]. Тому в клінічних роботах оцінка стану хроматину є обов'язковим параметром, який аналізується при проведенні репродуктивних технологій, оскільки це дозволяє зменшити ризик передачі хромосомних аномалій [72, 87, 142, 145]. Vaccetti В. та ін. відмічають, що в ряді випадків є можливим виявлення аномального хроматину в сперматозоїдах з нормальною морфологією. Ця патологія не вважається генетично обумовленою і може коригуватись терапевтичними методами [208].

Під час дослідження морфологічних параметрів сперматозоїдів в обов'язковому порядку проводиться оцінка стану акросоми, яка виявляється на передньому кінці голівки сперматозоїда, займаючи 40-70% площі. В літературі вказується на цілу низку функціональних тестів і спеціальних забарвлень, що використовуються для оцінки змін акросоми [156]. До таких тестів відноситься електронна мікроскопія. Електронно-мікроскопічним методом, на відміну від світлової мікроскопії, можна виявити дефекти акросоми – деформацію, дуплікацію акросоми, гіпоплазію та агенезію, відходження її від ядра і наявність внутрішньоакросомних вакуолей. Singh G. відмічає, що глобулозооспермія є найбільш частим станом, який супроводжується агенезією акросоми. При цьому глобулозооспермії у спермограмі виявляються два типи морфологічних змін: тип 1 - округлі голівки з повністю відсутньою акросомою, тип 2 - округлі голівки з мініакросомними дефектами і гіпоплазією акросоми. При цьому, за наявності типу 2, акросомна реакція зберігається [188]. За даними Nestor E. та співавт., важливою ознакою є те, що погіршення параметрів спермограми не в кожному випадку супроводжується ультраструктурними змінами акросоми, ця ознака може виявлятися в еякуляті з негативними функціональними тестами [72]. В роботах Liu J. та співавт. представлені випадки сімейного синдрому округлих голівок [133], тому глобулозооспермія вважається генетично обумовленою схильністю. Ці ж автори зазначають, що агенез акросоми призводить до повного безпліддя,

незважаючи на нормальні показники спермограми. Причиною є нездатність таких сперматозоїдів прикріплюватися до мембрани ооциту [133].

Джгутик сперматозоїду має складну, але універсальну будову. Основою джгута є аксонема, що розташована по усій його довжині. Аксонема складається з 1 центральної пари мікротрубочок і 9 периферичних, що з'єднуються між собою денейновими сполученнями. В середньому відділі аксонема оточена шаром з 9 додаткових волокон, оточених мітохондріями. При світлооптичному дослідженні можливі такі дефекти джгута: короткі, множинні, зламані, нерівномірної товщини, закручені або будь-яка їх комбінація. Електронно-мікроскопічне дослідження дозволяє виявити ультраструктурні порушення джгутів і віддиференціювати генетично обумовлену астенозооспермію від астенозооспермії, яка викликана скороминучими функціональними розладами [26].

Nector E. Chemes вказує, що наступною структурою, яку потрібно досліджувати при чоловічому безплідді в обов'язковому порядку, є патологічні дефекти шийки. Серед цих станів, в першу чергу, можна виділити порушення зв'язку між шийкою і голівкою сперматозоїда. Як наслідок - утворюються ацефалічні сперматозоїди. Цитологічною основою формування дефекту є порушення міграції центріолі до хвостового полюса ядра в процесі сперматогенезу. Морфологічною ознакою дефекту є наявність джгутів без голівки. Пацієнти є інфертильними, окрім того, застосування репродуктивних технологій в даній групі малоефективне: навіть в разі запліднення подальший розвиток зиготи неможливий внаслідок порушення формування центріольного комплексу [72]. Дослідження центріолей можливе тільки за допомогою електронного мікроскопу. Центріолі запускають процес поділу зиготи, управляють клітинним діленням більшості клітин. За даними Sathananthan A.H., порушення цього процесу є ознакою центріольної дисфункції, яка виявляється у вигляді дефектів будови центріолі. Цей стан, у більшості випадків, як вважає Afzelius B.A. та співавт., призводить до багатопроїдності і мозаїцизму, може бути причиною ранньої втрати ембріона та корелює з частотою анеуплоїдій.

[177]. Найчастіше дефекти центріолі пов'язані з інфекціями уrogenітального тракту, з дією несприятливих чинників довкілля, зокрема хімічного та промислового [223]. Рухливість сперматозоїдів - важливий чинник процесу запліднення. Водночас, репродуктивні технології є ефективними при порушенні рухливості сперматозоїдів за умови збереженої акросомної реакції – дефект будови аксонем у статевих клітин робить неможливим їх просування по жіночих статевих шляхах, проте збережена акросомна реакція робить можливою їх участь в заплідненні за рахунок реалізації можливості проникнення всередину ооциту [223].

При застосуванні репродуктивних технологій, окрім оцінки кількісних і морфологічних показників спермограми, рекомендовано проводити MAR-тест (mixed agglutination reaction). Метою цього дослідження є виявлення в еякуляті імуноглобулінів G, A, M, що визначені як антиспермальні антитіла. Основою даного обстеження є визначення співвідношення нормальних сперматозоїдів, що є активно рухомими, але покриті антиспермальними антитілами. Розраховується відсоток до загального числа сперматозоїдів. Показник виражається у відсотках. Критерієм позитивного MAR-тесту є кількість клітин, покритих антиспермальними антитілами більше 10,0%. Це є умовним критерієм імунологічної форми безпліддя у чоловіків. Клініцистами підкреслюється, що, в разі значення цього показника більше 50,0 %, процедура екстракорпорального запліднення рекомендована навіть за нормальних показників спермограми [135].

Окрім дослідження морфо-функціональних властивостей сперматозоїдів, при верифікації причини чоловічого безпліддя, проводиться також оцінка складу сім'яної рідини. Miller D. J. та співавт. ще в 1987 році запропонували розподіляти компоненти сім'яної плазми людини на 12 фракцій (НВ1-НВ12) залежно від здатності до зв'язування імобілізованого гепарину [53]. В більш пізньому дослідженні Lalich R. A. та співавт. ретельніше представили виділені фракції. Зокрема, N-кінцева послідовність гліцин-аспартат-ізолейцин співало із спермадгезином було представлена фракцією НВ2 та відповідала мол. масі

14 kDa [120]. Іншими імунохімічними фракціями виділені простатична кисла фосфатаза (HB7) і лактоферин (HB11). При цьому кількісна оцінка зв'язування гепарину на поверхні сперматозоїдів за допомогою [H3]-міченого гепарину показала, що зв'язування гепарину сперматозоїдами вірогідно ($p < 0,001$) корелює з вираженістю акросомальної реакції, активністю проникнення в яйцеклітини, числом пенетрацій на 1,0 млн сперматозоїдів та ефективністю запліднення. Цей же показник мав вірогідну негативну кореляцію ($r = -0,64$) з рівнем деконденсації хроматину [128].

На підставі цих даних і досліджень Vendrell F.J. та співавт. [221] гепарин-глутатіоновий тест був визначений як такий, використання якого дозволить оцінити ступінь насичення поверхні сперматозоїда гепарином. Даний критерій може служити показником відбору сперматозоїдів при застосуванні репродуктивних технологій [5].

В роботі Sostaric E. вказується на роль гіалуронової кислоти відносно стабільності мембран сперматозоїдів. Зазначається збільшення життєздатності статевих клітин при зберіганні еякуляту в підвищених концентраціях гіалуроната. Причому, як зазначають автори, ці процеси мають дозозалежний характер. Також при подальшому дослідженні афінних властивостей різних глікозаміногліканів епітеліальних клітин в маткових трубах жінок було встановлено важливу роль манану та гепаран-сульфату, які мали найбільшу спорідненість до поверхні сперматозоїдів [89].

Iseki K. та співавт. продемонстровано покращення статевих клітин на відмитих сперматозоїдах різного ступеня зрілості під впливом гіалуронової кислоти. Вплив гіалуронової кислоти пов'язаний з її значенням у функціонуванні плазматичної мембрани сперматозоїдів. В експерименті було доведено, що гіалуронова кислота активує капацитацію лише зрілих сперматозоїдів на відміну від фізичних і хімічних чинників, що однаково діють і на клітини сперматогенезу, і на незрілі сперматозоїди [50].

Krause W. та співавт. зазначають також роль механізмів імунної регуляції, зокрема цитокінів, у підтримці структурно-функціональної цілісності і

активності сперматозоїдів. Зокрема, γ -інтерферон і фактор некрозу пухлини- α значно знижували рухливість сперматозоїдів та їх проникність до яйцеклітин. Окрім того, вміст інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8 тісно корелював із кількістю лейкоцитів в еякуляті [156]. Встановлено, що цитокіни здатні модифікувати вироблення рівня тестостерону в організм шляхом впливу на клітини Лейдига і Сертолі [119].

У підсумку слід сказати, що обстеження на виявлення чоловічої інфертильності регламентовано чітким алгоритмом. В той же час, слід зазначити, що не існує жодного тесту, за допомогою якого можна було б передбачити запліднюючий потенціал еякулята *in vivo* або *in vitro* з високою точністю. Винятки складають лише глибокі порушення, до яких відноситься азооспермія. Стосовно порівняльного аналізу морфо-функціонального стану сперматозоїдів та можливості подальшого прогнозування чоловічої фертильності на основі цих тестів, то це фактично не висвітлено. Для прикладу, індекси плодючості, які використовуються для прогнозування вірогідності запліднення, мають відносний та умовний характер.

1.3 Сучасні методи корекції інфертильності у чоловіків репродуктивного віку

Фертильна функція у чоловіків та її реалізація базуються на багатьох чинниках, зокрема ендокринному, нейрогенному, імунному, судинному. Важливими є також психологічний стан та особливості харчування.

За останні роки з'явився ряд медикаментозних засобів для лікування функціональних порушень чоловічої фертильності. Дослідниками висловлюється думка, що саме сімейство ізоферментів фосфодіестерази (ФДЕ-11) може брати участь в регуляції сперматогенезу [110].

Нині існує ряд медикаментозних методів для корекції чоловічої інфертильності. Зокрема, дослідники вказують, що сімейство ізоферментів фосфодіестерази (ФДЕ-11) може регулювати сперматогенез [110]. Вважається,

що ефективність даної фармакологічної групи перевищує 70,0 % [159]. Окрім того, доступність поєднуються з неінвазивністю, якої позбавлені традиційні методи [212].

Зараз серед інгібіторів ФДЕ-11 виділено 11 груп, серед яких розрізняють 21 підгрупу та 54 варіанти. Хімічна будова ізоферментів ФДЕ подібна, проте всі вони беруть участь в реалізації різних функцій організму [63].

D'Andrea M. R. та співавт. вперше провели структурування розподілу ізоферментів ФДЕ, надали класифікацію відносно можливих функцій даних речовин. Натепер відомі практично всі властивості ФДЕ-11. В межах сімейства ФДЕ-11 були виділені «підтипи» - ФДЕ-11a1, ФДЕ-11a2, ФДЕ-11a3 та ФДЕ-11a4 [107]. Окрім того, іншими авторами було висунуто гіпотезу, що саме цей ізофермент може брати участь в регуляції процесів сперматогенезу. Це припущення базувалось на даних різних дослідників, які знаходили ФДЕ-11 в сперматозоїдах, клітинах Лейдига, герміногенному епітелії, а також сім'явивідних каналцях [109, 160].

ФДЕ-11a3, як прийнято вважати, є найбільш широко представленою ізоформою в сім'яниках. На основі експериментів на мишах, при моделюванні пригнічення ФДЕ-11 у яєчках, було доведено вірогідну редукцію кількості активнорухомих форм, зменшення відсотку життєздатних сперматозоїдів та концентрації сперматозоїдів [60, 192].

Але дані роботи мають суто експериментальний характер у зв'язку з тим, що тваринні та людські моделі можуть мати відмінності в специфічності ізоформ ФДЕ-11 (ФДЕ-11a1, ФДЕ-11a2, ФДЕ-11a3 та ФДЕ-11a4). Окрім того, деякі вчені стверджують, що в чоловічих сперматозоїдах присутні лише фосфодіестераза 1 та 4. Було доведено, що за рахунок спеціального інгібування ізоформ ФДЕ-1 і ФДЕ-4 спостерігалось покращення рухливості сперматозоїдів та їх акросомальної реакції [110, 152].

Тобто, можна сказати, що фосфодіестерази 1, 4 і 11 типів модифікують сперматогенез і впливають на характеристики сперматозоїдів. Існує ряд робіт, присвячених ролі ФДЕ-11 в забезпеченні сперматогенезу, в цих же роботах

проаналізовані можливі механізми дії даного ферменту. Доведено, що сперматогенез, включаючи перший та другий мейотичні поділи, а також диференціацію сперматогоній в сперматиди впродовж, регулюється за цАМФ-залежним механізмом. Дану гіпотезу було підтверджено кількома фактами. По-перше, експресію аденілат-циклази (цАМФ) було виявлено в сперматогоніях, з максимальною концентрацією у фазу раннього мейозу [192]. По-друге, в статевих клітинах наявний CREM-ген, який відноситься до цАМФ-відповідальних елементів. Цей ген є чинником транскрипції. Він зв'язується з цАМФ і в подальшому відбувається індукція транскрипції декількох генів, залучених в сперматогенез [201]. Виходячи з цього, існує гіпотеза, що ФДЕ-11 контролює рівень цАМФ за рахунок впливу на руйнування. Це пояснює, чому даний ізоензим має важливу роль в регуляції сперматогенезу [60].

Наступний механізм, через який виявляється роль ФДЕ-11 в процесі запліднення, - це капацитація сперматозоїдів. В додатку яєчка сперматозоїди ще нездатні до запліднення. Їх фертильні властивості і здатність до запліднення активуються під час капацитації в жіночому статевому тракті [80]. Процес капацитації є цАМФ-залежним і залежить від декількох субстанцій, частина з яких секретується передміхуровою залозою [160]. Вивільнення цАМФ відбувається під впливом ряду цитокінів. Надалі аденілатциклазою індукується викид кальцію всередині сперматозоїдів та індукується процес капацитації. Фосфодіестераза підтримує низький рівень цАМФ і цим запобігає передчасній капацитації. Залучення ФДЕ-11 до сперматогенезу та капацитації доведено в ряді наукових робіт. Це досліджено як в експериментальних моделях, так і в клінічних дослідженнях тадалафілу [48, 205].

Зокрема, на тваринній моделі щоденне застосування високих доз тадалафілу (>10 мг/кг/сутки) викликало атрофію герміногенного епітелію у собак (від 20 до 100 % експериментальних тварин). В подальшому відмічено олігоспермію в 40-75 %. Доведено необоротність цього ефекту після відміни препарату. Таким чином, можна зробити висновок відносно ушкодження популяції герміногенних стовбурових клітин на тлі дії препарату. Проте не до

кінця вирішеним залишається механізм дії: це наслідок інгібування ФДЕ-11 чи інший ефект препарату. У мишей при призначенні подібних високих доз тадалафілу зафіксовано негативний вплив на сперматогенез, що залишає дискусійним питання відносно його механізму дії [205]. І хоча експресія ФДЕ-11 в яєчках людини залишається актуальним питанням, вважається, що саме сімейство ФДЕ-11 відіграє важливу роль в регуляції сперматогенезу, це питання і досі обговорюється [192].

Подвійне сліпе, рандомізоване, проспективне, перехресне дослідження було проведено Romara G. та співавт. У дослідження включено 18 молодих чоловіків з безпліддям. В якості стимуляторів використовувались сілденафіл (50,0 мг) і тадалафіл (20,0 мг), вивчався їх вплив на фертильність еякуляту. Дослідження зразків сперми проводили через 1-2 години після перорального прийому інгібіторів фосфодіестерази-5. Відмічено вірогідний приріст рухливості і поступального руху сперматозоїдів після прийому сілденафілу, порівняно зі зразками еякуляту, зібраного до прийому препарату [48].

Вірогідно, стимулюючий вплив сілденафілу на якісні показники спермограми є результатом безпосередньої дії на мітохондрії і кальцієві канали сперматозоїдів. В цій же роботі Romara G. і співавт. доведено вірогідне зниження рухливості сперматозоїдів та якісних показників спермограми на фоні прийому тадалафілу [48].

Дещо інакші дані представлено в роботі Hellstrom та співавт., де було вивчено дію тадалафілу на запліднюючу здатність еякуляту, а також концентрації статевих гормонів у сироватці крові здорових чоловіків проти чоловіків, які страждали на еректильну дисфункцію [204].

Дослідниками зазначено відсутність несприятливої дії на сперматогенез та рівень статевих гормонів при щоденному прийомі тадалафілу в дозах 10,0 і 20,0 мг впродовж 6 місяців [204]. Іншими авторами підкреслено, що в цілому дані відносно безпеки щоденного прийому тадалафілу недостатні, особливо у пацієнтів високого ризику [149]. В експерименті Ефремова Е.А. та співавт. було використано три різні концентрації (4,0, 1,0, 0,5 мг/мл) тадалафілу та

проводилась експозиція препарату з еякулятом. Було встановлено, що дія 4 мг/мл тадалафілу призводить до вірогідного погіршення якісних показників спермограми за рахунок значного зниження рухливості сперматозоїдів порівняно з контролем. Водночас, концентрації тадалафілу 1,0 та 0,5 мг/мл в зразках спричиняли збільшення прогресивної рухливості сперматозоїдів [8].

Вивчення впливу препарату на характеристики сперматозоїдів *in vitro* продовжувалось також на фазі постмаркетингових досліджень [62]. Зокрема, Burger M. et al. *ex vivo* вивчали вплив сілденафілу на параметри рухливості сперматозоїда, а також на його морфологічні характеристики [209]. Оцінювались такі якісні параметри спермограми: рух, маневрний рух, маятникоподібний рух. На тлі прийому сілденафілу виявлено вірогідне збільшення вмісту рухливих сперматозоїдів. Встановлено приріст значення інтегральної оцінки зв'язку сперматозоїд-ооцит (SOBA) [209].

В іншій роботі – відкритому проспективному дослідженні Jannini E.A. et al. [214], вивчалась ефективність дози сілденафілу 50 мг. У спостереження включено здорових чоловіків, які брали участь в програмі штучного запліднення. Дослідниками встановлено вірогідний вплив сілденафілу на кількісні та якісні параметри спермограми, зокрема збільшення лінійного прогресивного руху та кількість сперматозоїдів у цервікальному слизі [98].

Подібні рекомендації надала група дослідників на чолі з Lenzi A. [202]. І, хоча впливу сілденафілу на лінійний прогресивний рух сперматозоїдів не виявлено, було припущено, що основним ефектом сілденафілу було зменшення стресового чинника, пов'язаного з еякуляцією, збільшення сексуального задоволення. А збільшення числа сперматозоїдів та їх рухливості було вторинним наслідком [202].

Yamamoto Y. та співавт. отримано подібні результати та підтверджено роль позитивного впливу сексуального задоволення й оргазму на якість сперми і фертильну здатність сперматозоїдів [228].

В роботі Mostafa T. продемонстровано зменшення цілісності мембрани сперматозоїдів, отриманих від безплідних пацієнтів, пролікованих

сілденафілом, та відмічено додозалежний стимулюючий ефект препарату на рухливість [148].

В дослідженні Cuadra D.L. et al. [216] вивчалась дія сілденафілу на акросомальну реакцію при експозиції в різних концентраціях (0,4 нмоль/л, 4,0 нмоль/л або 40,0 нмоль/л). При дозі 0,4 нмоль/л сілденафілу спостерігалось збільшення рухливих клітин через 4 години, порівняно з контролем, з наступним зниженням рухливості сперматозоїдів через 48 годин. Додавання більш високої концентрації (40 нмоль/л) сперматозоїдів знижувало рухливість статевих клітин [216].

Aversa A. та співавт. представлено дані подвійного, сліпого, плацебо контрольованого дослідження сілденафілу (20 учасників) з відсутністю вірогідної різниці щодо кількісних та якісних показників спермограми порівняно з плацебо [100].

Purvis K. et al. у 2002 році опублікували дослідження зі включенням 16 здорових волонтерів, в якому оцінювався вплив сілденафілу (100 мг дози препарату проти плацебо) на рухливість та морфологію сперматозоїдів. Автори доповідають про відсутність вірогідного впливу препарату на параметри рухливості спермограми [165].

Таким чином, в значному числі робіт різниця між групами сілденафілу та плацебо відносно показників рухливості та кількості сперматозоїдів була невірогідною.

Через 2 роки було опубліковано роботу Plessis A.A. et al., де представлено гіпотезу, що більша сексуальна стимуляція приводить до збільшення секреції простати, а це стимулює приріст рухливості сперматозоїдів [88].

Зараз існує велике різноманіття досліджень відносно проблеми лікування чоловічої інфертильності та покращення параметрів спермограми. Але в ряді випадків доступні дані суперечливі, а серед дослідників відсутня єдина думка з цього питання.

Таким чином, аналіз наукових джерел засвідчує наявність зв'язку чоловічої інфертильності з тривалим впливом несприятливих зовнішніх

чинників, які залежать від їх виду та мають суттєві відмінності у лабораторних і клінічних проявах. Тому планування лікування сформованого безпліддя у чоловіків повинно ґрунтуватися на чіткому розумінні усіх патогенетичних ланок. Саме ці складні ланцюги патогенезу інфертильності у чоловіків і на сьогодні ще недостатньо вивчені. Окремі механізми формування чоловічого безпліддя внаслідок дії хімічних сполук, фізичних та психологічних факторів зовнішнього середовища нез'ясовані, тому потребують більш детального дослідження. Враховуючи значну розповсюдженість чоловічої інфертильності, особливо в умовах великого промислового міста, актуальним є запровадження індивідуалізованого диференційованого лікування, що базується на етіології професійного шкідливого фактора, враховує кількісні та якісні показники спермограми.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

Дослідження проводилось впродовж 2013-2017 рр. на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного університету МОЗ України та комунальної установи «Обласний медичний центр репродукції людини».

2.1.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Досліджено еякуляти від 187 чоловіків, обстежених з приводу порушення фертильної функції, та еякуляти 25 чоловіків без її порушення (контрольна група). Загальна кількість обстежених склала 212. У всіх пацієнтів було досліджено гормональний статус і визначено характер тестикулярного кровообігу.

При роботі з амбулаторними картами увагу приділяли наявності інфекційних захворювань, соматичної патології, захворювань, що передаються статевим шляхом, алергологічному анамнезу, а також наявності шкідливих звичок – паління, алкогольної та наркотичної залежності.

Критерії включення в дослідження:

- репродуктивний вік пацієнтів від 22 до 48 років;
- безпліддя більше 1-го року;
- проживання в умовах великого промислового центру (м. Запоріжжя та Запорізька область);
- відсутність гострих запальних процесів в уrogenітальному тракті (уретрит, простатит);

- відсутність гормональної корекції безпліддя до моменту включення в дослідження.

Критерії виключення:

- вік більше 50 років;
- наявність тератозооспермії та антиспермальних антитіл;
- прийом препаратів, що впливають на якість еякуляту, впродовж останніх 6 місяців перед початком дослідження;
- перенесені хірургічні втручання на органах малого тазу;
- травма органів малого тазу;
- попередня променева, хіміотерапія або термотерапія органів малого тазу;
- рецидивуюча сечова інфекція (хронічний уретрит, простатит, везикуліт, орхоепідидиміт, цистит, пієлонефрит);
- варикоцеле;
- гідроцеле;
- природжені аномалії органів репродуктивної системи;
- пахова/пахвинно-мошонкова грижа;
- будь-які онкологічні захворювання;
- значущі кардіо- або церебро-васкулярні порушення;
- психічні захворювання та ураження центральної нервової системи;
- острах замкнутого простору;
- діабетична нейропатія;
- інші загрозливі для життя стани;
- індекс маси тіла $< 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $> 29,9 \text{ кг/м}^2$;
- наявність сифілісу, гонореї, трихомоніазу, ВІЛ-інфекції в анамнезі.

За результатами анамнезу та клінічного спостереження пацієнти були розподілені на групи. До першої групи увійшли 25 чоловіків, які мали нормальні показники спермограми і не страждали на безпліддя, до другої було включено 187 чоловіків віком від 22 до 48 років (середній вік $33,58 \pm 6,41$), в якій

усі пацієнти страждали безпліддям, перебували під впливом несприятливих виробничих факторів і, після проведення комплексного обстеження, отримали індивідуальне патогенетично обґрунтоване лікування. В середньому тривалість безпліддя становила $4,64 \pm 2,72$ років і коливалася від 1 до 15 років. Серед них було проведено розподіл на підгрупи (рис. 2.1).

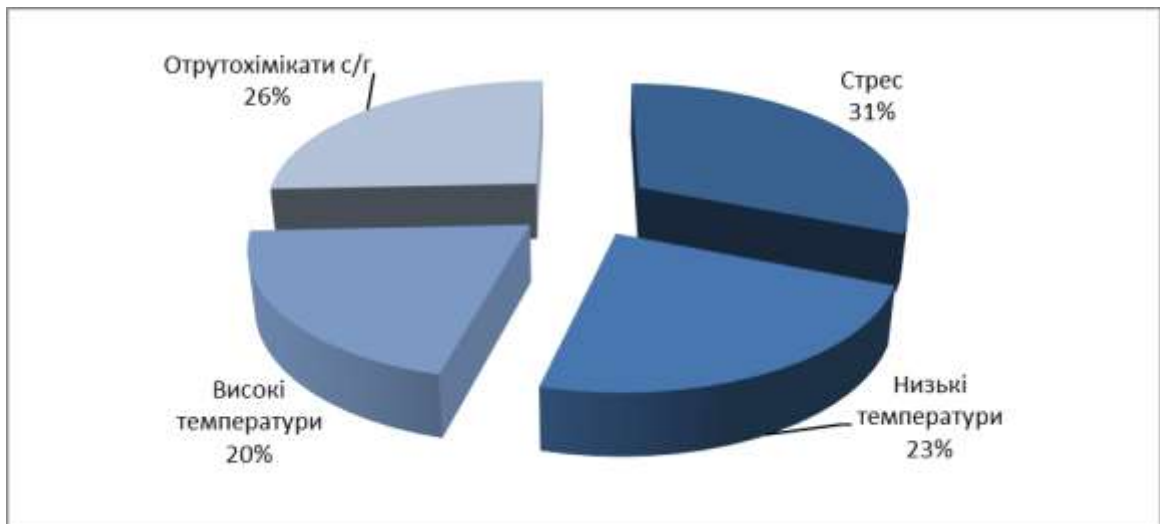


Рисунок 2.1 – Розподіл груп обстежених хворих за характером шкідливого чинника

Визначення несприятливого професійного чинника в інфертильних чоловіків проводилося шляхом опитування. Результатом стало визначення найбільш переважаючого чинника. При цьому було виділено чотири провідних чинника: низькі або високі температури навколишнього середовища, стресорні навантаження на робочому місці, контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами.

Діапазон низьких температур, в яких працювали чоловіки, перебуваючи у холодильних цехах або на будівництві, коливався від -4 до -18 °С. Їх вплив, як фактор ризику, був зареєстрований у 23 % пацієнтів (43 чол.).

Переважний вплив високих температур був пов'язаний із роботою у гарячих цехах, де температурний діапазон коливався від $+25$ до $+45$ °С. Описані несприятливі умови праці були доведені у 20,3 % (38 чол.) пацієнтів.

У 31 % (58 хворих) професійна діяльність була пов'язана з надмірним впливом стресових чинників: чоловіки працювали 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 і Ю. Л. Ханіна із використанням опитувальника ситуативної тривожності.

На контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами вказало 25,7 % (48 чол.) обстежених хворих, робота яких була пов'язана з контактуванням з мінеральними, органічними та орвано-мінеральними добривами (торфо-аміачними, торфо-мінерально-аміачними та ін.).

В кожній з груп було сформовано дві підгрупи залежно від тривалості впливу шкідливого професійного чинника (табл. 2.1):

- 1) до 5 років;
- 2) від 5 років до 10 років.

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих основної групи залежно від тривалості впливу шкідливого фактора виробництва

Групи хворих	До 5 років		5-10 років	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Низькі температури	18	41,9	25	58,1
Високі температури	21	55,3	17	44,7
Стресовий чинник	31	53,4	27	46,6
Отрутохімікати	26	54,2	22	45,8

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), в яких, за даними анамнезу, професійна діяльність не була пов'язана зі впливом несприятливих чинників, не було виявлено порушень у показниках спермограми та були відсутні скарги на безпліддя.

Середній вік обстежених чоловіків основної групи становив

33,58±6,41 років. Частотний розподіл хворих за віком представлений у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Розподіл обстежених хворих основної групи за віком

Вік хворих	Абс. кількість	%
до 25 років	24	12,8
26-30 років	28	15,0
31-35 років	37	19,8
36-40 років	39	20,8
більше 40 років	59	31,6

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

При опитуванні чоловіків щодо наявності шкідливих звичок та особливостей рухової активності виявилось, що частина контингенту пацієнтів (52 людини, 27,8 %) відзначали наявність гіподинамії. На паління вказали 79 пацієнтів (42,2 %).

Для підтвердження впливу стресорного чинника проводилася психодіагностика формалізованим методом за шкалою реактивної (ситуаційної) та особистісної тривожності Ч. Д. Спілбергера і Ю. Л. Ханіна із використанням опитувальника ситуаційної тривожності. При інтерпретації показників використовувались такі показники оцінки тривожності: до 30 балів - низька, 31-45 балів - помірна, 46 та більше балів - висока. Серед відібраних пацієнтів у підгрупі з тривалим впливом стресорних чинників у більшості (86,7 %) рівень тривожності був більше 46 балів і тільки 13,3 % показали помірний ступінь, але його значення знаходилися у межах 42-45 балів.

Для оцінки загального стану пацієнтів було проведено фізикальне обстеження, що включало оцінку загального соматичного статусу і стану органів сечо-статевої системи пацієнта.

До переліку обов'язкового діагностичного обстеження входили:

- вимір об'єму талії;
- обчислення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = m/h^2 \quad (2.1),$$

де m – маса тіла в кілограмах,

h – ріст в метрах².

- оцінка характеру лобкового оволосіння;
- визначення стану грудних залоз;
- оцінка стану шкірних покривів;
- оцінка розмірів, консистенції та порушень розвитку статевого члена;
- визначення розмірів, консистенції і розташування яєчок, їх придатків і сім'явивідних протоків;
- пальцьове ректальне дослідження передміхурової залози.

При вивченні скарг та анамнезу основну увагу приділяли виявленню можливих причин, які впливають на виникнення чоловічого безпліддя. Окрім того, з'ясовували наявність усіх чинників, які могли бути віднесені до категорії критеріїв виключення із дослідження.

Після первинного клінічного обстеження хворим призначалося лабораторне, мікроскопічне та імунологічне дослідження, аналіз показників спермограми та сонографічне обстеження.

Лабораторна діагностика включала загальноклінічні (загальний аналіз сечі; загальноклінічний і біохімічний аналіз крові; дослідження групи крові і резус-належності; дослідження крові на маркери гепатитів, наявність антитіл до вірусу імунодефіциту людини 1 і 2 типів, антитіл до збудника сифілісу) і спеціальні (оцінка гормонального статусу і різних показників спермограми) методи дослідження.

Лабораторна оцінка гормонального статусу передбачала дослідження гормонів, які впливають на чоловічу репродуктивну систему:

- 1) загального тестостерону;

- 2) глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), для розрахунку рівня вільного тестостерону;
- 3) лютеїнізуючого гормону (ЛГ);
- 4) фолікулостимулюючого гормону (ФСГ);
- 5) естрадіолу;
- 6) пролактину;
- 7) кортизолу;
- 8) інсуліну.

В якості референтних значень вказаних гормонів приймали такі показники:

1. для загального тестостерону – 12-33 нмоль/л;
2. для вільного тестостерону (розрахункового) – 8,7-54,7 нг/мл;
3. для ГЗСГ – 13-71 нмоль/л;
4. для ФСГ – 0,95-11,95 мОд/мл;
5. для ЛГ – 1,14-8,75 мОд/мл;
6. для естрадіолу – 0,094-0,223 нмоль/л;
7. для пролактину – 73-407 мОд/л;
8. для кортизолу – 80-550 нмоль/л;
9. для інсуліну – 3-30 мкОД/мл.

2.1.2 Дизайн дослідження

На першому етапі дослідження для з'ясування особливостей порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів у чоловіків в залежності від гормонального статусу та специфіки виробничого середовища, розробки науково-обґрунтованого алгоритму корекції інфертильності було відібрано 187 чоловіків, що страждали безпліддям та перебували під впливом несприятливих виробничих чинників. На другому етапі було проведено патогенетично обґрунтоване лікування виявлених порушень у чоловіків (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Обсяг проведених обстежень та лікування у групах пацієнтів

Групи пацієнтів	Кількість	Комплекс обстежень	Патогенетичне лікування
Група порівняння	25	Гормональний профіль, кількісні та якісні показники спермограми, сонографічне обстеження яєчок	Без лікування
Високі температури	38		Базисна, антиоксидантно-метаболітна, судинна терапії
Низькі температури	43		Базисна, антиоксидантно-метаболітна, судинна, протинабрякова терапії
Отрутохімікати	48		Базисна, антиоксидантно-метаболітна, судинна, протинабрякова терапії, гормональне лікування
Стресовий чинник	58		Базисна, антиоксидантно-метаболітна, судинна терапії, гормональне лікування

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Склад та методики проведення стандартного діагностичного комплексу

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

Морфометрія зовнішніх статевих органів. Яєчка хворого вимірювалися не лише в лінійних розмірах (довжина, ширина, товщина), але й за допомогою

орхідометрії тестометром, що дозволяє оцінювати вимірюваний орган в об'ємних розмірах, нанесених на пластинку того отвору, в який може увійти яєчка.

Трансабдомінальне ультразвукове дослідження (УЗД) виконували на апараті Philips модель HD 11хе, за допомогою 2 лінійних датчиків на 3,5 МГц та 2 секторних – на 3,5 МГц для визначення стану верхніх сечових шляхів, сечового міхура, передміхурової залози та сім'яних пухирців, виміру об'єму залишкової сечі.

УЗД органів мошонки також виконували на апараті Philips модель HD 11хе у положенні хворого на спині в режимах сірої шкали, кольорової доплерометрії. Спочатку оцінювали зображення органів мошонки в режимі сірої шкали. При цьому датчик встановлювали перпендикулярно відносно досліджуваної ділянки та послідовно отримували томограми в поперечній, поздовжній та косій площинах правої і лівої половини мошонки. Виявлені патологічні утворення вимірювали в поперечному, передньо-задньому та поздовжньому напрямках.

При цьому дослідженні визначали розміри і структуру яєчок, характеристики придатків, оцінювали навколишні тканини яєчка, наявність патологічних утворень і включень в мошонку, товщину стінок мошонки та кількість міжоболонкової рідини.

На підставі отриманих даних визначали об'єм яєчок за формулою:

$$V=(D\times III\times B)\times 0,52 \quad (2.2),$$

де V – об'єм яєчка, см³;

D – верхньо-нижній розмір яєчка, см;

III – товщина яєчка, см;

B – передньо-задній розмір яєчка, см.

Далі в режимі сірої шкали оцінювали стан вен гроноподібного сплетення. Після цього досліджували картину васкуляризації яєчок і гемодинаміки в мережі яєчкових вен за допомогою кольорової доплерометрії.

Обчислювали об'єм яєчка, діаметр внутрішньої сім'яної вени, положення придатків. Доплерографію судин сім'яного канатика виконували датчиком (7МГц) лінійного формату для виявлення венотестикулярного рефлюксу. В нормі кровотік в яєчку монофазний, низькорезистивний. В центральній медіастенальній артерії кровотік дорівнює 20 см/сек., у сегментарних артеріях – максимально 10 см/сек. Венозний відтік із сегментарних вен яєчка – максимально 5 см/сек. У нормі систолічний кровотік в сегментарних артеріях яєчка дорівнює 10 см/сек., а діастолічний – 5 см/сек. Коефіцієнт співвідношення пікових чисел швидкостей систолічно/діастолічного кровотоку дорівнює від 1,9 до 2,2 см/сек. Коефіцієнт 1,7 вказує на наявність гіперемії в яєчку. Якщо кровотік в сегментарних артеріях дорівнює 4-5 см/сек., венозний відтік складає 1-2 см/сек., а коливання кривої кровотоку є монофазним і високорезистивним, то це свідчить про розвиток склеротичних процесів в тканині яєчка.

Загальний аналіз сечі виконувався на фотометрі "Sunrise". Морфологічне дослідження осаду сечі проводили мікроскопією нативного препарату осаду сечі на мікроскопі "Біомед-4" .

Секрет передміхурової залози досліджували за загальноприйнятою методикою на мікроскопі "Біомед-4" для виключення запального процесу в передміхуровій залозі.

Гормональні дослідження (загальний тестостерон; глобулін, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), пролактин (ПРЛ), прогестерон, естрадіол, інсулін, кортизол) проводились на імуноферментному аналізаторі "Rayto, 2000" на діагностичних наборах фірми "Siemens".

Розрахунок рівня вільного тестостерону проводили на підставі концентрацій загального тестостерона і ГЗСГ з використанням номограми Вермюлена.

2.2.2 Методика проведення психодіагностики стресу формалізованим методом Ч.Д. Спілбергера і Ю.Л. Ханіна

Усім пацієнтам з основної групи, що склали підгрупу чоловіків, які працювали у медичній, банківській сфері, освіті, торгівлі, правоохоронних органах, а їх професійна діяльність була пов'язана з надмірним впливом стресових чинників, було проведено стандартне опитування за методом Ч.Д. Спілбергера і Ю.Л. Ханіна. Для підтвердження впливу стресорного чинника проводилася психодіагностика формалізованим методом за шкалою реактивної (ситуаційної) та особистісної тривожності Ч.Д. Спілбергера і Ю.Л. Ханіна з використанням опитувальника ситуаційної тривожності. При інтерпретації результатів використовувались такі показники оцінки тривожності: до 30 балів – низька, 31-45 балів - помірна, 46 і більше балів – висока.

2.2.3 Методика комплексного сперміологічного дослідження еякуляту

Для оцінки стану репродуктивної функції проводився сперміологічний аналіз еякуляту, який отримували в обстежуваних осіб методом мастурбації, і тільки в поодиноких випадках, при неможливості отримати еякулят цим способом - методом перерваного статевого акту. Перед отриманням еякуляту чоловікам впродовж 3-5 діб рекомендували утримання від статевого акту, виключення з дієти гострих блюд та алкоголю, прийом будь-яких медикаментів. Перед забором еякуляту проводили туалет статевого члена стерильним (1:5000) розчином фурациліну. Еякулят збирали в чистий сухий стерильний посуд з щільною кришкою, нагрітий до температури тіла. Надалі еякулят впродовж 7-10 хвилин доставлявся в лабораторію.

Дослідження сперми проводили у декілька етапів згідно з рекомендаціями ВООЗ. Основні параметри еякуляту оцінювали у відповідності до вимог ВООЗ 5-го видання від 2010 року.

На першому етапі оцінювали концентрацію, рухливість, агрегацію та аглютинацію сперматозоїдів, а також наявність інших клітинних елементів. На другому етапі проводили оцінку морфологічних характеристик і життєздатність сперматозоїдів. В усіх пацієнтів дослідження спермограми виконували не менше двох разів з інтервалом в місяць.

Для визначення концентрації і рухливості сперматозоїдів використовували камеру Маклера і мікроскоп "Біомед-4". Концентрацію визначали шляхом підрахунку кількості сперматозоїдів у 10 квадратах. За характером та швидкістю руху сперматозоїдів виділяли категорію А, або прогресивно-рухливі (більше 25мкм/с, при +37°C), категорію В, або повільні прогресивно-рухливі (від 25 мкм/с до 5 мкм/с, при +37°C), категорію С (менше 5 мкм/с, при +37°C), або непрогресивно-рухливі, а також категорію D - нерухомі.

Для остаточного висновку нерідко проводили дослідження забарвленого препарату. З цією метою модифікували забарвлення препаратів за А.Л. Морозовим: у пробірку, яка містить еякулят в об'ємі 1,5-2 мл, додавали 3-4 краплі 5% водного розчину еозину. Плавним рухом перемішували вміст. Потім витримували в термостаті при температурі +37-37,5°C впродовж 60-70 хвилин. За ступенем знебарвлення еозину в еякуляті, під мікроскопом, робили висновок відносно дихальної функції сперматозоїдів. При нормоспермії інтенсивність дихальної функції становить від 23 до 75 хвилин. Мазок розподіляли по предметному склу тонким шаром з рівними краями, висушували впродовж 2-3 хвилин на повітрі. Мертві сперматозоїди забарвлювалися в рожевий колір, живі виділялися своєю білою голівкою на чорному фоні. Звертали увагу на якісну картину сперматозоїдів.

Отримані дані спермограми аналізувалися за загальноприйнятою методикою, а її параметри оцінювалися відповідно до критеріїв ВООЗ 2010 року (табл.2.4).

Таблиця 2.4 – 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

Методика аналізу еякуляту передбачала дотримання нижченаведеного алгоритму. Проведення підрахунку сперматозоїдів в 1 мл і в усьому об'ємі еякуляту.

Для розведення при підрахунку сперматозоїдів використовували рідини:

1) 3 мл концентрованого формаліну розчиняли в 100 мл дистильованої води. Для розчинення слизу, в разі його наявності, додавали 5 г двовуглекислого натрію.

2) Рідина Рубенкова: 0,1 г основного фуксину, 0,02 мл фарби Романовського, 0,2 мл концентрованої карболової кислоти, 0,1мл гліцерину, 2 мл 96° етилового спирту-ректифікату, 100 мл 1% натрію хлориду.

Хід визначення. У пробірку вносили будь-яку з рідин для розведення в об'ємі 0,4 мл, потім капілярною піпеткою набирали 20 мкл досліджуваного еякуляту і видували на дно пробірки з рідиною. Піпетку обполіскували розвідною рідиною з верхнього шару. Вміст пробірки добре перемішували і заповнювали камеру Горяєва. Під мікроскопом (окуляр 7, об'єктив 40) підраховували усі сперматозоїди в 5 великих квадратах, розташованих за діагоналлю (тільки ті сперматозоїди, голівки яких знаходяться всередині

квадрату), а потім перемножують на 10^6 . Отримане число відповідає кількості сперматозоїдів в 1мл досліджуваного еякуляту.

Кількість сперматозоїдів в усьому еякуляті визначали шляхом перемноження числа сперматозоїдів в 1мл на увесь об'єм еякуляту. В 1 мл нормального еякуляту – 60-120 млн. сперматозоїдів. При олігоспермії (30 млн. в 1 мл) запліднення неможливе. При олігоспермії проводили 2-3 контрольних підрахунки сперматозоїдів через інтервали в 3-4 тижні для встановлення максимального числа.

Для визначення живих сперматозоїдів серед нерухомих використовували реактиви:

- 1) 5 % водний розчин еозину калію;
- 2) 10 % водний розчин нігрозину.

Хід визначення. На предметне скло наносили краплю еякуляту, поруч удвічі більшу краплю 5 % розчину еозину калію та краплю 10 % розчину нігрозину, удвічі більшу, ніж крапля еозину. Спочатку еякулят змішували з еозином, вичікували декілька секунд, потім змішували з краплею нігрозину, знову вичікували декілька секунд та готували тонкі мазки шліфованим склом. При використанні імерсійної системи мікроскопа в мазках підраховували не менш як 200 сперматозоїдів, виділяючи живі (безбарвні) та мертві (забарвлені). Кількість живих і мертвих сперматозоїдів виражали у відсотках.

Морфологічне дослідження спермограми: нормальні форми сперматозоїдів – 60-80 %; юні та старі форми – 0 %; дегенеративні форми – 0-15 %; патологія голівки – 0-5 %; патологія хвоста і тіла – 0,5 %; змішана патологія – 0-5 %; клітини сперматогенезу – 0,5-2 %.

Нормоспермія – число сперматозоїдів в 1 мл еякуляту від 30 млн. сперматозоїдів і вище, при нормокінезисі – від 60-90 % і більше.

Висновок щодо *видів спермії* складався з урахуванням показників фертильності сперми за ВООЗ:

- 1) нормоспермія – число сперматозоїдів в 1 мл еякуляту від 30 млн. сперматозоїдів і вище, при нормокінезисі від 60-90 % та більше;

2) олігозооспермії: при зниженні чисельності сперматозоїдів в 1 мл еякуляту менше 20 млн/мл;

2) астенозооспермії: при відсотку сперматозоїдів із поступальним рухом менше 25;

3) тератозооспермії: при нормальних за морфологією сперматозоїдах більше 4 %.

За результатами спермограми пацієнтів відносили або до основної групи (астенозооспермія), або до контрольної (нормозооспермія).

Сперматозоїди, що здатні до запліднення, здійснюють прямолінійний поступальний рух. Сперматозоїди з коливальними, манежними та іншими видами руху в нормальному еякуляті відсутні. Оцінку рухливості проводять в нативному препараті еякуляту при обмеженому полі зору (віконце Фонію), використовуючи окуляр 7 та об'єктив 40. Підраховують 100 клітин, з яких обчислюють відсоток активнорухомих, малорухомих (здійснюють поступальний, прямолінійний, але уповільнений рух) та нерухомих сперматозоїдів.

Кінезіограма після 60 хвилин: нормокінезис – 60-90 %; гіпокінезис – 10-15 %, дискінезис – 8-10 %, акінезис – 0 %.

Динамічна кінезіограма – визначали рухливість сперматозоїдів через певні інтервали часу впродовж доби. Краплю еякуляту наносили на покривне скло, перевертали його та розміщували на предметне скло з ямочкою для висячої краплі так, щоб крапля знаходилася в центрі поглиблення. Край покривного скла змащували рідким парафіном і під мікроскопом визначали рухливість сперматозоїдів через 1, 3, 6, 12 і 24 години після еякуляції. Дослідження проводили при кімнатній температурі.

Колір еякуляту в нормі сірувато-білуватий з опалесценцією. Жовтуватий відтінок з'являється при запальному процесі в додаткових статевих залозах. При гемоспермії, залежно від її вираженості, еякулят забарвлюється від рожевого до інтенсивно червоного кольору.

Каламутність. Скловидно-прозорий еякулят зазвичай не містить сперматозоїдів, а каламутний буває багатий ними.

Запах еякуляту – вмістом сперміну простати. Відсутність специфічного запаху свідчить про обструкцію вивідних протоків.

В'язкість – сягає 0,1-0,5 см, визначають спеціальною паличкою, тягнучи до розриву та відмічаючи на око довжину нитки.

Реакція еякулята. рН еякуляту вимірюють за допомогою індикаторних папірців з діапазоном рН 6,6-8,1. В нормі рН еякулята коливається в межах 7,2-7,6.

Мікроскопічне дослідження нативних препаратів еякуляту складається з декількох етапів.

А. Приготування нативних препаратів для мікроскопічного дослідження. Після перемішування еякуляту, запобігаючи піноутворенню, краплю наносять на чисте, сухе скло (20-25 °С), аналізують при збільшенні x200-400.

Б. Клітинні елементи еякулята. Проводиться аналіз кількості, рухливості та структури сперматозоїдів. В нормі сперматозоїд – це довга клітина зі джгутиком (58-67 мкм), що має три частини (голівка, тіло та хвіст).

Голівка – овальна, загострена, більшу частину займає ядро. Голівку з тілом зв'язує шийка. Хвіст – тонка нитка 50-60 мкм.

Аналізувалась також наявність патологічних форм:

- 1) гігантосперматозоїди – конічні, з двома голівками, але з однією шийкою та одним хвостом;
- 2) сперматозоїди без шийки з одним або декількома хвостами;
- 3) сперматозоїди без хвоста;
- 4) хвіст без голівки.

Для визначення *антиспермальних антитіл* (АСАТ) використовували мікроаглютинаційний тест Фріберга (ТФ), спермоіmobilізуючий тест Ізоджима для якісного визначення та метод імуноферментного аналізу для кількісного визначення.

2.2.4 Патогенетично обгрунтовані підходи до розробки алгоритму диференційованого лікування чоловічого безпліддя

Для проведення патогенетично обгрунтованого лікування безпліддя у чоловіків, що перебували під впливом несприятливих виробничих чинників, було розроблено алгоритм:

1) Визначення рівня гормонів ЛГ і ФСГ для прогнозування результатів подальшого лікування.

2) Визначення рівня пролактину і тестостерону для доцільності призначення замісної гормональної терапії.

3) Сперміологічний аналіз еякуляту для оцінки кількісних і якісних показників сперматозоїдів.

4) УЗД органів малого тазу і мошонки з доплерометрією судин сім'яного канатика для оцінки стану кровообігу та доцільності призначення судинної і протинабрякової терапії.

Кожен з видів терапії включав такі підходи:

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

2) *Корекція ендокринного профілю* передбачала корекцію виявлених гормональних порушень шляхом тривалого призначення замісної терапії (местеролон при зниженому рівні тестостерону) або інгібітора 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, коензиму Q10, вітаміну E, фолієвої кислоти, цинку, селену.

4) *Судинна та протинабрякова терапії* проводилися при наявності змін показників кровообігу в основних судинах яєчка, передбачали призначення

комплексу вітамінів групи В, препарати, що містять троксерутин або діосмін, та ферментні препарати серратіопептидази.

2.2.5 Статистичний аналіз отриманих результатів

Статистична обробка виконувалась шляхом використання пакету програм Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США ліцензія №AXXR12D833214FAN5).). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та F-критерію Фішера для параметричних даних. При непараметричному розподілі використовували для множинного порівняння – H-критерій Краскела-Уоліса, для парного – ранговий U-критерій Манна-Уїтні (у випадку незалежних вибірок) та T-критерій Вілкоксона (у випадку залежних груп). Для оцінки міри залежності між змінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при розподілі показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) \pm стандартне відхилення (m) [60]. Якісні величини представлені у вигляді частот. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій χ^2 Пірсона.

Оцінка ризику настання події проводилась із врахуванням клінічних результатів, абсолютного (AE – absolute effect) та відносного (RE – relative effect) ефектів, терапевтичної ефективності (AdE – additive effect), а також відношення шансів (OR – odds ratio), з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними [25].

2.3 Забезпечення вимог біоетики

Досліди виконувалися з дотриманням вимог Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Протокол обстеження хворих був затверджений на спільному засіданні адміністрації комунальної установи

«Обласний медичний центр репродукції людини» та комісії з біоетичної експертизи Запорізького державного медичного університету протокол № 6 від 4.06.2020 р.

Комісією з біоетичної експертизи Запорізького державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

РОЗДІЛ 3

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЇ СПЕРМАТОЗОЇДІВ ТА ЕНДОКРИННОГО ПРОФІЛЮ У ЧОЛОВІКІВ, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ В УМОВАХ НЕСПРИЯТЛИВИХ ВИРОБНИЧИХ ФАКТОРІВ

Важливою та актуальною задачею репродуктології є патогенетичне обґрунтування алгоритму діагностики чоловічого безпліддя з урахуванням несприятливого зовнішнього чинника, що впливає на здоров'я чоловіків в процесі професійної діяльності. Добре відомо, що зовнішні умови роблять серйозний внесок у розвиток захворювань репродуктивного апарату чоловіків, хоча їх причина та структура досі викладаються нечітко, суперечливі, незважаючи на переконливий перелік чинників, що порушують сперматогенез [178].

Для визначення ключових патогномонічних ознак порушення морфології сперматозоїдів та ендокринного профілю, які формуються у чоловіків внаслідок негативних впливів зовнішнього середовища і стають підґрунтям чоловічого безпліддя, розроблено і сформовано комплекс морфологічних досліджень сперматозоїдів та визначено актуальну гормональну панель.

Для реалізації даного завдання впродовж 2013-2017 рр. на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету і комунальної установи «Обласний медичний центр репродукції людини» було обстежено 81 пацієнта, які впродовж професійної діяльності знаходились під впливом низьких (43 чол.) або високих (38 чол.) температур, працювали в умовах тривалого стресорного навантаження (58 чол.), контактували зі сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами (48 чол.). У всіх пацієнтів окрім сформованого комплексу обстеження було проведено УЗД яєчка та проаналізовано залежність змін кількісних показників спермограми від тривалості професійного анамнезу.

Для більш детального розуміння патогенетичних особливостей формування чоловічого безпліддя внаслідок тривалого впливу несприятливих професійних чинників, встановлення діагностичних критеріїв та розробки патогенетично обґрунтованих методів профілактики і лікування була визначена діагностична цінність змін кількісних і якісних показників спермограми та розраховано кореляційні зв'язки між тривалістю професійного анамнезу і вмістом загального й вільного тестостерону.

3.1 Характеристика морфології сперматозоїдів та ендокринного статусу у чоловіків, які працюють в умовах високих або низьких температур

За даними світової статистики, число безплідних пар на сьогодні сягає від 60,0 до 80,0 млн., причому частота подружнього безпліддя «з вини» чоловіка сягає до 40,0 %. Зростання частоти чоловічого безпліддя є наслідком цілої низки чинників: соціальних, економічних, способу життя, а також екологічних проблем довкілля. У зв'язку з погіршенням екологічних умов актуальним питанням залишається проблема чоловічого безпліддя в умовах промислового міста та дії чинників зовнішнього середовища. Дослідження чоловічої інфертильності в умовах великого промислового міста, вплив високих і низьких температур на тестикулярну тканину, показники спермограми та ендокринний статус є актуальним питанням андрології і репродуктології. Зокрема, несприятливі фактори довкілля можуть спричинити розвиток метаболічних порушень та оксидативного стресу в крові і тканинах, в тому числі впливати на розвиток сперматозоїдів. Тому дослідження специфічності дії різних несприятливих чинників на сперматогенез є актуальним на сьогодні.

Для вивчення особливостей порушення морфології сперматозоїдів та показників ендокринного статусу чоловіків, які у процесі своєї професійної діяльності зазнають впливу високих або низьких температур, було обстежено 81 чоловіка, що звернулись у клініку з приводу проблеми безпліддя, професійна

діяльність їх була пов'язана із тривалим перебуванням у несприятливих температурних умовах. Середній стаж роботи чоловіків, що працюють в умовах високих температур, склав $7,1 \pm 2,29$ рік, з них частка чоловіків зі стажем роботи до 5 років - 55,0 % (21 чол.), 5-10 років – 45,0 % (17 чол.) (рис. 3.1).

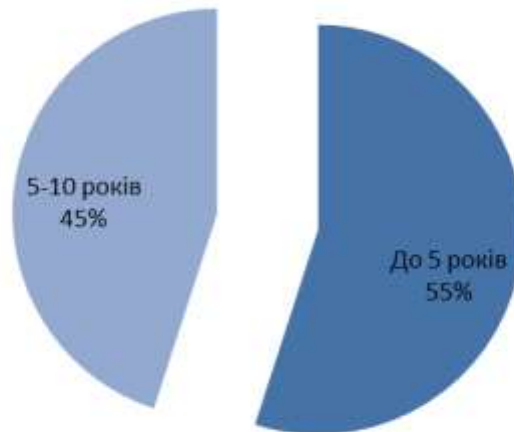


Рисунок 3.1 – Розподіл обстежених хворих залежно від тривалості роботи в умовах високих температур

Групу чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, склали 43 пацієнти, їх середній стаж роботи був $7,21 \pm 2,71$ рік, з них частка чоловіків зі стажем роботи до 5 років - 42,0 % (18 чол.), 5-10 років – 58,0 % (25 чол.) (рис. 3.2).

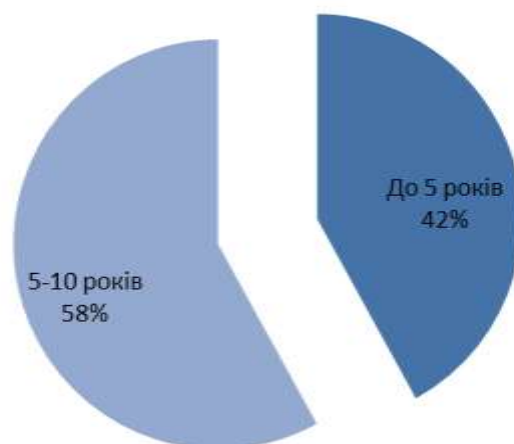


Рисунок 3.2 – Розподіл обстежених хворих залежно від тривалості роботи в умовах низьких температур

3.1.1 Патогенетичні особливості кількісних та якісних показників спермограми чоловіків при роботі в умовах високих і низьких температур

Кількісна оцінка основних параметрів еякуляту здійснювалась у відповідності до вимог ВООЗ 5-го видання від 2010 року [36].

Результати кількісних показників спермограм пацієнтів-працівників в умовах високих і низьких температур наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Кількісні показники спермограми у чоловіків при роботі в умовах високих та низьких температур (M±m)

Показники	Контроль n=25	Низькі температури, n=43	Високі температури n=38
Загальна кількість сперматозоїдів, 10 ⁶	42,0±5,8	33,0±4,9	24,0±3,3*
Кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, 10 ⁶	34,0±5,2	25,0±3,6*	18,0±2,2*
З поступальним рухом, %	37,9±6,9	21,5±5,2*	11,4±2,1*,**
З поступальним та непоступальним рухом, %	46,8±9,8	30,7±4,3*	23,0±3,6*,**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця кількісних показників спермограми у чоловіків основної групи відносно контролю (p<0,05).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця кількісних показників спермограми у чоловіків, що працюють в умовах високих температур (p<0,05), відносно відповідних показників групи чоловіків, що працюють в умовах низьких температур.

Зазначено вірогідне зменшення величин, що характеризують загальну кількість сперматозоїдів в еякуляті, при цьому в загальному об'ємі і в 1 мл встановлено їх зниження на 21,5 % і 26,5 % (низькі температури) та на 43,0 % і 47 % (високі температури) відповідно. Встановлено, що тривалий вплив низьких температур зменшує кількість сперматозоїдів із поступальним та поступально-непоступальним рухами на 26,5 % і 47 %, відповідно (p<0,05). Однак більш виражені порушення рухливої активності сперматозодів були

виявлені в групі чоловіків, що тривало працювали в умовах високих температур: визначено зниження кількості активно рухливих сперматозоїдів у 3,3 раза, сперматозоїдів з поступально-непоступальним рухом - у 2 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 3.1).

Результати аналізу якісних показників спермограми чоловіків обох груп спостереження, а саме їх морфології, показали суттєві відмінності від нормального типу. В якості референтних значень використовувався суворий критерій Крюгера, враховувалась наявність нормальних, за цим критерієм, сперматозоїдів менше 4,0 %, тератозооспермії - більше 4 %, патології голівок сперматозоїдів, патології акросоми та джгутика сперматозоїдів - більше 5,0 %. Абсолютне та відсоткове значення якісних показників спермограми у пацієнтів-працівників в умовах високих і низьких температур наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Якісні показники спермограми у чоловіків при роботі в умовах високих і низьких температур (за суворим критерієм Крюгера) ($M \pm m$)

Показник	Контроль n=25	Низькі температури n=43	Високі температури, n=38
Нормальні за морфологією сперматозоїди, %	91±3,9	21±2,6*	3±0,5*,**
Аномальні за морфологією сперматозоїди (тератозооспермії), %	8±0,5	79±4,3*	97±6,3*,**
З патологією голівок, %	2±0,1	35±6,2*	46±5,4*,**
З патологією акросоми, %	3±0,3	19±3,4*	39±4,2*,**
З патологією джгутика, %	2±0,1	47±5,2*	24±4,3*,**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця якісних показників спермограми у чоловіків основної групи відносно контролю ($p < 0,05$).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця якісних показників спермограми у чоловіків, що працюють в умовах високих температур ($p < 0,05$), відносно відповідних показників групи чоловіків, що працюють в умовах низьких температур.

При аналізі отриманих результатів було встановлено, що, порівняно із показниками групи контролю, у пацієнтів при роботі в умовах як низьких, так і високих температур відмічалось вірогідне зменшення кількості нормальних за морфологією сперматозоїдів (суворий критерій Крюгера), збільшення числа аномальних сперматозоїдів, серед яких виявлено клітини з патологією голівок, акросоми та джгутика (див. табл. 3.2).

Окремо необхідно зазначити, що температурні негаразди по різному впливали на якісні показники спермограми. Так, за умов впливу низьких температур у пацієнтів порівняно із контролем спостерігалось значне зменшення кількості нормальних за морфологією сперматозоїдів у 4,34 раза і збільшення майже у 10 разів аномальних форм. Патологія голівок сперматозоїдів зустрічалась частіше більш ніж у 17,5 раза, акросоми – у 6,24 раза, а джгутика – у 23,5 раза (див. табл. 3.2).

Не менш глибокі та складні зміни відмічалися в групі пацієнтів, які мали тривалий вплив високих температур. Було встановлено майже повну втрату нормальних за морфологією сперматозоїдів, кількість яких зменшилася майже у 30 разів, тому основний склад виявлених сперматозоїдів у еякуляті представили клітини із різними аномаліями, загальна кількість яких перевищила значення контролю у 12 разів. Серед них у 23 рази стало більше сперматозоїдів із патологією голівок, у 13 разів – акросоми та у 12 разів – джгутика (див. табл. 3.2).

Візуальний аналіз морфології голівок сперматозоїдів, проведений на препаратах еякуляту всіх обстежених пацієнтів, що працювали за умов впливу високих і низьких температур, показав, що у чоловіків, які тривало знаходяться при високих температурах, частіше відмічаються сперматозоїди з деформованою голівкою (рис. 3.3), тоді як у пацієнтів, які працюють в умовах низьких температур, – з патологією джгутика: відсутністю джгутика або його вкорочення (рис. 3.4).



Рисунок 3.3 – Сперматозоїди з деформованою голівкою в еякуляті чоловіка 39 років за умов роботи при високих температурах (стаж 13 років).

Забарвлення еозином, х 144



Рисунок 3.4 – Сперматозоїди з відсутністю джгутика та вкороченими джгутиками в еякуляті чоловіка 35 років за умов роботи при низьких температурах (стаж 8 років). Забарвлення еозином, х 144.

За результатом аналізу спермограм можна констатувати, що при тривалих температурних впливах, як низьких так і високих, у спермограмі чоловіків виявляється завжди астенозооспермія, при цьому при високих температурах доведено наявність олігоспермії. Необхідно відмітити особливості, властиві окремим групам, пов'язані з етіологічним чинником. Так, в спермограмах пацієнтів, що тривалий час працювали в умовах низьких температур, кількісні зміни були менш виражені, а серед морфологічних ознак порушеної будови сперматозоїдів – патології джгутика. Тривалий вплив високих температур

показав значно виражені негативні зміни всіх показників спермограми, як кількісних, так і якісних, при цьому знижувались не тільки кількість (олігозооспермія) та порушувався рух сперматозоїдів (астенозооспермія), встановлено, що майже всі клітини були дефектні, мали різноманітні морфологічні аномалії, частіше відмічалися сперматозоїди з деформованою голівкою, зустрічалися клітини із поєднаними дефектами, а саме: патології голівки і джгутика, джгутика та акросоми.

3.1.2 Особливості кореляційних взаємин між кількісними показниками спермограми та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах високих і низьких температур

В роботі було встановлено наявність вірогідного від'ємного кореляційного зв'язку ($r=-0,67$, $p<0,05$) між загальною кількістю сперматозоїдів в еякуляті та тривалістю професійного анамнезу у хворих, що працюють в умовах високих температур (рис. 3.5).

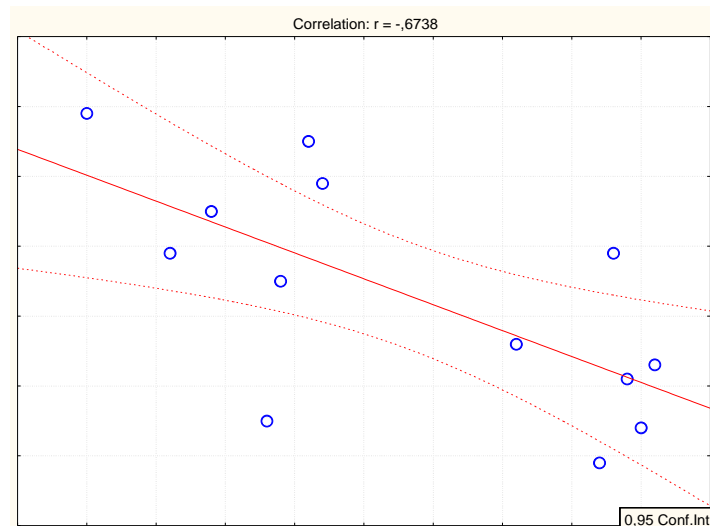


Рисунок 3.5 – Кореляційний зв'язок між загальною кількістю сперматозоїдів та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах високих температур

В той же час, кореляційний зв'язок у пацієнтів, що працюють в умовах низьких температур, між тривалістю професійного анамнезу та загальною

кількістю сперматозоїдів виявився від'ємним, проте невіргодним ($r=-0,16$, $p>0,05$). Встановлено вірогідне зменшення кількості сперматозоїдів в 1 мл еякуляту при збільшенні тривалості професійного анамнезу в умовах високих температур з від'ємним регресійним зв'язком на рівні $r=-0,32$ ($p<0,05$) (рис. 3.6).

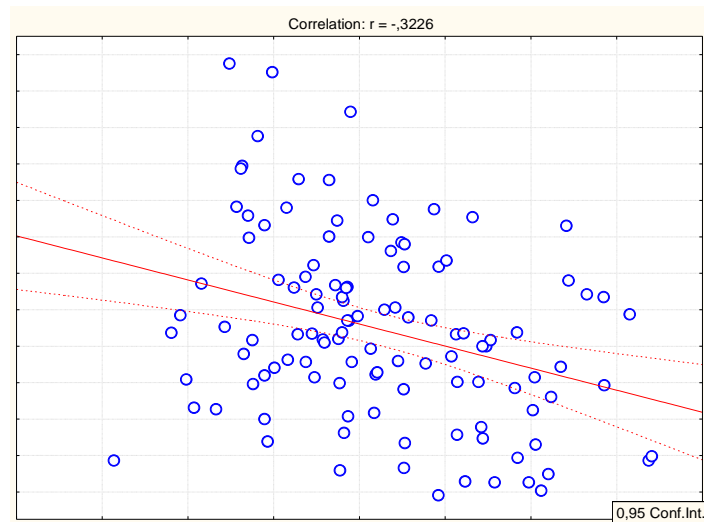


Рисунок 3.6 – Кореляційний зв'язок між кількістю сперматозоїдів в 1 мл еякуляту та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах високих температур

Також вразливим параметром при збільшенні стажу в умовах високих температур був показник рухливості сперматозоїдів, що відображалось у від'ємному регресійному зв'язку між кількістю сперматозоїдів з поступальним і непоступальним рухом та тривалістю професійного анамнезу $r=-0,67$ ($p<0,05$) (рис. 3.7).

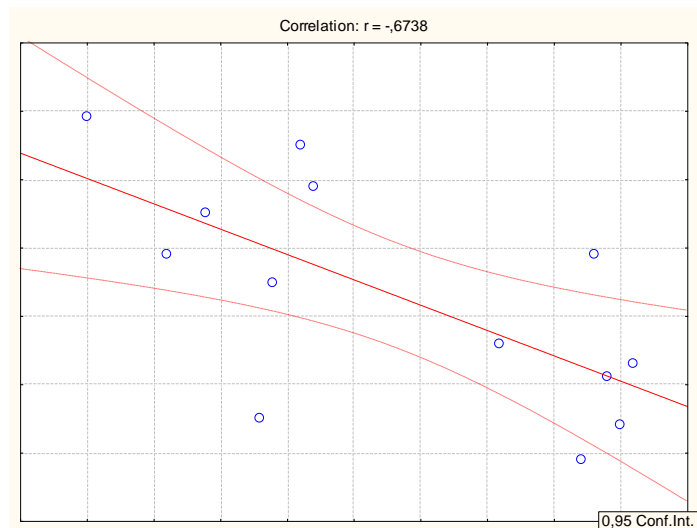


Рисунок 3.7 – Кореляційний зв'язок між кількістю сперматозоїдів з поступальним та непоступальним рухом та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах високих температур

Значно меншої сили від'ємний кореляційний зв'язок простежувався між загальною кількістю сперматозоїдів та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах низьких температур - $r = -0,27$ ($p < 0,05$) (рис. 3.8).

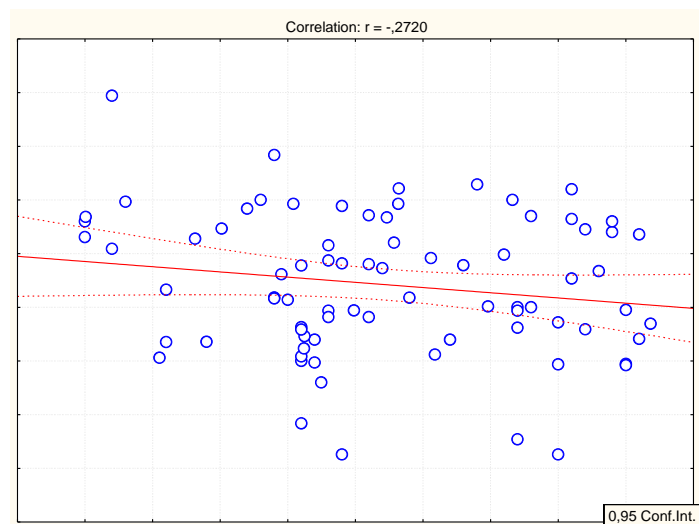


Рисунок 3.8 – Кореляційний зв'язок між загальною кількістю сперматозоїдів та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах низьких температур

Практично такий же показник регресійної взаємодії встановлений між кількістю сперматозоїдів в 1 мл еякуляту та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах низьких температур - $r = -0,26$ ($p < 0,05$) (рис. 3.9).

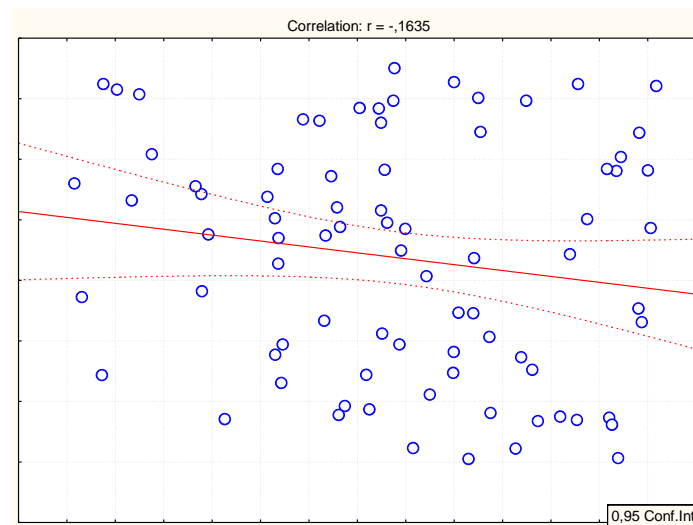


Рисунок 3.9 – Кореляційний зв'язок між кількістю сперматозоїдів в 1 мл еякуляту та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах низьких температур

Також було підтверджено положення, що низька температура є чинником, який впливає на рухливість сперматозоїдів (рис. 3.10).

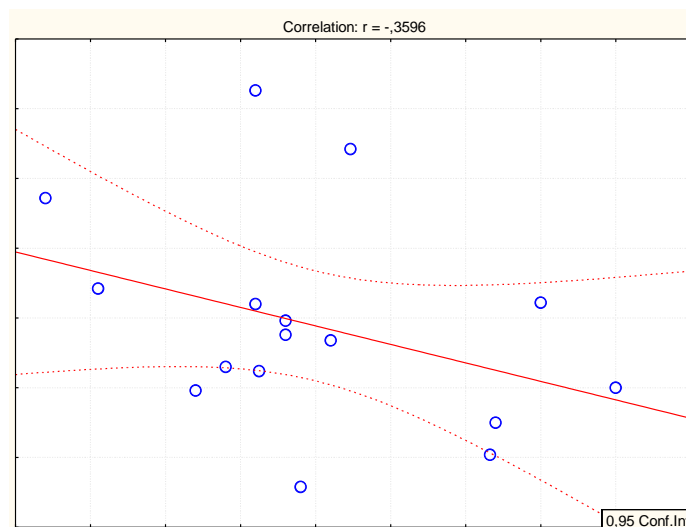


Рисунок 3.10 – Кореляційний зв'язок між кількістю сперматозоїдів з поступальним і непоступальним рухом та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах низьких температур

Це було підтверджено зворотнім кореляційним зв'язком між кількістю рухливих сперматозоїдів в еякуляті та тривалістю професійного анамнезу у

хворих, що працюють в умовах низьких температур ($r=-0,36$, $p<0,05$) (див. рис. 3.10).

3.1.3 Показники гормонального статусу у чоловіків, що працюють в умовах високих і низьких температур

З аналізу показників гормонального статусу у чоловіків, що працюють в умовах тривалого температурного впливу, було встановлено, що більшість із досліджуваних показників вірогідно не відрізнялася від контрольної групи, а встановлені достовірні відмінності (лютеїнізуючий гормон і вільний тестостерон) знаходилися у межах референтних значень (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Показники гормонального профілю у чоловіків, що працюють в умовах низьких і високих температур ($M\pm m$)

Показники	Контроль n=25	Низькі температури, n=43	Високі температури n=38
Лютеїнізуючий гормон, МОд/мл	3,4±0,9	3,9±1,7	7,1±1,3*
Фолікулостимулюючий гормон, МОд/мл	4,7±1,8	4,9±1,1	5,2±1,9
Загальний тестостерон, нмоль/л	24,4±3,8	22,2±2,1	20,7±3,2
Вільний тестостерон, нг/мл	12,7±1,6	11,5±3,2	8,8±1,1*
Естрадіол, нмоль/л	0,182±0,06	0,218±0,09	0,243±0,07
Пролактин, МОд/лл	235,8±12,9	242,4±13,4	212,8±11,8
Кортизол, нмоль/л	212,5±9,8	224,5±11,5	236,3±10,8
Інсулін, мкОД/мл	21,5±3,2	20,8±2,6	22,7±1,9
Тестостерон/естрадіол	69,8±6,4	52,7±5,6*	48,6±5,2*,**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця показників гормонального статусу у чоловіків, що працюють в умовах низьких і високих температур, відносно контролю ($p<0,05$).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця показників гормонального статусу у чоловіків, що працюють в умовах низьких температур, відносно пацієнтів із впливом високих ($p<0,05$).

Більш детальний аналіз показав, що у чоловіків, які тривалий час працювали в умовах низьких температур, достовірних відмінностей у показниках гормонального статусу не встановлено, однак за рахунок тенденції до зниження рівня тестостерону та збільшення концентрації естрадіолу в групі було відмічене достовірне зменшення тестостерон/естрадіолового коефіцієнта на 25 % (див. табл. 3.3).

В групі чоловіків, які працюють в умовах високих температур, було встановлено, що вміст лютеїнізуючого гормону був у 2 рази вище значень контролю, хоч і знаходився близько до верхньої межі норми (1,8-8,16 мОд/мл). Подібна картина була відмічена при визначенні рівня вільного тестостерону, який показав нижчі на 40 % значення, порівняно з контролем, але відповідно до нормативних показників, концентрація гормону не виходила за межі референтного діапазону (8,69-54,69 нг/мл), знаходячись на нижній межі. Розрахунковий тестостерон/естрадіоловий коефіцієнт показав достовірне зниження на 40 %, що було пов'язане з достовірним зниженням рівня вільного тестостерону та тенденцією до підвищення концентрації естрадіолу (див. табл. 3.3).

3.1.4 Аналіз кореляційних зв'язків між вмістом загального і вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах високих і низьких температур

З оцінки кореляційних зв'язків між вмістом загального і вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах високих і низьких температур, було встановлено закономірності, що наведені на рисунках 3.11-3.14. Слід зазначити, що в усіх випадках було встановлено від'ємний вірогідний кореляційний зв'язок.

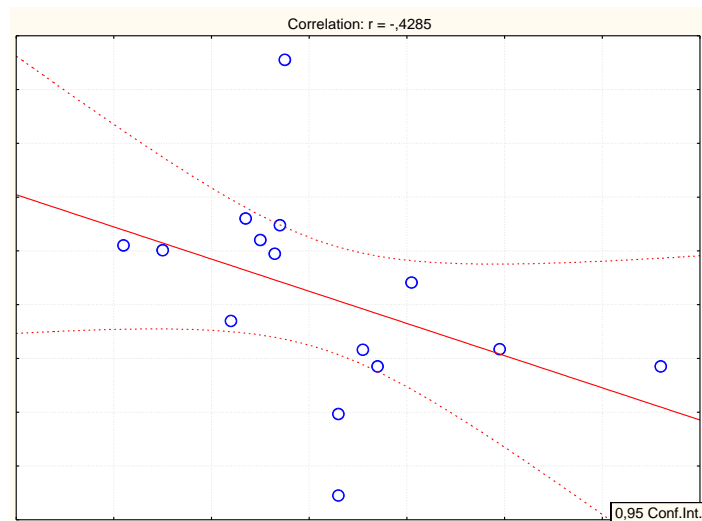


Рисунок 3.11 – Кореляційний зв'язок між вмістом загального тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах високих температур

Зокрема, регресія між вмістом загального тестостерону та тривалістю професійного анамнезу в умовах високих температур була встановлена на рівні $r = -0,43$ ($p < 0,05$) (див. рис. 3.11).

Подібну закономірність встановлено щодо величини регресії між вмістом вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу в умовах високих температур з коефіцієнтом $r = -0,49$ ($p < 0,05$) (див. рис. 3.12).

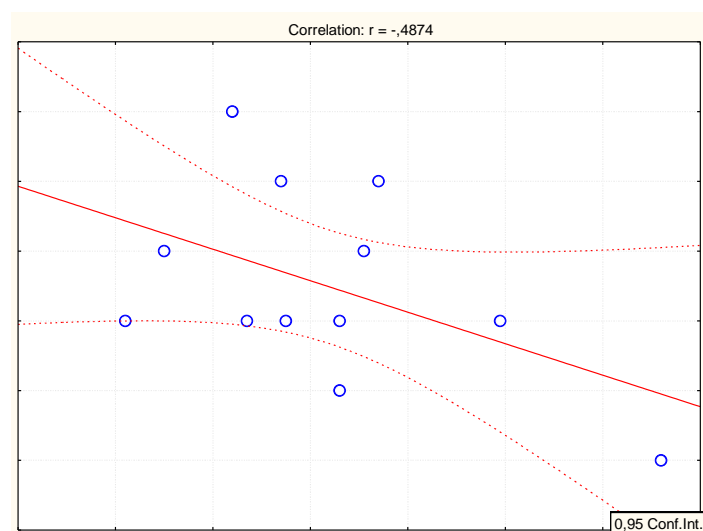


Рисунок 3.12 – Кореляційний зв'язок між вмістом вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах високих температур

В умовах роботи при низьких температурах вміст загального тестостерону мав тенденцію до зниження при більш тривалому професійному анамнезі, проте це відображалось у від'ємному регресійному зв'язку середньої сили (див. рис. 3.13).

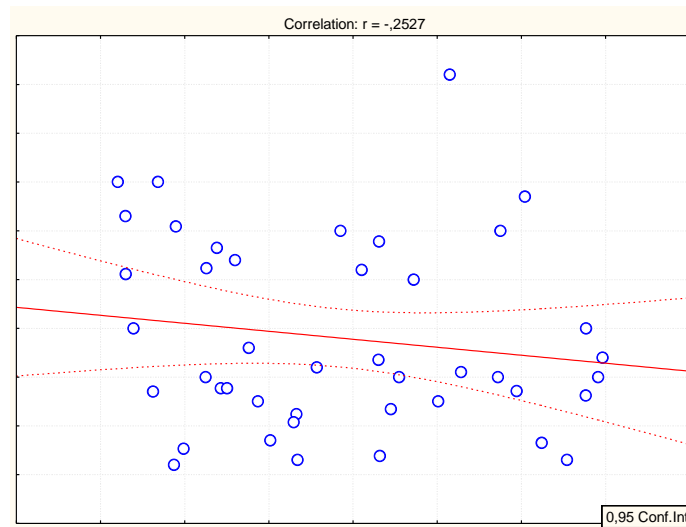


Рисунок 3.13 – Кореляційний зв'язок між вмістом загального тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах низьких температур

Зокрема, кореляційний зв'язок між вмістом загального тестостерону та тривалістю професійного анамнезу в умовах низьких температур встановлений на рівні $r=-0,25$ ($p<0,05$) (див. рис. 3.13). Вміст вільного тестостерону та тривалість професійного анамнезу в умовах низьких температур співвідносились вірогідним від'ємним регресійним зв'язком на рівні $r=-0,29$ ($p<0,05$) (див. рис. 3.14).

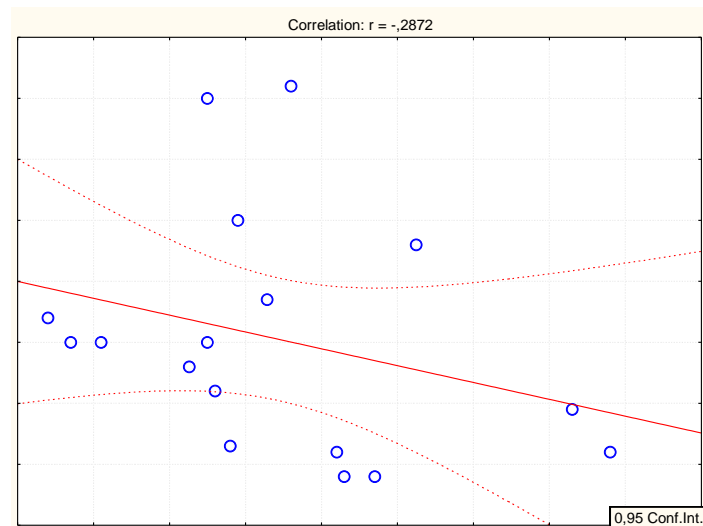


Рисунок 3.14 – Кореляційний зв'язок між вмістом вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах низьких температур

3.1.5 Характер змін показників УЗД-ехограм яєчка чоловіків, що працюють в умовах високих і низьких температур

Наступним завданням дослідження було вивчити особливості змін показників кровообігу в основних судинах яєчка у чоловіків, що працюють в умовах високих і низьких температур (рис. 3.15-3.16).

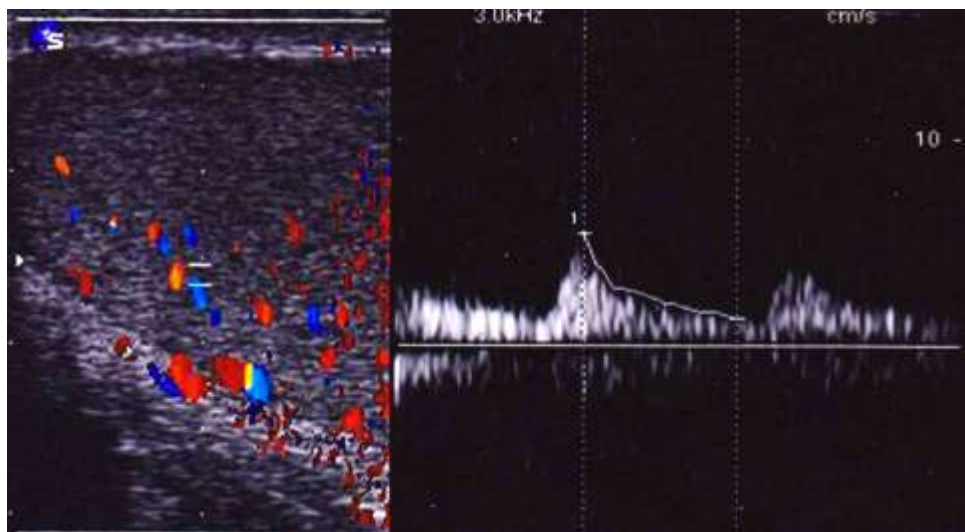


Рисунок 3.15 – Ультразвукова ехограма яєчка чоловіка 36 років за умов впливу високих температур (стаж 14 років). Зниження пікових лінійних швидкостей кровообігу в яєчковій артерії

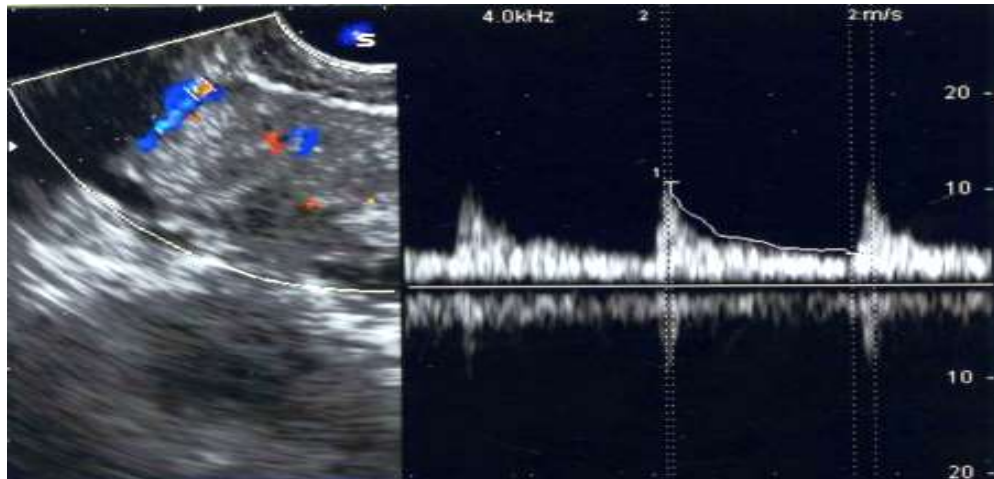


Рисунок 3.16 – Ультразвукова ехограма яєчка чоловіка 38 років за умов впливу низьких температур (стаж 14 років). Зниження пікових лінійних швидкостей кровообігу в артерії яєчка

За оцінкою кількісних показників доплерографії чоловіків при роботі в умовах низьких і високих температур спостерігались помірні зміни деяких досліджуваних швидкостей кровообігу.

Так, в групі чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, було встановлено, що середні V_{\max} швидкості кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика і паренхіми яєчка були нижче значень контролю на 18 % і 33,6 %, тоді як середня V_{\min} швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика достовірно не змінювалась, а аналогічний показник швидкості кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка був достовірно нижчим на 17,5 %. Серед розрахункових показників, що характеризують резистентність й опір яєчкової артерії достовірні зміни показав пульсаційний індекс, збільшившись майже на чверть (табл. 3.4).

Статистичний аналіз результатів доплерографічного картування судин яєчка у чоловіків, які працюють в умовах високих температур, виявив, що серед всіх досліджуваних показників достовірні відмінності показали середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка, яка була нижчою на 20 %, та пульсаційний індекс, що перевищував значення контролю на 22,9 % (див. табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Показники кровообігу в паренхімі яєчка і в яєчковій артерії у чоловіків при роботі в умовах високих і низьких температур ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	Низькі температури n=43	Високі температури n=38
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	19,0±2,7	12,6±1,2*	18,0±1,8**
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	12,5±1,8	8,3±0,95*	10,2±1,2
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	7,5±0,84	6,4±0,9	7,3±1,0
Середня мін. швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	6,3±0,27	5,2±0,34*	5,1±0,42*
Індекс резистентності (уОд)	0,61±0,02	0,69±0,02	0,67±0,03
Пульсаційний індекс (уОд)	2,5±0,15	3,1±0,2*	2,95±0,15*

Примітка 1. (*) – достовірна різниця показників кровоплину у чоловіків основної групи відносно контролю ($p < 0,05$).

Примітка 2. (**) – достовірна різниця показників кровоплину у чоловіків, що працюють в умовах високих температур ($p < 0,05$), відносно відповідних показників групи чоловіків, що працюють в умовах низьких температур.

При порівнянні груп чоловіків з безпліддям залежно від виду фізичного чинника було виявлено, що при низьких температурах має місце тотальне зниження кровообігу в яєчковій артерії – як на рівні сім'яного канатика, так і на рівні паренхіми яєчка ($p, p_1 < 0,05$) (див. табл. 3.4).

Таким чином було встановлено, що сперміологічні зміни у інфертильних чоловіків, що працюють в умовах низьких температур, розвивалися без достовірних відмінностей рівнів досліджуваних гормонів, але через тенденції до зниження вільного тестостерону і підвищення естрадіолу спостерігалось

достовірне зниження розрахункового коефіцієнту майже на чверть ($p < 0,05$). На відміну, тривалий вплив високих температур сприяв, окрім стереотипних змін у спермограмі, достовірним змінам у концентраціях досліджуваних гормонів, спостерігалось зниження на 40 % рівня вільного тестостерону (знаходився у межах референтних значень) на тлі майже у 2 рази збільшеного рівня лютеїнізуючого гормону, який теж знаходився на верхній межі норми. Достовірне зниження концентрації вільного тестостерону і тенденція до підвищення естрадіолу призводили до достовірного зниження коефіцієнту їх співвідношення на 40 % ($p < 0,05$).

3.2 Характеристика морфології сперматозоїдів та ендокринного профілю у чоловіків, які працюють в умовах тривалого стресорного навантаження

Психоемоційне навантаження, депресії, хронічний стрес можуть суттєво змінювати стан чоловічої фертильності. Припускають, що окислювальний стрес, який супроводжує психоемоційний стрес, є неодмінним супутником аномалій сперматогенезу. Окрім того, існує теорія, що несприятливі психоемоційні чинники можуть впливати на рівні тестостерону і лютеїнізуючого гормону, пригнічуючи тестостеронпродукуючу активність яєчок. Механізм впливу емоційного стресу на репродуктивну функцію є достатньо складним і не до кінця зрозумілим: по-перше, можуть запускатися загальні механізми розвитку окислювального стресу, по-друге – можуть змінюватися центральні регуляторні механізми гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, індукуючи порушення у взаємодії між гіпофізом і сім'яниками [12, 30, 33].

Таким чином, вивчення особливостей порушення морфології сперматозоїдів і показників ендокринного статусу чоловіків, які зазнають впливу стресу в процесі своєї професійної діяльності, було наступним завданням нашого дослідження. Для досягнення даної мети було обстежено

58 чоловіків, які звернулись у клініку з приводу проблеми безпліддя, професійна діяльність їх була пов'язана зі впливом хронічного стресу. Групу контролю склали 25 практично здорових чоловіків. Середній стаж роботи чоловіків із стресорним навантаженням становив $9,58 \pm 3,76$ років, з них частка пацієнтів зі стажем роботи до 5 років була 27,6 % (16 чол.), 5-10 років – 72,4 % (42 чол.) (рис. 3.17).

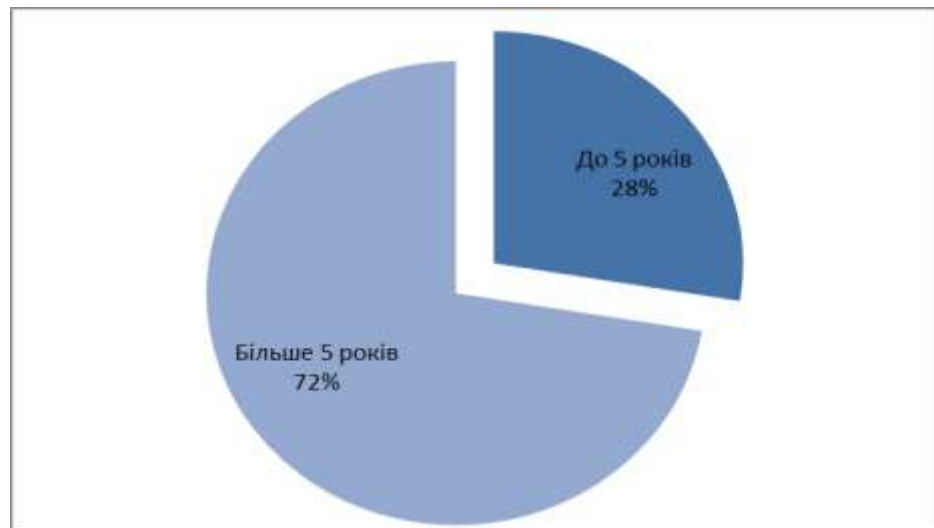


Рисунок 3.17 – Розподіл обстежених хворих залежно від тривалості роботи в умовах тривалого стресорного навантаження

3.2.1 Патогенетичні особливості кількісних і якісних показників спермограми чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження

Аналіз абсолютних кількісних показників спермограми: загальну кількість сперматозоїдів у еякуляті, кількість сперматозоїдів у 1 мл еякуляту, число сперматозоїдів з поступальним, поступальним і непоступальним рухами у 1 мл еякуляту у чоловіків, що працюють в умовах стресу, поазав суттєве зменшення загальної кількості сперматозоїдів та їх кількості у 1 мл у 2,16 і 2,5 раза відповідно; серед них зменшення кількості рухливих сперматозоїдів з поступальним рухом - на 44 % (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Абсолютні кількісні показники спермограми у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	Робота в умовах стресу n=58
Загальна кількість сперматозоїдів, 10^6	42,0 \pm 5,08	19,4 \pm 2,2*
Кількість сперматозоїдів в 1 мл еякулята, 10^6	34,0 \pm 5,78	13,5 \pm 3,4*
З поступальним рухом, %	37,9 \pm 6,9	21,2 \pm 4,5*
З поступальним і непоступальним рухом, %	44,8 \pm 9,8	38,7 \pm 8,56

Примітка. (*) – достовірна різниця кількісних показників спермограми у чоловіків, що працюють в умовах стресу ($p < 0,05$), відносно відповідних показників чоловіків групи контролю.

Отримані результати показали, що хронічний стрес помітно погіршує якість сперми чоловіків, впливаючи на всі ключові показники, але в першу чергу - на кількість і рухливість сперматозоїдів (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Якісні показники спермограми у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження (за суворим критерієм Крюгера) ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	Робота в умовах стресу n=58
Нормальні за морфологією сперматозоїди, %	91 \pm 3,9	27,2 \pm 2,8*
Аномальні за морфологією сперматозоїди (тератозооспермія), %	8 \pm 0,5	72,4 \pm 4,5*
З патологією голівок, %	2 \pm 0,1	31,0 \pm 4,5*
З патологією акросоми, %	3 \pm 0,3	56,9 \pm 7,3*
З патологією джгутика, %	2 \pm 0,1	62,1 \pm 8,1*

Примітка. (*) – достовірна різниця якісних показників спермограми у чоловіків, що працюють в умовах стресу ($p < 0,05$), відносно відповідних показників чоловіків групи контролю.

Візуальний аналіз спермограм показав велику чисельність сперматозоїдів із різноманітними патологіями: виявлялися мікро- та подвійні деформовані голівки, потовщені або вигнуті шийки, скорочені джутики із зламанною формою та нерівномірною товщиною (рис. 3.18).



Рисунок 3.18 – Сперматозоїди з деформованою голівкою і вкороченими джутиками в еякуляті чоловіка 38 років при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження (стаж 17 років). Забарвлення еозином, х 144

3.2.2 Особливості кореляційних взаємин між кількісними показниками спермограми та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження

При вивченні регресійних зв'язків між кількісними показниками спермограми та тривалістю професійного анамнезу при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження було встановлено зворотну, вірогідну залежність (рис. 3.19-3.21).

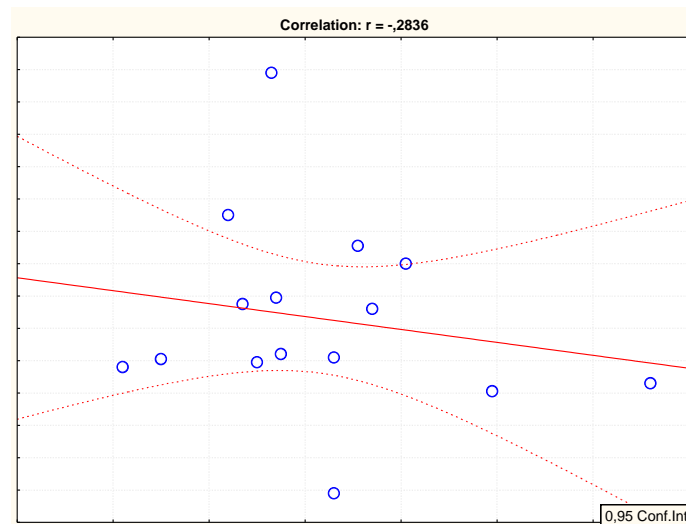


Рисунок 3.19 – Кореляційний зв'язок між загальною кількістю сперматозоїдів та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження

Зокрема, регресія між загальною кількістю сперматозоїдів та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження становила $r = -0,28$ ($p < 0,05$) (див. рис. 3.19).

Регресія між кількістю сперматозоїдів в 1 мл еякуляту та тривалістю професійного анамнезу в умовах стресу встановлена на рівні $r = -0,35$ ($p < 0,05$) (див. рис. 3.20).

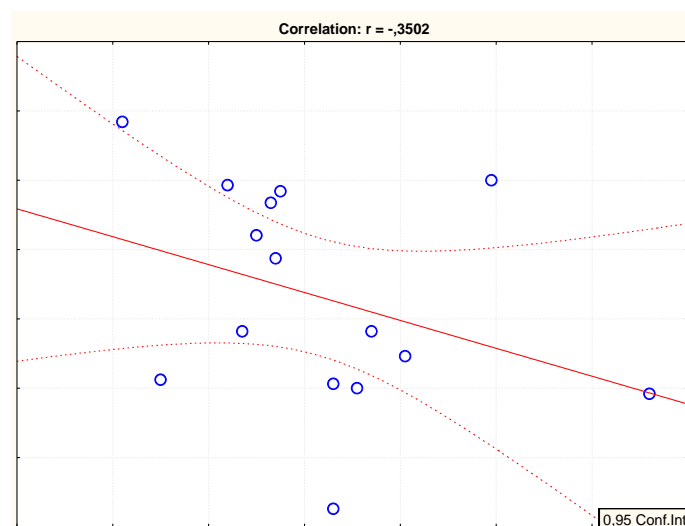


Рисунок 3.20 – Кореляційний зв'язок між кількістю сперматозоїдів в 1 мл еякуляту та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження

Також тривала робота в умовах стресу негативно впливала на рухливість сперматозоїдів, що проявлялось у зворотному вірогідному кореляційному зв'язку середньої сили $r=-0,24$ ($p<0,05$) (див. рис. 3.21).

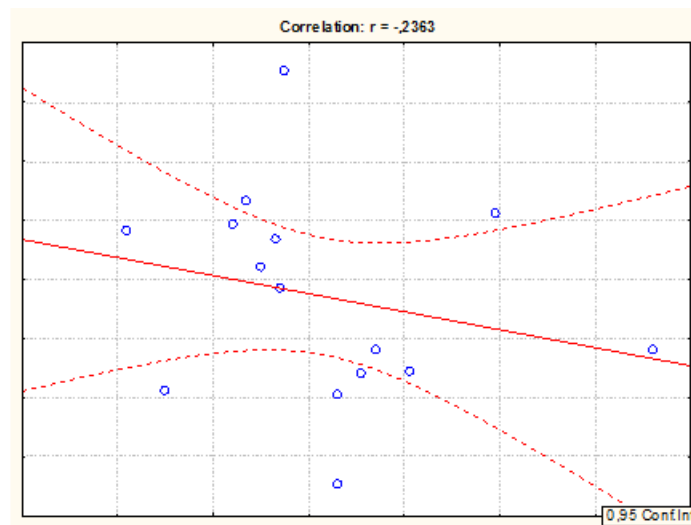


Рисунок 3.21 – Кореляційний зв'язок між кількістю сперматозоїдів з поступальним і непоступальним рухом та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження

3.2.3 Показники гормонального статусу у чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження

Оцінюючи гормональний статус у чоловіків, що працюють в умовах стресу, необхідно відмітити, що тільки два з досліджуваних гормонів знаходилися в межах референтних значень: лютеїнізуючий і фолікулостимулюючий. Натомість, у порівнянні з контролем, було виявлено вірогідне зменшення вмісту загального (на 42 %, $p<0,05$) і вільного (на 45 %, $p<0,05$) тестостерону, а також вірогідне підвищення рівня пролактину (у 2,48 рази, $p<0,05$), кортизолу (на 40 %, $p<0,05$) та інсуліну (на 50 %, $p<0,05$). Також необхідно відмітити недостовірне, але суттєве - на 42 %, $p>0,05$, збільшення рівня естрадіолу, що у поєднанні з підвищеною концентрацією вільного тестостерону сприяло значному зменшенню розрахункового коефіцієнту у 2,54 рази (див. табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Показники гормонального статусу у чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження ($M \pm m$)

Показники	Контроль, n=25	Робота в умовах стресу, n=58
Лютеїнізуючий гормон, мОд/мл	3,4±0,9	3,75±1,2
Фолікулостимулюючий гормон, мОд/мл	4,7±1,8	4,9±1,8
Загальний тестостерон, нмоль/л	24,4±3,8	14,2±3,1*
Вільний тестостерон, нг/мл	12,7±1,6	7,1±2,2*
Естрадіол, нмоль/л	0,182±0,06	0,259±0,09
Пролактин, мОд/мл	235,8±12,9	585,8±38,6*
Кортизол, нмоль/л	212,5±9,8	298,3±15,9*
Інсулін, мкОД/мл	21,5±3,2	32,4±2,5*
Тестостерон/естрадіол	69,8±6,4	27,4±4,2*

Примітка. (*) – достовірна різниця показників у чоловіків, що працюють в умовах стресу, відносно групи контролю ($p < 0,05$).

Саме ці складні гормональні зміни показують, що постійний стрес на робочому місці негативно позначається на фертильності чоловіків, впливаючи на зниження рівня тестостерону і вироблення сперми саме через гальмуючий вплив комплексу гормонів – кортизолу, пролактину, естрадіолу [202], що можна розглядати як сформований вторинний гіпогонадізм.

3.2.4 Аналіз кореляційних зв'язків між вмістом загального і вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження

Аналіз кореляційних зв'язків між вмістом загального і вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження, показав зворотній регресійний

зв'язок середньої сили між тривалістю професійного анамнезу та вмістом чоловічого статевого гормону (рис. 3.22-3.23).

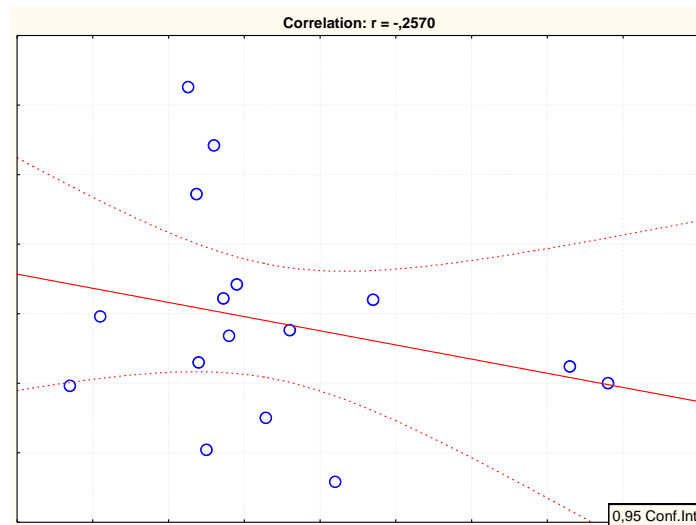


Рисунок 3.22 – Кореляційний зв'язок між вмістом загального тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження

Зокрема, вміст загального тестостерону та тривалість професійного анамнезу в умовах стресу співвідносились на рівні $r = -0,26$ ($p < 0,05$) (див. рис. 3.22). Регресійний зв'язок між вмістом вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу в умовах стресу був також зворотній, вірогідний, середньої сили, представлений як $r = -0,25$ ($p < 0,05$) (див. рис. 3.23).

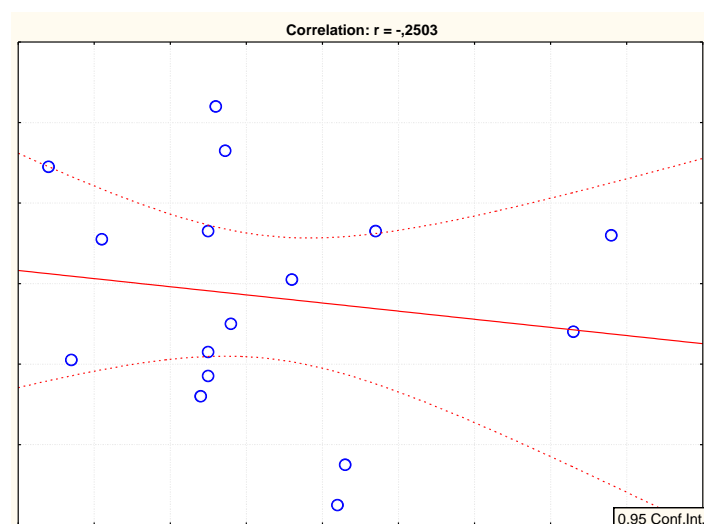


Рисунок 3.23 – Кореляційний зв'язок між вмістом вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження

3.2.5 Характер змін показників УЗД-ехограм яєчка чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження

За оцінкою даних інструментальних методів дослідження швидкостей кровообігу в артерії сім'яного канатика і паренхіми яєчка у чоловіків, що тривало працюють в умовах стресу, при проведенні ультразвукового доплерографічного обстеження було відмічене помірне зниження систолічних швидкостей кровообігу в тканинах яєчка (рис. 3.24).

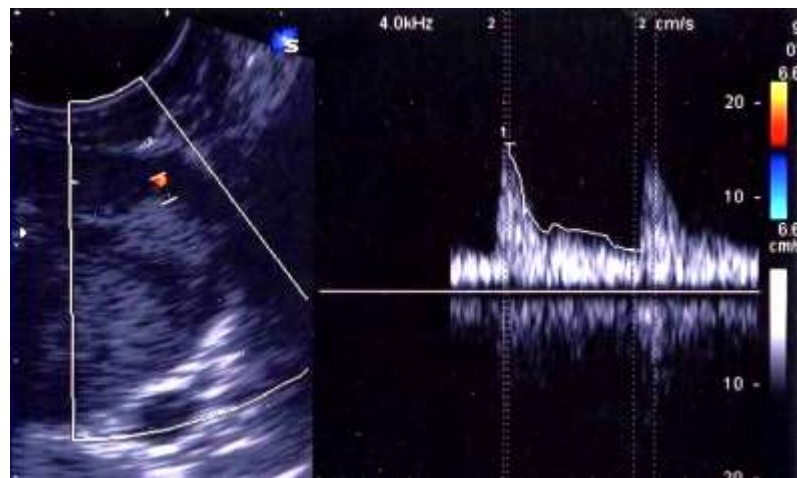


Рисунок 3.24 – Ультразвукова ехограма яєчка чоловіка 33 років при роботі за умов тривалого стресорного навантаження та високого рівня тривожності (більше 50 балів) за шкалою Спілберга

Зокрема виявлене зниження середньої максимальної і середньої мінімальної швидкостей кровообігу в артерії паренхіми яєчка (см/с) було невірогідним, було відмічено лише відповідну тенденцію. Проте в яєчковій артерії на рівні сім'яного канатика встановлено суттєве і вірогідне зниження як середньої максимальної (на 35 %, $p < 0,05$), так і середньої мінімальної швидкостей кровотоку (на 28 %, $p < 0,05$). Окрім того, при тривалій роботі в умовах стресового навантаження виявлено вірогідне збільшення показників індексу резистентності в яєчковій артерії на 8% , $p < 0,05$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Показники кровообігу в паренхімі яєчка і в яєчковій артерії у чоловіків при роботі в умовах стресового навантаження (M±m)

Показники	Контроль n=25	Робота в умовах стресу, n=58
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	19,0±2,7	12,4±1,8*
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	12,5±1,8	10,8±1,05
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	7,5±0,84	5,4±0,56*
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	6,3±0,27	5,2±0,67
Індекс резистентності (ум. од.)	0,61±0,02	0,66±0,01*
Пульсаційний індекс (ум. од.)	2,5±0,15	2,76±0,08

Примітка. (*) – достовірна різниця показників кровотоку у чоловіків, що працюють в умовах стресу, відносно групи контролю ($p < 0,05$).

Проведене обстеження чоловіків, що на виробництві піддаються тривалому стресорному навантаженню показало, що у них порушення сперміологічних показників формувалося через достовірне (нижче референтних значень) зниження рівня вільного та загального тестостерону, зниження більш ніж у 2,5 раза коефіцієнту співвідношення тестостерону та естрадіолу, що свідчить про сформований гіпогонадізм. При цьому рівні лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів достовірно не змінювалися, свідчить про вторинний гіпогонадізм, розвиток якого пов'язаний із значним збільшенням

рівнів стрес-реалізуючих гормонів: пролактину майже у 2,5 раза та кортизолу на 40 %.

3.3 Характеристика морфології сперматозоїдів та ендокринного статусу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

Однією з важливих причин інфертильності, і даний факт підтверджується рядом авторів, є пестициди - субстанції, які застосовуються для боротьби зі шкідниками у сільському господарстві. Низка дослідників вказує, що в інфертильних чоловіків, які працюють у сільському господарстві, мав місце багаторазовий контакт з пестицидами [202, 205].

Більшість пестицидів наділені репродуктивною токсичністю і мають, принаймні, один агент, здатний викликати порушення чоловічої репродуктивної функції. Хлорорганічні сполуки порушують окисно-відновні процеси в тканинах, наслідок цього – киснева недостатність. Окислювальний стрес викликає апоптоз і некроз клітин, впливає на клітини Лейдіга, які відповідають за синтез тестостерону, зв'язування з нейромедіаторами, які відповідають за створення ерекції [176].

Проте особливості показників морфології сперматозоїдів та ендокринного статусу у чоловіків, які працюють у сільському господарстві і контактують з сільськогосподарськими добривами й отрутохімікатами, в нашій країні досліджувались недостатньо. Це і було наступною задачею нашого дослідження.

Для досягнення поставленої мети було обстежено 48 чоловіків, які звернулись у клініку з приводу проблеми безпліддя, професійна діяльність їх була пов'язана з роботою в умовах контакту з отрутохімікатами. Групу контролю склали 25 практично здорових чоловіків. Середній стаж роботи становив $7,21 \pm 2,71$ років, з них частка чоловіків зі стажем роботи до 5 років була 54,2 % (26 чол.), 5-10 років – 45,8 % (22 чол.) (рис. 3.25).

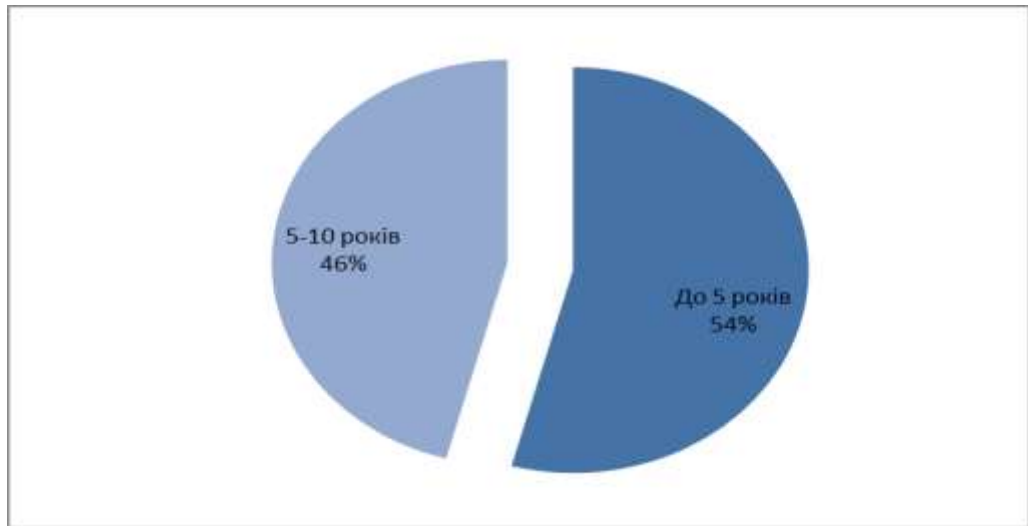


Рисунок 3.25 – Розподіл обстежених хворих, які контактують з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, залежно від тривалості професійного анамнезу

3.3.1 Патогенетичні особливості кількісних і якісних показників спермограми чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

На початку дослідження у сформованій групі пацієнтів була проведена кількісна оцінка основних параметрів еякуляту згідно з прийнятими рекомендаціями та визначена їх діагностична цінність у пацієнтів, що працюють у контакті із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами. Середні кількісні показники спермограми при чоловічому безплідді в умовах контакту із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами показали вірогідне зменшення всіх досліджуваних параметрів: загальної кількості сперматозоїдів на 32,4 % ($p < 0,05$), кількості сперматозоїдів у 1 мл еякуляту у 2,55 рази ($p < 0,05$), кількості сперматозоїдів з поступальним рухом у 2 рази ($p < 0,05$), тоді як їх кількість із поступальним і непоступальним рухом достовірно не змінилася (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Кількісні показники спермограми у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	Контакт з добривами та отрутохімікатами, n=48
Загальна кількість сперматозоїдів, 10^6	42,0±5,8	28,4±3,5*
Кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, 10^6	34,0±5,2	13,3±2,9*
З поступальним рухом, % ⁶	37,9±6,9	18,8±6,2*
З поступальним і непоступальним рухом, %	46,8±9,8	43,5±4,5

Примітка. (*) – достовірна різниця кількісних показників спермограми у чоловіків, що контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами ($p < 0,05$), відносно відповідних показників чоловіків групи контролю.

Визначення частоти виявлення порушень якісних показників спермограми у чоловіків з безпліддям в умовах контакту із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами показала, що порівняно з контролем відбулося значне зменшення кількості нормальних за морфологією сперматозоїдів (суворий критерій Крюгера) у 21,6 рази ($p < 0,05$), збільшення числа аномальних сперматозоїдів (тератозооспермії) в 11,95 рази ($p < 0,05$), сперматозоїдів із патологією голівок в 15,5 рази ($p < 0,05$), патологією акросоми у 18,9 рази ($p < 0,05$), патологією джгутика в 31 раз ($p < 0,05$) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Якісні показники спермограми у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	Контакт з добривами та отрутохімікатами, n=48
Нормальні за морфологією сперматозоїди, %	91 \pm 3,9	3,8 \pm 0,8*
Аномальні сперматозоїди (тератозооспермія), %	8 \pm 0,5	95,6 \pm 10,2*
З патологією голівок, %	2 \pm 0,1	31,0 \pm 6,8*
З патологією акросоми, %	3 \pm 0,3	56,9 \pm 7,9*
З патологією джгутика, %	2 \pm 0,1	62,1 \pm 10,2*

Примітка. (*) – достовірна різниця якісних показників спермограми у чоловіків, що контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами ($p < 0,05$), відносно відповідних показників чоловіків групи контролю.

Необхідно відмітити, що у інфертильних чоловіків цієї групи при візуалізації в спермограмі відмічалися численні порушення морфології сперматозоїдів, що характеризувалися наявністю вакуолей у голівках, зменшенням їх розміру та грушоподібною формою (рис. 3.26).



Рисунок 3.26 – Сперматозоїди з маленькою та вакуолізованою голівкою в еякуляті чоловіка 37 років, який тривало контактує із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами (стаж 9 років). Забарвлення еозином, $\times 144$

3.3.2 Особливості кореляційних взаємин між кількісними показниками спермограми та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

Аналізуючи тривалість професійного анамнезу чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, встановили зв'язок між часом контакту з отрутохімікатами та кількісними показниками спермограми – загальної кількості сперматозоїдів, кількості сперматозоїдів у 1 мл еякуляту, кількості сперматозоїдів з поступальним і непоступальним рухом. Зокрема, було розраховано, що кореляційний зв'язок між загальною кількістю сперматозоїдів та тривалістю професійного анамнезу був зворотнім і становив $r = -0,33$ ($p < 0,05$) (рис. 3.27).

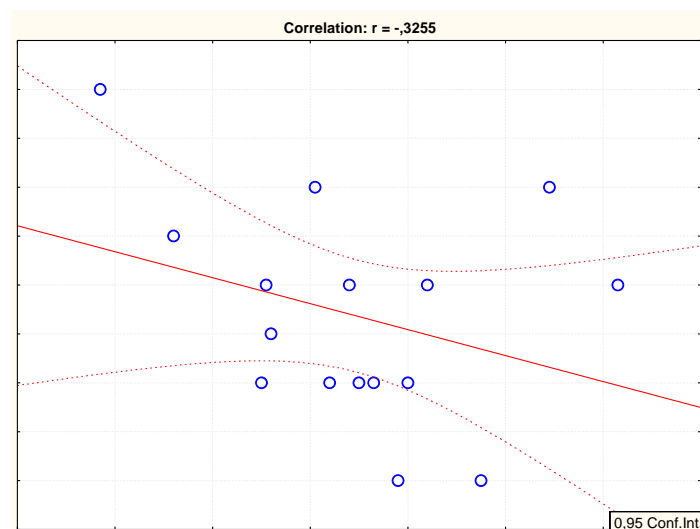


Рисунок 3.27 – Кореляційний зв'язок між загальною кількістю сперматозоїдів та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

Також виявився вірогідний зворотній зв'язок між кількістю сперматозоїдів у 1 мл еякуляту та тривалістю професійного анамнезу в умовах контакту із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами - $r = -0,32$ ($p < 0,05$) (рис. 3.28).

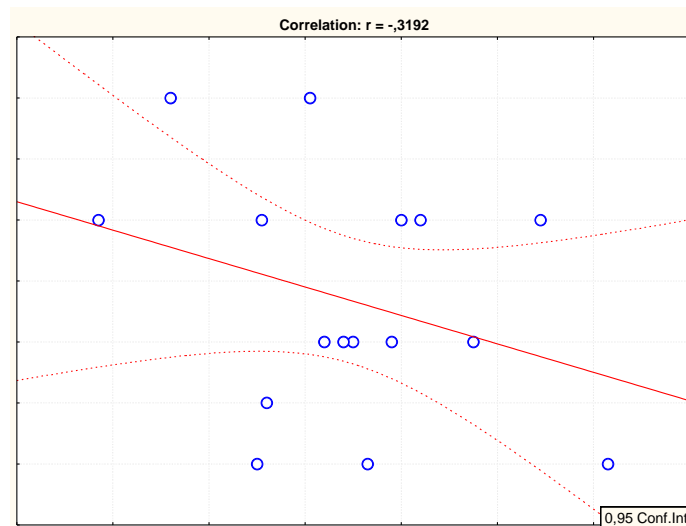


Рисунок 3.28 – Кореляційний зв'язок між кількістю сперматозоїдів в 1 мл еякуляту та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

Подібні дані встановлені при аналізі зв'язку між кількістю сперматозоїдів з поступальним і непоступальним рухом й тривалістю професійного анамнезу – від'ємний зв'язок на рівні $r = -0,29$ ($p < 0,05$) (рис. 3.29).

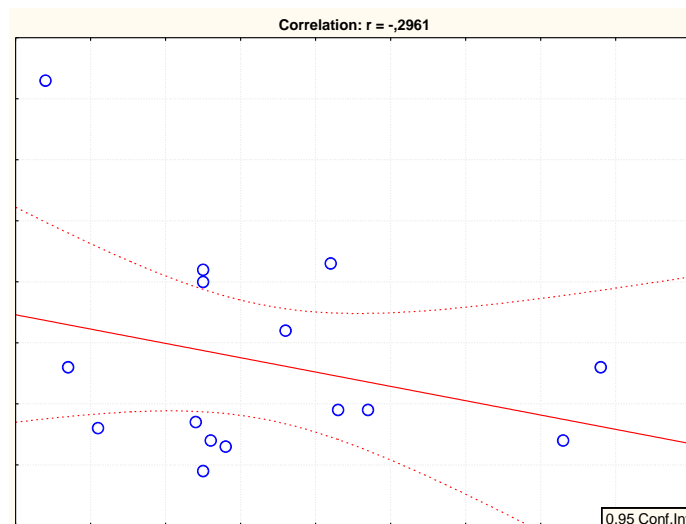


Рисунок 3.29 – Кореляційний зв'язок між кількістю сперматозоїдів з поступальним і непоступальним рухом та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

3.3.3 Показники гормонального статусу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

Проведений порівняльний аналіз рівнів досліджуваних гормонів показав, що вміст естрадіолу, пролактину, кортизолу та інсуліну достовірно не відрізнявся від показників групи контролю, тоді як рівні загального та вільного тестостерону були нижче значень контролю більш ніж у 2 рази. Необхідно відмітити, що, незважаючи на суттєве зниження концентрації вільного тестостерону, його кількість знаходилася у межах референтних значень, тоді як вміст був нижче рекомендованих значень (8,69-54,69 нг/мл) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Показники гормонального статусу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами (M±m)

Показники	Контроль n=25	Контакт з добривами та отрутохімікатами, n=48
Лютеїнізуючий гормон, мОд/мл	3,4±0,9	8,4±1,9*
Фолікулостимулюючий гормон, мОд/мл	4,7±1,8	7,8±1,2*
Загальний тестостерон, нмоль/л	24,4±3,8	12,8±2,2*
Вільний тестостерон, нг/мл	12,7±1,6	6,4±2,1*
Естрадіол, нмоль/л	0,182±0,06	0,215±0,07
Пролактин, мОд/мл	235,8±12,9	265,7±14,7
Кортизол, нмоль/л	212,5±9,8	228,2±8,9
Інсулін, мкОД/мл	21,5±3,2	19,8±4,8
Тестостерон/естрадіол	69,8±6,4	29,5±6,7*

Примітка. (*) – достовірна різниця показників у чоловіків, що контактують з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами ($p < 0,05$), відносно відповідних показників чоловіків групи контролю.

Дуже важливим встановленим фактом було виявлення достовірних більш високих значень лютеїнізуючого (у 2,47 рази) та фолікулостимулюючого (на 65 %) гормонів (див. табл. 3.11). Саме ці результати показують, що через

андрогенний дефіцит відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарної системи, що являє собою основну регуляторну частину гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи і свідчить про формування первинного гіпогонадизму через пригнічення синтезу андрогенів у статевих залозах.

3.3.4 Аналіз кореляційних зв'язків між вмістом загального і вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

Зважаючи, що пацієнти зі зниженим рівнем загального тестостерону в процесі професійної діяльності мали контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, було проаналізовано кореляційний зв'язок між тривалістю професійного анамнезу та вмістом даного гормону (рис. 3.30).

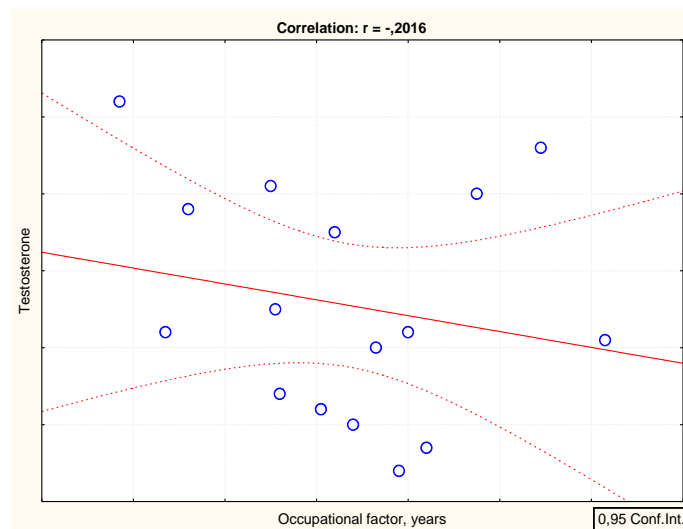


Рисунок 3.30 – Кореляційний зв'язок між вмістом загального тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

Розрахунок показав, що ступінь кореляційного зв'язку між вмістом загального тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, був на рівні $r = -0,20$ ($p < 0,05$) (див. рис. 3.30).

Подібні результати отримані також з аналізу кореляційного зв'язку між тривалістю професійного анамнезу та вмістом вільного тестостерону. При цьому зв'язок верифікований як $r=-0,18$ ($p<0,05$) (рис. 3.31).

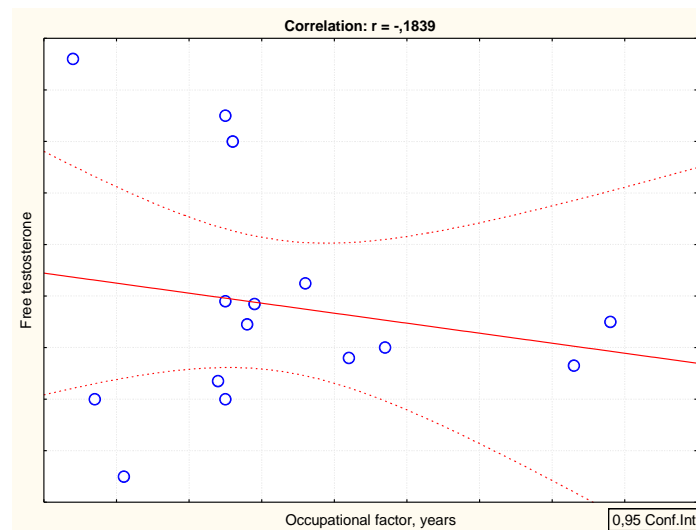


Рисунок 3.31– Кореляційний зв'язок між вмістом вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

3.3.5 Характер змін показників УЗД-ехограм яєчка чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

З оцінки даних ультразвукового доплерографічного обстеження в умовах контакту із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами було відмічено, що максимальні і мінімальні швидкості кровообігу в яєчковій артерії як на рівні сім'яного канатика, так і на рівні паренхіми яєчка достовірно не відрізнялися від значень порівняння, всі показники мали тенденцію до зниження. Саме через це відбулося вірогідне збільшення показників індексу резистентності (на 11,5 %) та пульсаційного індексу (на 24,8 %) в артерії яєчка ($p<0,05$) (табл. 3.12, рис. 3.32).

Таблиця 3.12 – Показники кровотоку в паренхімі яєчка та в яєчковій артерії у чоловіків при роботі в умовах контакту із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	Контакт з добривами та отрутохімікатами, n=48
Середня максимальна швидкість кровотоку в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	19,0±2,7	17,0±1,2
Середня максимальна швидкість кровотоку в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	12,5±1,8	10,4±1,45
Середня мінімальна швидкість кровотоку в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	7,5±0,94	6,3±0,69
Середня мінімальна швидкість кровотоку в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	6,3±0,27	5,4±0,69
Індекс резистентності (ум. од.)	0,61±0,02	0,68±0,02*
Пульсаційний індекс (ум. од.)	2,5±0,15	3,12±0,09*

Примітка. (*) – достовірна різниця показників кровотоку у чоловіків, що працюють в умовах контакту з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, відносно групи контролю ($p < 0,05$).

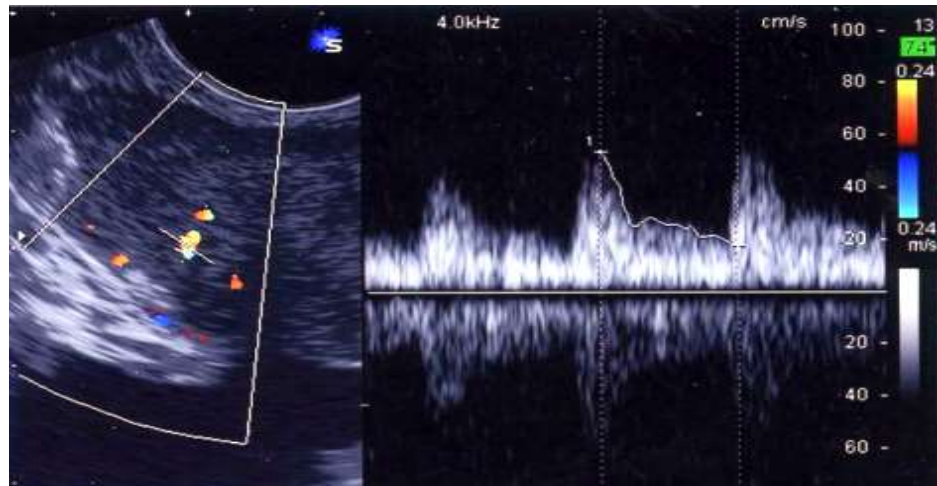


Рисунок 3.32 – УЗ-ехограма яєчка чоловіка 38 років, який тривало контактує із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

Проведене обстеження показало, що тривалий контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами призводив до зміни в спермограмах, що характеризувалися зниженням кількості сперматозоїдів, порушенням їх рухливості та морфологія. Сперміологічні зміни розвивалися на тлі порушення ендокринного статусу зі зниженням рівня загального (у 2 рази) і вільного тестостерону (у 2 рази), що свідчить про сформований гіпогонадизм. За патогенезом він первинний, про що свідчили збільшення рівнів лютеїнізуючого гормону у 2,47 рази, фолікулостимулюючого на 60 % та зменшення коефіцієнта співвідношення загальний тестостерон/естрадіол у 2,35 рази.

Заключна частина

В результаті проведеного комплексного обстеження інфертильних чоловіків, що тривалий час отримують негативні впливи зовнішнього середовища на підприємствах, які і стають важливим підґрунтям чоловічого безпліддя, сформовано комплекс, що включав дослідження спермограми, визначено актуальну гормональну панель, включено обов'язкове УЗД яєчка з доплерографічною оцінкою ступеня васкуляризації яєчка.

Проведене дослідження показало, що зміни в спермограмах у чоловіків всіх груп спостереження були однотипні та характеризувалися типовою

картиною: спостерігалось зниження кількості сперматозоїдів, порушувалась їх рухливість та морфологія. Слід відмітити, що ступінь їх вираженості залежав від чинника, який тривало впливав на організм пацієнта під час професійної праці.

З оцінки особливостей кореляційних взаємин між кількісними показниками спермограми та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах високих і низьких температур встановлено наявність вірогідного від'ємного зв'язку ($r=-0,67$, $p<0,05$) між загальною кількістю сперматозоїдів в еякуляті і тривалістю професійного анамнезу в умовах високих температур, тоді як у пацієнтів, що працюють в умовах низьких температур зв'язок виявився від'ємним, проте невірогідним ($r=-0,16$, $p>0,05$). Вразливим параметром при збільшенні стажу в умовах високих температур був показник рухливості сперматозоїдів, що відображалось у від'ємному регресійному зв'язку між кількістю сперматозоїдів з поступальним і непоступальним рухом та тривалістю професійного анамнезу $r=-0,67$ ($p<0,05$). Значно меншої сили від'ємний кореляційний зв'язок простежувався між загальною кількістю сперматозоїдів та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах низьких температур - $r=-0,27$ ($p<0,05$). Практично такий же показник регресійної взаємодії встановлений між кількістю сперматозоїдів в 1 мл еякуляту та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків при роботі в умовах низьких температур - $r=-0,26$ ($p<0,05$). Між кількістю рухливих сперматозоїдів в еякуляті та тривалістю професійного анамнезу у хворих, що працюють в умовах низьких температур, виявлено зворотній кореляційний зв'язок ($r=-0,36$, $p<0,05$).

Проведений порівняльний аналіз показників гормонального статусу у чоловіків, що працюють в умовах впливу несприятливих чинників, показав значні етіозалежні відмінності.

Так, в групі чоловіків, що працюють в умовах низьких температур, достовірних відмінностей рівнів досліджуваних гормонів не виявлено, але через тенденції до зниження вільного тестостерону і підвищення естрадіолу було

встановлено достовірне зниження розрахункового коефіцієнту майже на чверть ($p < 0,05$). З оцінки кореляційних зв'язків між вмістом загального і вільного тестостерону і тривалістю професійного анамнезу було встановлено від'ємний регресійний зв'язок середньої сили - $r = -0,25$ ($p < 0,05$), а із вмістом вільного тестостерону $r = -0,29$ ($p < 0,05$).

Тривалий вплив високих температур сприяв достовірним змінам у концентраціях досліджуваних гормонів, при цьому достовірне зниження на 40 % рівня вільного тестостерону (але він не виходив за межі референтних значень) розвивалося на тлі майже у 2 рази збільшеного рівня лютеїнізуючого гормону, який теж знаходився на верхній межі норми. Достовірне зниження концентрації вільного тестостерону і тенденція до підвищення естрадіолу призвели до достовірного зниження коефіцієнту їх співвідношення на 40 % ($p < 0,05$). З оцінки кореляційних зв'язків між вмістом загального і вільного тестостерону і тривалістю професійного анамнезу було встановлено від'ємний регресійний зв'язок $r = -0,43$ ($p < 0,05$). Подібну закономірність встановлено щодо величини регресії між вмістом вільного тестостерону і тривалістю професійного анамнезу в умовах високих температур з коефіцієнтом $r = -0,49$ ($p < 0,05$).

Тривале стресорне навантаження під час професійної діяльності призвело до достовірного (нижче референтних значень) зниження рівня вільного тестостерону на 45 % та загального на 42 %, що свідчить про сформований гіпогонадизм. При цьому коефіцієнт співвідношення тестостерону та естрадіолу показав достовірне зниження більш ніж у 2,5 рази. Враховуючи той факт, що рівні лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів достовірно не змінювалися, можна стверджувати, що у чоловіків цієї групи сформувався вторинний гіпогонадизм. Необхідно також відмітити збільшення рівнів стрес-реалізуючих гормонів: пролактину майже у 2,5 рази, кортизолу на 40 %. Рівень інсуліну був вище значень групи порівняння на 50 %.

З аналізу кореляційних зв'язків між вмістом загального і вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, що працюють в

умовах тривалого стресорного навантаження, встановлено зворотній регресійний зв'язок середньої сили - $r=-0,26$ ($p<0,05$), між вмістом вільного тестостерону та тривалістю професійного анамнезу $r=-0,25$ ($p<0,05$).

Тривалий контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами призводив до порушення ендокринного статусу зі зниженням рівня загального (у 2 рази) і вільного тестостерону (у 2 рази), що свідчить про сформований гіпогонадізм. Зниження рівня статевих гормонів відбувалося на тлі збільшення рівня лютеїнізуючого гормону у 2,47 рази, фолікулостимулюючого на 60 % та зменшення коефіцієнта співвідношення загальний тестостерон/естрадіол у 2,35 рази. Саме цей факт дає змогу говорити про формування первинного гіпогонадізму у пацієнтів цієї групи.

Ступінь кореляційного зв'язку між вмістом загального тестостерону та тривалістю професійного анамнезу у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, був на рівні $r=-0,20$ ($p<0,05$). Подібні результати отримані також з аналізу кореляційного зв'язку між тривалістю професійного анамнезу та вмістом вільного тестостерону. При цьому зв'язок верифікований як $r=-0,18$ ($p<0,05$).

Наступним завданням дослідження було вивчити особливості показників кровообігу в основних судинах яєчка в інфертильних чоловіків, що працюють в умовах впливу несприятливих зовнішніх чинників. При цьому у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, спостерігалось помірне зменшення майже всіх швидкостей кровообігу в паренхімі яєчка: середньої максимальної і мінімальної швидкостей кровообігу в яєчковій артерії – на 33,6 % і 17,5 % ($p<0,05$), середньої мінімальної швидкості кровообігу артерії сім'яного канатика – на 17,5 % ($p<0,05$), підвищення пульсаційного індексу на 24 %, показника, що характеризує резистентність та опір яєчкової артерії.

Зазначено, що в умовах високих температур вірогідні зміни були відмічені тільки у показнику середньої мінімальної швидкості кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика на 20 % та пульсаційного індексу, який був вищим значень контролю на 20 % ($p<0,05$).

З оцінки даних інструментальних методів дослідження в умовах стресу, при проведенні ультразвукового доплерографічного обстеження, було відмічене в яєчковій артерії на рівні сім'яного канатика суттєве і вірогідне зниження як середньої максимальної (на 35 %), так і середньої мінімальної (на 28 %) швидкостей кровообігу (см/с) $p < 0,05$. Виявлено, що при тривалій роботі в умовах стресового навантаження має місце вірогідне збільшення пульсаційного індексу (ум. од.) в яєчковій артерії на 8 %, $p < 0,05$.

З оцінки даних ультразвукового доплерографічного обстеження чоловіків, які працюють в умовах контакту із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, достовірних змін швидкостей кровообігу не виявлено, але відмічене вірогідне збільшення показників індексу резистентності (на 11,5 %) та пульсаційного індексу (на 24,8 %) в артерії яєчка.

Матеріали розділу відображені в 2 статтях та 2 наукових тезах [15, 17, 20, 22].

РОЗДІЛ 4

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЗАЛЕЖНИХ ПОРУШЕНЬ ЧОЛОВІЧОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я

Чоловіче безпліддя у 50,0 % випадків є причиною інфертильності в шлюбі і на даний момент є великою медичною і соціальною проблемою з точки зору терапії і профілактики [188]. Встановлено, що значне збільшення випадків чоловічої інфертильності є наслідком погіршення якості сперми. На жаль, у даний час можливості терапії чоловічого безпліддя, обумовленого патологічними змінами спермограми на фоні наявних порушень гормонального статусу, або при нормальному ендокринологічному профілі обмежені і залишаються актуальною проблемою сучасної андрології [188].

Тому метою даного етапу дослідження було вивчити можливості диференційованої корекції порушень сперматогенезу, запропонувати заходи щодо зниження впливу зовнішніх несприятливих чинників на організм та розглянути внесок шкідливих чинників, які впливають на вірогідність зачаття дитини і повинні враховуватись при розробці заходів профілактики професійнозалежних порушень чоловічого репродуктивного здоров'я.

Зважаючи на різноманітність шкідливих професійних чинників, рекомендації відносно лікування не можуть бути уніфікованими, а повинні ґрунтуватись на результатах первинного етіопатогенетичного обстеження, що було представлено в попередньому розділі 3.

Саме тому підхід до патогенетичного лікування чоловічої інфертильності базувався на декільках принципах: проведення лабораторно-інструментального комплексу обстеження; обов'язковому проведенні *базисної терапії*, яка передбачала призначення протизапальної і, за потреби, антибактеріальної

терапії, фізіотерапевтичне лікування, масаж простати та інсталяції уретри. Пацієнтам, у яких були виявлені гормональні порушення, при зниженому рівні тестостерону призначалася замісна терапія местеролоном, при гіперпролактинемії – тривалий прийом інгібітора секреції пролактину каберголіну. Враховуючи той важливий факт, що у всіх чоловіків мали місце ті або інші зміни кількісних і якісних показників спермограми, обов'язковим було проведення антиоксидантно-метаболітної терапії. Виявлені у чоловіків при УЗД-дослідженні яєчка судинні порушення потребували призначення венотоніків і протинабрякової терапії.

4.1 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування інфертильності у чоловіків при роботі в умовах низьких і високих температур

Враховуючи той важливий факт, що в групі інфертильних чоловіків, які тривало працюють в умовах високих і низьких температур, виявлені порушення у показниках спермограми та кровообігу в судинах яєчка не супроводжувалися суттєвими змінами у гормональному статусі, лікувальний комплекс включав окрім базисної терапії призначення антиоксидантно-метаболітотропних і судинних препаратів.

Підхід до вибору препаратів базувався на результатах багатьох дослідників. Вони відмічали, що патогенез інфертильних порушень у чоловіків, які працюють в умовах шкідливих виробничих факторів (фізичних, хімічних, стресових), пов'язаний із гіперпродукцією активних форм кисню (АФК) [57] та недостатністю синтезу АТФ. Провідна роль окислювального стресу та енергодефіциту в генезі розладів сперматогенезу зумовлює необхідність відновлення балансу між прооксидантною та антиоксидантною системами, з вибірковим впливом на ліпідний, білковий, нуклеотидний домени субклітинних структур і макромолекул [88].

Відомо, що протективним ефектом наділені ряд вітамінів, мікроелементів, амінокислот, ферментів, коферментів, жирних кислот, а також деякі рослинні препарати комбінованого складу [88]. Список апробованих антиоксидантів включає декілька десятків найменувань. Незважаючи на те, що багато авторів доповідають про виражені захисні властивості антиоксидантних сполук, клінічна доцільність їх використання викликає сумніви з точки зору доказовості, що, в даному випадку, базується на збільшенні частоти настання вагітності та народженні живої дитини.

Зокрема, L-карнітин відноситься до числа найбільш ефективних, за літературними даними, засобів для нормалізації окисного статусу еякуляту та відновлення енергоутворення [124]. Проте концепція відновного стресу сперматозоїдів практично не висвітлена, є лише поодинокі згадки про гіпотетичну можливість його виникнення [207].

Тому до лікувального комплексу було включено препарат із антиоксидантною і метаболітотропною активністю (препарат «Профертил», Ленус-Фарма, Австрія, із вмістом L-карнітину, а також додатково глутатіону, коензиму Q10, вітаміну E, фолієвої кислоти, цинку, селену) та рекомендована тривала судинна й протинабрякова терапія комплексом вітамінів групи B, препарату, що містить троксерутин, або діосмін, та ферментні препарати серратіопептидази.

Після тримісячної терапії чоловікам було проведено повторне обстеження, яке включало кількісну і якісну оцінку параметрів еякуляту, аналіз гормонального статусу, доплерографію судин яєчка.

4.1.1 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування інфертильності у чоловіків при роботі в умовах низьких температур

З оцінки змін кількісних показників спермограми у чоловіків, які працюють в умовах низьких і високих температур, на фоні призначеної

антиоксидантно-метаболітної і судинної терапій, були отримані дані, що наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Кількісні показники спермограми у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, на фоні призначених антиоксидантно-метаболітної і судинної терапій (M±m)

Показники	Контроль, n=25	До лікування, n=43	Після 3-місячного лікування n=43
Загальна кількість сперматозоїдів, 10^6	42,0±5,8	33,0±4,9	36,3±4,87
Кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, 10^6	34,0±5,2	25,0±3,6*	27,0±4,79
З поступальним рухом, %	37,9±6,9	21,5±5,2*	34,7±3,82**
З поступальним і непоступальним рухом, %	46,8±9,8	30,7±4,3*	43,8±4,8**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця кількісних показників спермограми відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця кількісних показників спермограми у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування ($p < 0,05$).

Тривале лікування впродовж 3-х місяців, яке отримували інфертильні чоловіки, що постійно працюють в умовах низьких температур, привело до значного покращення кількісних характеристик спермограми порівняно з результатами до лікування. Було визначено достовірне збільшення відсотку сперматозоїдів з поступальним рухом на 61 %, а з поступальним і непоступальним рухом – на 42,7 %. Важливо відмітити, що порівняння результатів спермограм на фоні призначених антиоксидантно-метаболітної і судинної терапій показало відсутність достовірних змін кількісних показників із групою контрольних чоловіків (див. табл. 4.1).

Аналіз якісних характеристик сперматозоїдів у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, після проведеного лікування визначив достовірні

і значні покращення їх якості. Але необхідно зазначити, що повного відновлення у показниках, порівняно зі значеннями контрольної групи, не відбулося, тоді як порівняння зі значеннями до проведеного лікування показало збільшення відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів у 2 рази, зменшення аномальних за морфологією сперматозоїдів на 60 %, з патологією голівок у 2,33 рази, акросоми і джгутика на 48 % і 47 % (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Якісні показники спермограми у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, на фоні призначених антиоксидантно-метаболітної і судинної терапій (за строгим критерієм Крюгера) ($M \pm m$)

Показник	Контроль n=25	До лікування, n=43	Після 3-місячного лікування, n=43
Нормальні за морфологією сперматозоїди, %	91±3,9	21±2,6*	52±4,8*,**
Аномальні за морфологією сперматозоїди (тератозооспермії), %	8±0,5	79±4,3*	47±3,4*,**
З патологією голівок, %	2±0,1	35±6,2*	15±3,7*,**
З патологією акросоми, %	3±0,3	19±3,4	10±2,8*,**
З патологією джгутика, %	2±0,1	47±5,2	25±4,3*,**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця якісних показників спермограми відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця якісних показників спермограми у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування ($p < 0,05$).

Враховуючи отримані результати впливу комплексу антиоксидантно-метаболітної і судинної терапій на показники спермограми в інфертильних чоловіків, що тривало працюють в умовах низьких температур, можна відмітити відновлювальний ефект щодо кількісних значень порівняно з показниками контрольної групи, та позитивну динаміку змін якісних характеристик сперматозоїдів (див. табл. 4.1 та 4.2).

Проведений контрольний аналіз рівня гормонів в групі чоловіків, що тривало працюють в умовах низьких температур, як і на попередньому, долікувальному етапі, на показав жодних вірогідних змін. Однак необхідно відмітити, що через недостовірне збільшення концентрації вільного тестостерону та зниження естрадіолу відбулося збільшення розрахункового коефіцієнта (тестостерон/естрадіол) у порівнянні зі значеннями долікувального періоду на 42,8 %, а порівняно з контрольною групою він став більше на 6 % ($p > 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Показники гормонального профілю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, на фоні призначених антиоксидантно-метаболітної і судинної терапій ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	До лікування, n=43	Після 3-місячного лікування, n=43
Лютеїнізуючий гормон, мОд/мл	3,4±0,9	3,9±1,7	3,58±1,08
Фолікулостимулюючий гормон, мОд/мл	4,7±1,8	4,9±1,1	5,1±1,3
Загальний тестостерон, нмоль/л	24,4±3,8	22,2±2,1	23,8±4,32
Вільний тестостерон, нг/мл	12,7±1,6	11,5±3,2	12,9±2,11
Естрадіол, нмоль/л	0,182±0,06	0,218±0,09	0,175±0,08
Пролактин, мОд/лл	235,8±12,9	242,4±13,4	227,8±12,9
Кортизол, нмоль/л	212,5±9,8	224,5±11,5	237,4±22,7
Інсулін, мкОД/мл	21,5±3,2	20,8±2,6	18,4±3,9
Тестостерон/естрадіол	69,8±6,4	52,7±5,6*	73,7±7,4**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця рівня гормонів у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування відносно контролю ($p < 0,05$).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця рівня гормонів у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування ($p < 0,05$).

Проведене на попередньому етапі доплерографічне обстеження середніх швидкостей кровообігу у яєчковій артерії показало значне зниження майже усіх швидкісних характеристик, а тривале і систематичне лікування комплексом препаратів із антиоксидантно-метаболітними, вено- та лімфотонічними властивостями привело до майже повного відновлення адекватного кровопостачання (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Показники кровообігу в паренхімі яєчка і в яєчковій артерії у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, на фоні призначених антиоксидантно-метаболітної і судинної терапій ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	До лікування n=43	Після 3- місячного лікування n=43
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	19,0±2,7	12,6±1,2*	16,4±2,8
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	12,5±1,8	8,3±0,95*	11,9±1,2**
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	7,5±0,84	6,4±0,9	6,9±1,1
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	6,3±0,27	5,2±0,34*	5,9±0,71
Індекс резистентності (уОд)	0,61±0,02	0,69±0,02	0,62±0,03
Пульсаційний індекс (уОд)	2,5±0,15	3,1±0,2*	2,65±0,12

Примітка 1. (*) – достовірна різниця показників кровообігу у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування відносно контролю ($p < 0,05$).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця рівня гормонів у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування ($p < 0,05$).

З таблиці 4.4 можна визначити достовірне відновлення, у порівнянні з долікувальним періодом, середньої максимальної швидкості кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка на 43,3 %, яка достовірно не відрізнялася від значень групи контролю. Необхідно також відмітити тенденцію до відновлення майже всіх знижених показників, при порівнянні значень яких достовірних відмінностей від результатів контролю не встановлено.

В цілому, можна констатувати, що тривале застосування комплексу антиоксидантно-метаболітної і судинної терапій в інфертильних чоловіків, які тривало працюють в умовах низьких температур, сприяло майже повному відновленню кількісних показників спермограми, суттєво покращувало якісні характеристики сперматозоїдів, що розвивалося на тлі відновлення кровообігу у судинах яєчку.

4.1.2 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування інфертильності у чоловіків при роботі в умовах високих температур

Раніше проведене обстеження інфертильних чоловіків, які тривало працюють в умовах високих температур, показало вплив несприятливого фактора виробництва на погіршення якості сперми через наявність кількісних і якісних змін у спермограмі, зниження на 40 % рівня вільного тестостерону, а через це – збільшення концентрації лютеїнізуючого гормону, при цьому встановлені незначні, але достовірні зміни кровообігу в яєчковій артерії.

Саме цей комплекс змін ставав важливим етіопатогенетичним фактором формування чоловічого безпліддя. Для корекції і відновлення порушеного сперматогенезу пацієнтам було запропоновано курс 3-місячного систематичного лікування, який окрім обов'язкової базисної терапії складався з *антиоксидантно-метаболітної терапії*, що передбачала призначення препаратів із вмістом L-карнітину, глутатіону, коензиму Q10, вітаміну E, фолієвої кислоти, цинку, селену; та *судинно-протинабрякової терапії*, в якій

було запропоновано комплекс вітамінів групи В, препарати, що містять троксерутин, або діосмін, та ферментні препарати серратіопептидази.

Результатом комплексного лікування чоловіків, які працюють в умовах високих температур, стало значне покращення кількісних показників спермограми, що наведені у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Кількісні показники спермограми у чоловіків, які працюють в умовах високих температур, на фоні призначених антиоксидантно-метаболітної і судинно-протинабрякової терапій (M±m)

Показники	Контроль n=25	До лікування n=38	Після 3- місячного лікування, n=38
Загальна кількість сперматозоїдів, 10 ⁶	42,0±5,8	24,0±3,3*	36,0±4,12**
Кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, 10 ⁶	34,0±5,2	18,0±2,2*	26,0±2,8**
З поступальним рухом, %	37,9±6,9	11,4±2,1*	34,5±4,51**
З поступальним і непоступальним рухом, %	46,8±9,8	23,0±3,6*	39,0±3,7**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця кількісних показників спермограми відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування (p<0,05).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця кількісних показників спермограми у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування (p<0,05).

Було встановлено, що через три місяці проведення комплексної лікувальної терапії в інфертильних чоловіків, які тривало працюють в умовах високих температур, відбулося достовірне, майже до показників контрольної групи, збільшення загальної кількості сперматозоїдів на 50,4 % та їх чисельності у 1 мл еякуляту на 44 %, сталося відновлення рухової активності клітин, що характеризувалося підвищенням відсотку сперматозоїдів із поступальною активністю у 3 рази, а із поступальним і непоступальним рухами – на 70,4 % (див. табл. 4.5).

Аналіз якісних показників спермограми у чоловіків, які працюють в умовах високих температур, показав, що на фоні призначених антиоксидантно-метаболічної і судинно-протинабрякової терапій відбулося збільшення відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів майже в 11 разів із відповідним зниженням чисельності аномальних за морфологією клітин на третину. Серед них сперматозоїдів з патологією голівок, акросоми та джгутика стало менше на 30 %, 48 % та 43,6 % відповідно. Слід відмітити, що, незважаючи на значні позитивні зміни, повного відновлення якісних характеристик сперматозоїдів до показників контрольної групи не відбулося (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Якісні показники спермограми у чоловіків, які працюють в умовах високих температур, на фоні призначених антиоксидантно-метаболічної і судинно-протинабрякової терапій (за строгим критерієм Крюгера) ($M \pm m$)

Показник	Контроль n=25	До лікування, n=38	Після 3-місячного лікування, n=38
Нормальні за морфологією сперматозоїди, %	91±3,9	3±0,5*	32,7±4,6*,**
Аномальні за морфологією сперматозоїди (тератозооспермії), %	8±0,5	97±6,3*	67,3±6,4*,**
З патологією голівок, %	2±0,1	46±5,4*	24±5,1*,**
З патологією акросоми, %	3±0,3	39±4,2*	22±2,3*,**
З патологією джгутика, %	2±0,1	24±4,3*	21±2,2*

Примітка 1. (*) – достовірна різниця якісних показників спермограми відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. (**) – достовірна різниця якісних показників спермограми у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування ($p < 0,05$).

На долікувальному етапі визначення характеру змін гормонального профілю у чоловіків, які тривало працюють в умовах високих температур,

показало достовірне, майже на 40 %, зниження рівня вільного тестостерону, із чим, імовірно, і було пов'язане підвищення концентрації лютеїнізуючого гормону у 2 рази. Необхідно відмітити, що, незважаючи на значні зсуви аналізованих показників, їх значення знаходилися у межах референції (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Показники гормонального профілю у чоловіків, які працюють в умовах високих температур, на фоні призначених антиоксидантно-метаболітної і судинно-протинабрякової терапій (M±m)

Показники	Контроль n=25	До лікування, n=38	Після 3-місячного лікування, n=38
Лютеїнізуючий гормон, мОд/мл	3,4±0,9	7,1±1,3*	3,82±0,9**
Фолікулостимулюючий гормон, мОд/мл	4,7±1,8	5,2±1,9	5,4±2,1
Загальний тестостерон, нмоль/л	24,4±3,8	20,7±3,2	23,5±5,34
Вільний тестостерон, нг/мл	12,7±1,6	8,8±1,1*	13,3±1,9**
Естрадіол, нмоль/л	0,182±0,06	0,243±0,07	0,212±0,08
Пролактин, мОд/лл	235,8±12,9	212,8±11,8	242,1±14,5
Кортизол, нмоль/л	212,5±9,8	236,3±10,8	244,7±12,5
Інсулін, мкОД/мл	21,5±3,2	22,7±1,9	24,5±2,2
Тестостерон/естрадіол	69,8±6,4	48,6±5,2*	62,7±4,4**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця концентрацій гормонів відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування (p<0,05).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця концентрацій гормонів у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування (p<0,05).

Тривале лікування за призначеною схемою сприяло відновленню балансу досліджуваних гормонів до показників контрольної групи та збільшенню розрахункового тестостерон/естрадіолового коефіцієнта (див. табл. 4.7).

Враховуючи той факт, що в групі чоловіків, які тривало працюють в умовах низьких температур, суттєвих порушень у кровопостачанні і швидкісних характеристиках в яєчковій артерії при доплерографічному обстеженні не виявлено, окрім зменшення середньої мінімальної швидкості кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка, проведення тривалим курсом судинно-протинабрякової терапії нівелювало і відновило? попередньо існуючі недоліки (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Показники кровообігу в паренхімі яєчка і в яєчковій артерії у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, на фоні призначених антиоксидантно-метаболічної, судинно-протинабрякової терапій (M±m)

Показники	Контроль n=25	До лікування n=38	Після 3- місячного лікування, n=38
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	19,0±2,7	18,0±1,8	20,7±2,4
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	12,5±1,8	10,2±1,2	11,7±2,0
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	7,5±0,84	7,3±1,0	7,9±1,1
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	6,3±0,27	5,1±0,42*	6,4±0,34**
Індекс резистентності (уОд)	0,61±0,02	0,67±0,03	0,65±0,02
Пульсаційний індекс (уОд)	2,5±0,15	2,95±0,15*	2,61±0,17

Примітка 1. (*) – достовірна різниця показників кровообігу у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування відносно контролю (p<0,05).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця рівня гормонів у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування (p<0,05).

Таким чином, лікувальний комплекс, застосований в інфертильних чоловіків, які тривало працюють в умовах високих температур і на момент звернення у лікарню мали комплекс порушень, а саме: астено- і тератозооспермії, гіпоандрогенемію та підвищений рівень лютеїнізуючого гормону, сприяв повному відновленню кількісних показників спермограми, їх рухової активності та зниженню аномальних форм сперматозоїдів у 2,84 раза; відновлення ефективності сперматогенезу відбувалося на тлі достовірного збільшення рівня вільного тестостерону і зниження лютеїнізуючого до значень контрольної групи.

4.2 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування інфертильності у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження

Раніше вже було відмічено, що ефективний сперматогенез може відбуватися тільки за умов скоординованої дії гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі. На жаль, зустрічається багато інформації і результатів спостереження, в яких стверджується, що чинником андрогенного дефіциту можуть виступати саме дисрегуляторні нейро-ендокринні впливи [3]. З іншого боку, несприятливий вплив екологічних факторів може зумовлювати розвиток ендокринних порушень та знов таки дисфункцію регуляторної системи. Зокрема, гіперпролактинемія є одним із супутніх станів при чоловічій інфертильності. Гіперпролактинемія гетерогенна не лише за походженням, але й у своїх проявах [46, 182].

Сьогодні вже доведено, що основна роль пролактину як у чоловіків, так і в жінок полягає в модуляції функції репродуктивної системи. Тому репродуктивні порушення складають основу клінічних проявів синдрому гіперпролактинемії. З іншого боку, частим клініко-біохімічним синдромом, який може несприятливо впливати на функції багатьох органів і систем організму, а також знижувати якість життя, є дефіцит тестостерону. До

зниження вироблення ендogenous тестостерону призводить низка несприятливих чинників, в тому числі, незадовільний стан довкілля. Порухення синтезу ендogenous тестостерону запусає «замкнуте коло» з цілим каскадом біохімічних реакцій [57].

Проведене попереднє обстеження групи інфертильних чоловіків, які працюють в умовах стресорного навантаження, показало, що окрім очікуваних змін у показниках спермограми (були виявлені оліго- та астеноспермії) виявилися етіозалежні порушення гормонального балансу. Так, на фоні низьких значень загального і вільного тестостерону не відбулося збільшення стимулюючих гормонів гіпофізу: лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого, значення яких знаходилися у межах норми, тоді як рівні гормонів стресу пролактину і кортизолу були збільшені у 2,48 раза та на 40 % відповідно. Саме ці встановлені гормональні порушення, на нашу думку, сприяли формуванню у пацієнтів вторинного гіпогонадизму та ставали головною патогенетичною ланкою чоловічого безпліддя.

Виявлені гормональні порушення потребували відповідної корекції. Через це пацієнтам цієї групи було запропоновано додати до терапій антиоксидантно-метаболітної і судинно-протинабрякової гормональний комплекс, який включав тривале призначення замісної терапії (местеролон при зниженому рівні тестостерону), та через гіперпролактинемію обов'язкове включення інгібітора секреції пролактину (каберголіну).

За оцінкою змін кількісних показників спермограми у чоловіків, які працюють в умовах тривалого стресорного навантаження, на фоні призначеного комплексного лікування гормональної, антиоксидантно-метаболітної, судинно-протинабрякової терапій, були отримані дані, що наведені в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9 – Кількісні показники спермограми у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболітної, судинно-протинабрякової терапій (M±m)

Показники	Контроль n=25	До лікування n=58	Після 3- місячного лікування, n=58
Загальна кількість сперматозоїдів, 10 ⁶	42,0±5,8	19,4±2,2*	41,0±4,98**
Кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, 10 ⁶	34,0±5,2	13,5±3,4*	33,5±5,56**
З поступальним рухом, %	37,9±6,9	21,2±4,5*	35,8±5,67**
З поступальним і непоступальним рухом, %	46,8±9,8	38,7±8,56	42,6±8,76

Примітка 1. (*) – достовірна різниця кількісних показників спермограми відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування (p<0,05).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця кількісних показників спермограми у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування (p<0,05).

Результатом лікування стало повне відновлення кількісних показників спермограми до значень контролю (див. табл. 4.9). При цьому якісні характеристики сперматозоїдів також показали суттєве покращення. Так, відсоток нормальних за морфологією клітин збільшився на 65 %, а аномальних зменшився на 37 %, серед них сперматозоїдів із патологією голівок, акросоми, джгутиків стало менше на 62 %, 41,4 %, 60 % відповідно (див. табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Якісні показники спермограми у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболітної, судинно-протинабрякової терапій (за строгим критерієм Крюгера) ($M \pm m$)

Показник	Контроль n=25	До лікування, n=58	Після 3-місячного лікування, n=58
Нормальні за морфологією сперматозоїди, %	91±3,9	27,2±2,8*	45±7,4*,**
Аномальні за морфологією сперматозоїди (тератозооспермії), %	8±0,5	72,4±4,5*	55±6,2*,**
З патологією голівок, %	2±0,1	31,0±4,5*	12±3*,**
З патологією акросоми, %	3±0,3	56,9±7,3*	22±4*,**
З патологією джгутика, %	2±0,1	62,1±8,1*	25±5*,**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця якісних показників спермограми відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця якісних показників спермограми у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування ($p < 0,05$).

Описані позитивні зміни показників спермограми відбувалися на фоні збільшення концентрації загального і вільного тестостерону на 75 % і 50,7 % відповідно. Важливо відмітити, що зниження андрогенодефіциту відбулося, у тому числі, і через зниження рівня стрес-гормонів пролактину у 2,62 раза, кортизолу на 17 % ($p > 0,05$) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Показники гормонального профілю у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболітної, судинно-протинабрякової терапій (M±m)

Показники	Контроль n=25	До лікування, n=58	Після 3-місячного лікування, n=58
Лютеїнізуючий гормон, мОд/мл	3,4±0,9	3,75±1,2	3,62±0,95
Фолікулостимулюючий гормон, мОд/мл	4,7±1,6	4,9±1,8	5,7±2,4
Загальний тестостерон, нмоль/л	24,4±3,8	14,2±3,1*	22,8±2,7**
Вільний тестостерон, нг/мл	12,7±1,6	7,1±2,2*	10,7±1,56
Естрадіол, нмоль/л	0,182±0,06	0,259±0,09	0,192±0,07
Пролактин, мОд/лл	235,8±12,9	585,8±38,6*	223,8±28,9**
Кортизол, нмоль/л	212,5±9,8	298,3±15,9*	247,1±10,4
Інсулін, мкОД/мл	21,5±3,2	32,4±2,5*	26,7±2,9
Тестостерон/естрадіол	69,8±6,4	27,4±4,2*	55,7±5,8**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця концентрацій гормонів відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування (p<0,05).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця концентрацій гормонів у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування (p<0,05).

Змінені показники кровообігу в паренхімі яєчка і в яєчковій артерії у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболітної, судинно-протинабрякової терапій показали достовірне відновлення до контрольних значень (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Показники кровообігу в паренхімі яєчка і в яєчковій артерії у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболітної, судинно-протинабрякової терапій ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	До лікування n=58	Після 3-місячного лікування n=58
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	19,0±2,7	12,4±1,8*	18,0±2,8
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	12,5±1,8	10,8±1,05	11,7±1,6
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	7,5±0,84	5,4±0,56*	6,9±0,92
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	6,3±0,27	5,2±0,67	6,5±0,97
Індекс резистентності (уОд)	0,61±0,02	0,66±0,01*	0,62±0,03
Пульсаційний індекс (уОд)	2,5±0,15	2,76±0,08	2,6±0,12

Примітка 1. (*) – достовірна різниця показників кровообігу у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування відносно контролю ($p < 0,05$).

Примітка 2. (**) – достовірна різниця рівня гормонів у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування ($p < 0,05$).

Проведений аналіз ефективності лікувального комплексу показав, що тривале призначення гормональної, антиоксидантно-метаболітної, судинно-протинабрякової терапій інфертильним чоловікам, які працюють в умовах

стресорного навантаження, через нормалізацію гормонального балансу знижує андрогенодефіцит і майже повністю відновлює кількісні і якісні характеристики спермограми.

4.3 Патогенетичне обґрунтування та результати лікування інфертильності у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами

Проведене на попередньому етапі комплексне обстеження інфертильних чоловіків, які тривало контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, показало, що головним чинником чоловічого безпліддя було комплексне порушення сперматогенезу, яке проявлялося «триадою» змін: оліго-, астено-, тератозосперміями, на фоні сформованого первинного гіпогонадізму через аденодефіцит. Саме у зв'язку із визначеними особливостями змін пацієнтам цієї групи було запропоновано комплекс замісної гормональної терапії синтетичними аналогами тестостерону, антиоксидантно-метаболітну і протинабрякову терапію.

За оцінкою змін кількісних показників спермограми у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, на фоні призначеної гормональної, антиоксидантно-метаболітної, протинабрякової терапій були отримані дані, які показують, що 3-місячне лікування сприяло суттєвому відновленню порушених сперміологічних показників. При цьому загальна кількість сперматозоїдів збільшилася на 38,3 %, в 1 мл – у 2,44 рази, відбулася редукція гіпокінетичних сперматозоїдів на 75 % (табл. 4.13).

Таблиця 4.13 – Кількісні показники спермограми у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболітної, протинабрякової терапій ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	До лікування n=48	Після 3-місячного лікування, n=48
Загальна кількість сперматозоїдів, 10^6	42,0 \pm 5,8	28,4 \pm 3,5*	39,3 \pm 3,9**
Кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, 10^6	34,0 \pm 5,2	13,3 \pm 2,9*	32,4 \pm 4,78
З поступальним рухом, %	37,9 \pm 6,9	18,8 \pm 6,2*	32,9 \pm 5,45**
З поступальним і непоступальним рухом, %	46,8 \pm 9,8	43,5 \pm 4,5	37,5 \pm 3,78

Примітка 1. (*) – достовірна різниця кількісних показників спермограми відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур до та після лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця кількісних показників спермограми у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування ($p < 0,05$).

Визначені якісні показники спермограми показали, що призначений лікувальний комплекс, який включав обов'язкове прийняття гормональної, антиоксидантно-метаболітної та протинабрякової терапій, через три місяці сприяв збільшенню відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів у 7 разів, зменшенню аномальних форм на 24 %, серед них з патологіями голівок, акросоми та джгутика в 2 рази, на 45 % та у 2,2 раза відповідно (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 – Якісні показники спермограми у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболітної, протинабрякової терапій (за строгим критерієм Крюгера) ($M \pm m$)

Показник	Контроль n=25	До лікування, n=48	Після 3-місячного лікування, n=48
Нормальні за морфологією сперматозоїди, %	91 \pm 3,9	4,2 \pm 0,8*	29,4 \pm 3,1*,**
Аномальні за морфологією сперматозоїди (тератозооспермії), %	8 \pm 0,5	95,6 \pm 10,2*	71,2 \pm 6,4*,**
З патологією голівок, %	2,0 \pm 0,1	31,0 \pm 6,8*	15,0 \pm 4,4
З патологією акросоми, %	3,0 \pm 0,3	56,9 \pm 7,9*	30,7 \pm 8,7*,**
З патологією джгутика, %	2,0 \pm 0,1	62,1 \pm 10,2*	27,7 \pm 7,8*,**

Примітка 1. (*) – достовірна різниця якісних показників спермограми відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця якісних показників спермограми у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування ($p < 0,05$).

Вірогідно, що окрім антиоксидантно-метаболітної та протинабрякової терапії відновленню ефективного сперматогенезу сприяло проведення замісної гормональної терапії синтетичними андрогенами. При аналізі показників гормонального статусу було відмічено достовірне відновлення рівнів загального (збільшився на 55,4 %) і вільного тестостерону (підвищився у 2 рази) на фоні зниження рівня лутеїнізуючого гормону до показника контрольної групи (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 – Показники гормонального профілю у чоловіків, які контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболітної, протинабрякової терапій ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=25	До лікування, n=48	Після 3-місячного лікування, n=48
Лютеїнізуючий гормон, мОд/мл	3,4±0,9	8,4±1,9*	3,78±0,67**
Фолікулостимулюючий гормон, мОд/мл	4,7±1,8	7,8±1,2*	5,76±1,12
Загальний тестостерон, нмоль/л	24,4±3,8	12,8±2,2*	19,9±2,7**
Вільний тестостерон, нг/мл	12,7±1,6	6,4±2,1*	12,1±1,9**
Естрадіол, нмоль/л	0,182±0,06	0,215±0,07	0,244±0,04
Пролактин, мОд/лл	235,8±12,9	265,7±14,7	247,2±14,6
Кортизол, нмоль/л	212,5±9,8	228,2±8,9	258,6±10,4
Інсулін, мкОД/мл	21,5±3,2	19,8±4,8	17,5±4,6
Тестостерон/естрадіол	69,8±6,4	29,5±6,7*	49,6±5,2

Примітка 1. (*) – достовірна різниця концентрацій гормонів відносно контролю у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця концентрацій гормонів у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування ($p < 0,05$).

Незначні зміни показників васкуляризації яєчка не потребували проведення судинної терапії, але для покращення лімфовідтоку та місцевого імунітету було призначено ферментні препарати серратіопептидази. Повторно проведене доплерографічне обстеження характеру кровообігу у паренхімі яєчка і в яєчковій артерії у чоловіків, які контактують із

сілськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, на фоні призначеного лікувально-терапевтичного комплексу показало достовірне зниження розрахункових індексів (пульсаційного і резистентності) (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 – Показники кровообігу в паренхімі яєчка і в яєчковій артерії у чоловіків, які контактують із сілськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболітної, протинабрякової терапій (M±m)

Показники	Контроль n=25	До лікування n=48	Після 3- місячного лікування n=48
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	19,0±2,7	17,0±1,2	18,0±2,2
Середня максимальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	12,5±1,8	10,4±1,45	12,1±2,1
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика (см/с)	7,5±0,84	6,3±0,69	7,1±0,92
Середня мінімальна швидкість кровообігу в яєчковій артерії паренхіми яєчка (см/с)	6,3±0,27	5,4±0,69	6,2±0,74
Індекс резистентності (уОд)	0,61±0,02	0,68±0,02*	0,62±0,06
Пульсаційний індекс (уОд)	2,5±0,15	3,12±0,09*	2,7±0,12

Примітка 1. (*) – достовірна різниця показників кровообігу у чоловіків, які працюють в умовах низьких температур, до та після лікування відносно контролю (p<0,05).

Примітка 2. (***) – достовірна різниця рівня гормонів у чоловіків до лікування порівняно з групою після лікування (p<0,05).

Проведений лікувальний комплекс в інфертильних чоловіків, які тривало контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, показав, що тривале призначення замісної гормональної терапії, включення антиоксидантно-метаболітної, протинабрякової терапій сприяють зниженню андрогенодефіциту та відновленню ефективного спермогенезу.

4.4 Результативність диференційованої корекції порушення інфертильності у чоловіків, які працюють в умовах шкідливих виробничих факторів

Зокрема, у власній роботі за 3 місяці лікування, тобто за період, протягом якого повністю завершується процес дозрівання сперматозоїдів, серед усіх 187 випадків спостереження, незважаючи на покращення показників спермограми у значно більшого числа хворих, вагітність настала у 47 випадках (25,1%) (рис. 4.1).

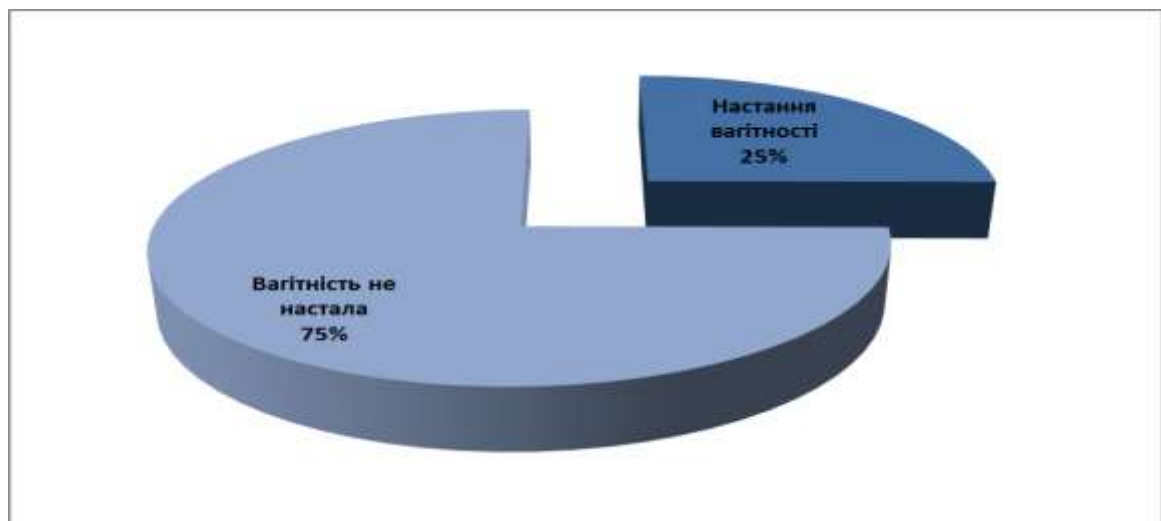


Рисунок 4.1 – Відсоток настання вагітності у жінок через 3 місяці після лікування чоловіків з інфертильністю, які працюють в умовах шкідливих виробничих факторів

Більшість з пацієнтів, які не отримали бажаного результату тривалого лікування – біологічного батьківства, продовжувала антиоксидантно-метаболітну терапію, а в групі з тривалим стресорним навантаженням було

рекомендовано ще три місяці приймати каберголін з антиоксидантно-метаболітним комплексом. Результатом стало настання вагітності ще у 18 жінок, що склало 12,8 %. Таким чином, за півроку лікування позитивний результат отримали 34,76 % чоловіків, у жінок яких було підтверджено вагітність.

Заклучна частина

В результаті проведеного патогенетичного лікування чоловічої інфертильності, розробка якого та індивідуалізований вибір препаратів базувалися на декільках принципах: проведення лабораторно-інструментального комплексу обстеження, обов'язкове призначення *базисної терапії*, яка передбачала використання препаратів із протизапальною і, за потреби, антибактеріальною активністю, фізіотерапевтичне лікування, масаж простати та інсталяції уретри, відбулося ?. Критеріями призначення антиоксидантно-метаболітної терапії були порушення сперматогенезу та наявність однієї з трьох негативних ознак (за ВООЗ): оліго-, анізо-, патозооспермії. Пацієнтам, у яких були виявлені гормональні порушення, при зниженому рівні тестостерону призначалася замісна терапія местеролоном, при гіперпролактинемії – тривалий прийом інгібітора секреції пролактину каберголіну, при наявності гемодинамічних порушень тестикулярного кровообігу - венотоніки і протинабрякова терапія.

У зв'язку з тим, що в інфертильних чоловіків, які постійно працюють в умовах низьких температур, змін у показниках гормонального статусу не виявлено, гормональна терапія їм не призначалася. Однак встановлені зміни у спермограмі, що характеризувалися достовірними зниженнями кількісних показників, рухової активності сперматозоїдів і збільшенням відсотку аномальних за морфологією клітин, виявлення астенозооспермії (за критеріями ВООЗ, 2010), потребували окрім базисної терапії призначення препаратів із антиоксидантно-метаболітною активністю. Встановлені порушення тестикулярної гемодинаміки потребували включення у лікувальний комплекс

судинно-протинабрякової терапії. Тримісячний прийом означених препаратів сприяв відновленню кількісних сперміологічних показників до референтних значень та суттєвому покращенню якісних: відбулося збільшення відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів у 2 рази, зменшення аномальних на 60 %, з патологією голівок у 2,33 рази, акросоми і джгутика на 48 % і 47 %. Доплерографічне обстеження кровообігу у яєчковій артерії показало повне відновлення адекватного кровопостачання.

Тримісячне комплексне лікування інфертильних чоловіків, які тривало працюють в умовах високих температур, сприяло відновленню, майже до показників контрольної групи, загальної кількості сперматозоїдів та їх чисельності в 1 мл еякуляту, відбулося збільшення відсотку сперматозоїдів із поступальною активністю у 3 рази, а із поступальним і непоступальним рухами – на 70,4 %. Якісні показники свідчили, що на фоні призначених антиоксидантно-метаболічної і судинно-протинабрякової терапій відбулося збільшення відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів майже в 11 разів із відповідним зниженням чисельності аномальних за морфологією клітин на третину. Серед них сперматозоїдів з патологією голівок, акросоми та джгутика стало менше на 30 %, 48 % та 43,6 % відповідно. Слід відмітити, що, незважаючи на значні позитивні зміни, повного відновлення якісних характеристик сперматозоїдів до показників контрольної групи не відбулося.

Лікування інфертильних чоловіків, які працюють в умовах стресорного навантаження, показало, що призначений лікувальний комплекс, який складався з гормональної терапії (замісна терапія местеролоном у поєднанні з інгібітором секреції пролактину – каберголіном), антиоксидантно-метаболічної і судинно-протинабрякової терапій, сприяв повному відновленню кількісних показників спермограми до значень контролю та покращенню якісних характеристик сперматозоїдів, при цьому відсоток нормальних за морфологією клітин збільшився на 65%, а аномальних відповідно зменшився на 37 %, серед них сперматозоїдів із патологією голівок, акросоми, джгутика стало менше на 62 %, 41,4 %, 60 % відповідно. Описані позитивні зміни показників

спермограми відбувалися на фоні збільшення концентрації загального і вільного тестостерону на 75 % та 50,7 % відповідно. Зниження андрогенодефіциту відбулося, у тому числі, і через зниження рівня стрес-гормонів пролактину у 2,62 рази, кортизолу на 17 %. Змінені показники кровообігу в паренхімі яєчка і в яєчковій артерії на фоні призначених гормональної, антиоксидантно-метаболітної, судинно-протинабрякової терапій показали достовірне відновлення до контрольних значень.

Застосування лікувального комплексу в інфертильних чоловіків, які тривало контактують із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, який складався із замісної гормональної терапії синтетичними андрогенами, антиоксидантно-метаболітної та протинабрякової терапій, сприяло відновленню ефективного сперматогенезу, про що свідчило збільшення загальної кількості сперматозоїдів на 38,3 %, в 1 мл – у 2,44 рази, редукція гіпокінетичних сперматозоїдів на 75 %, збільшення відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів у 7 разів, зменшення аномальних на 24 %, серед них з патологіями голівок, акросоми і джгутика в 2 рази, на 45 % та у 2,2 рази відповідно. Проведення замісної гормональної терапії синтетичними андрогенами привело до відновлення рівнів загального (збільшився на 55,4 %) і вільного тестостерону (підвищився у 2 рази) на фоні зниження рівня лютеїнізуючого гормону до показника контрольної групи. Застосування ферментного препарату серратіопептидази виявилось ефективним, через що відбулося достовірне зниження розрахункових індексів (пульсаційного і резистентності).

Таким чином, можна констатувати, що розроблені лікувальні комплекси, які враховували етіо-патогенетичні особливості зформованої чоловічої інфертильності, виявилися ефективними і сприяли не тільки відновленню порушеної сперматогенної функції і гормонального балансу, головною результативністю тривалого лікування стало біологічне батьківство у чверті пацієнтів вже через три місяці. Слід відмітити, що більшість чоловіків продовжила ще на три місяці прийом антиоксидантно-метаболітного

комплексу, завдяки чому вагітність була підтверджена ще у 18 жінок, що склало 12,8 %. Таким чином, за півроку лікування чоловічого безпліддя позитивний результат отримали 34,76 % чоловіків, у жінок яких було підтверджено вагітність.

Матеріали розділу відображені в 2 статтях та 2 наукових тезах [13, 16, 19, 21].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати клінічного дослідження, що були присвячені вивченню особливостей порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів у чоловіків та їх гормонального статусу в залежності від специфіки виробничого середовища та розробці науково-обґрунтованого алгоритму корекції чоловічого безпліддя, дозволили встановити, що тривалий негативний вплив зовнішнього середовища на підприємствах стає важливим підґрунтям формування чоловічої інфертильності. При сперміологічному дослідженні їх еякулятів доведено, що, незалежно від типу негативного впливу, зміни показників однотипні і характеризуються зниженням кількості сперматозоїдів, порушенням їх морфології та рухливої активності, натомість ступінь вираженості змін залежить від чинника, який тривало впливає на організм пацієнта під час професійної діяльності.

В роботі вперше було встановлено, що повна «триада» сперміологічних змін (за критеріями ВООЗ, 2010): оліго-, астено-, тератозооспермії, формується за умов впливу високих температур або тривалого контакту із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, тоді як інші негативні професійні чинники викликають моно- або бікомпонентні порушення: низькі температури формують астенозооспермію, тривале стресорне навантаження – оліго- та астенозооспермії.

Проведене обстеження інфертильних чоловіків показало етіозалежність змін гормонального статусу. Так, при тривалих температурних впливах (низьких або високих) рівні гормонів знаходяться в межах референтних значень і не потребують відповідної корекції, тривале стресорне навантаження під час професійної діяльності призводить до формування вторинного гіпогонадізму

через порушення регуляторного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, про що свідчили достовірні (нижче референтних значень) концентрації вільного (на 45 %) і загального (на 42 %) тестостерону, незмінні концентрації лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів, збільшення концентрацій стрес-реалізуючих гормонів: пролактину майже у 2,5 раза, кортизолу на 40 %. На відміну від цих впливів, тривалий контакт із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами формував первинний гіпогонадизм, що характеризувався зниженням рівня загального (у 2 рази) і вільного тестостерону (у 2 рази) на тлі збільшення рівнів лютеїнізуючого гормону у 2,47 раза, фолікулостимулюючого на 60 %, зі зменшенням коефіцієнта співвідношення тестостерон/естрадіол у 2,35 раза.

Доплерографічне обстеження характеру тестикулярного кровообігу в основних судинах яєчка в інфертильних чоловіків, які працюють в умовах впливу несприятливих зовнішніх чинників, показало етіологічну залежність змін. Так, в умовах низьких температур спостерігалось помірне зменшення майже всіх швидкісних показників кровообігу; в умовах високих температур вірогідні зміни відмічалися тільки у показнику середньої мінімальної швидкості кровообігу в яєчковій артерії сім'яного канатика і пульсаційного індексу; в умовах стресу в яєчковій артерії на рівні сім'яного канатика спостерігалось суттєве і вірогідне зниження як середньої максимальної (на 35 %), так і середньої мінімальної (на 28 %) швидкостей кровообігу; в умовах контакту із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами достовірних змін швидкостей кровообігу не виявлялося.

Сформований лікувальний комплекс, який розроблявся з урахуванням встановлених особливостей порушення сперматогенезу, характеру гормональних змін і тестикулярного кровообігу, включав антиоксидантно-метаболітну терапію при виявленому порушенні сперматогенезу і наявності однієї з трьох негативних ознак (за ВООЗ, 2010 р.) оліго-, анізо- та патозооспермії; гормональну терапію (при зниженому рівні тестостерону – замісна терапія местеролоном, при гіперпролактинемії – тривалий прийом

інгібітора секреції пролактину каберголіну); призначення венотоніків і протинабрякової терапії - при наявності гемодинамічних порушень тестикулярного кровообігу, показав високу ефективність. Він сприяв не тільки відновленню порушеної сперматогенної функції і гормонального балансу, головною результативністю тривалого лікування стало біологічне батьківство у чверті пацієнтів вже через три місяці.

Дані, які були отримані в інфертильних чоловіків різних груп спостереження, у деяких аспектах збігаються з результатами інших дослідників і лікарів, які відмічали, що в індустріально розвинених країнах внаслідок антропогенної діяльності відсоток чоловіків, у яких були доведені порушення сперматогенезу, зростає рік від року [178]. Більш того, автори стверджують, що зовнішні умови роблять серйозний внесок у розвиток захворювань репродуктивного апарату чоловіків, хоча їх причина та структура досі викладаються нечітко, суперечливо, незважаючи на переконливий перелік чинників, які порушують сперматогенез [178].

У проаналізованих роботах автори зазначають, що саме несприятливі професійні фактори впливають на синтез тестостерону і лютеїнізуючого гормону, знижуючи їх вміст та пригнічуючи тестостеронпродукуючу активність яєчок [31]. Саме вони стають патогенетичними чинниками розвитку первинного або вторинного гіпогонадізму та, як наслідок, андрогенодефіциту, порушенню сперматогенезу. Клінічні спостереження аргументовано доводять, що дискоординованість центральних регуляторних механізмів на рівні гіпоталамо-гіпофізарного комплексу індукують ендокринні порушення в системі гіпофіз-сім'яники [33], що завжди призводять до пригнічення сперматогенезу. Це пояснюється тим, що стресорні навантаження збільшують рівень пролактину, як наслідок, пригнічується вироблення тестостерону, формується андрогенодефіцит – порушується сперматогенез [33].

Проведений попередній аналіз сучасної наукової літератури та клінічних спостережень засвідчує наявність зв'язку чоловічої інфертильності з тривалим впливом несприятливих зовнішніх факторів, що залежить від їх виду і має

суттєві відмінності у лабораторних і клінічних проявах. Автори стверджують, що планування лікування сформованого безпліддя у чоловіків повинно ґрунтуватися на чіткому розумінні усіх патогенетичних ланок [32]. Але, на жаль, саме ці складні ланцюги патогенезу інфертильності у чоловіків і на сьогодні ще недостатньо вивчені. Окремі механізми формування чоловічого безпліддя внаслідок дії хімічних сполук, фізичних та психологічних чинників зовнішнього середовища нез'ясовані, тому потребують більш детального дослідження. Вважається актуальним запровадження індивідуалізованого диференційованого лікування, що базується на етіології професійного шкідливого чинника, враховує кількісні і якісні показники спермограми, характер змін гормонального профілю та тестикулярного кровообігу.

Відмітною особливістю проведеного дослідження було те, що в роботі окрім стандартного клінічного обстеження було проведено індивідуалізований комплекс морфологічного дослідження сперміологічних показників, визначено актуальну гормональну панель та оцінено характер тестикулярного кровообігу. За результатами встановлених змін для лікування чоловічого безпліддя було запропоновано і проведено патогенетичне лікування інфертильності, яке базувалося на декількох принципах:

1. Обов'язкове проведення базисної терапії, яка передбачала призначення протизапальної і, за потреби, антибактеріальної терапії, фізіотерапевтичне лікування, масаж простати та інсталяції уретри.

2. При виявленні гормональних порушень:

- при зниженому рівні тестостерону призначалася замісна терапія местеролоном,

- при гіперпролактинемії – тривалий прийом інгібітора секреції пролактину каберголіну.

3. При виявленні достовірних змін кількісних та/або якісних сперміологічних показників – проведення антиоксидантно-метаболітної терапії.

4. При виявленні у чоловіків при УЗД-дослідженні яєчка судинних порушень - призначення венотоніків та проведення протинабрякової терапії.

Для цього спочатку були визначені ключові патогномонічні ознаки порушення морфології сперматозоїдів та ендокринного профілю, що формуються у чоловіків внаслідок негативних впливів зовнішнього середовища та стають підґрунтям чоловічого безпліддя, розроблено і сформовано комплекс морфологічних досліджень сперматозоїдів та визначено актуальну гормональну панель. Для розробки патогенетично обґрунтованих методів профілактики і лікування була визначена діагностична цінність змін кількісних і якісних показників спермограми та розраховано кореляційні зв'язки між тривалістю професійного анамнезу і вмістом загального й вільного тестостерону.

Для реалізації даного завдання впродовж 2013-2017 рр. на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету та комунальної установи «Обласний медичний центр репродукції людини» було обстежено 81 пацієнта, які впродовж професійної діяльності знаходились під впливом низьких (43 чол.) або високих (38 чол.) температур, працювали в умовах тривалого стресорного навантаження (58 чол.), контактували із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами (48 чол.). У всіх пацієнтів окрім сформованого комплексу обстеження було проведено УЗД яєчка та проаналізовано залежність змін кількісних показників спермограми від тривалості професійного анамнезу.

Застосування сучасних патофізіологічних, клінічних, функціональних, інструментальних, імуноферментних, морфологічних методів та використання математичних методів аналізу дозволили:

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

2. Встановити особливості гормонального профілю (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу, загального і вільного тестостерону, кортизолу, інсуліну) та показників УЗД-ехограм яєчка у чоловіків, які працюють в умовах

несприятливих виробничих чинників: високих або низьких температур, тривалого стресорного навантаження, контакту із сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами.

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

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

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

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

Перші важливі закономірності були встановлені вже при аналізі сперміологічних показників інфертильних чоловіків, що тривало працюють в умовах несприятливих професійних чинників. Були виявлені односпрямовані зміни кількісних і якісних показників спермограми, що характеризувалися зниженням чисельності сперматозоїдів, порушенням їх морфології та рухливої активності. При цьому були визначені етіозалежні відмінності (за критеріями ВООЗ, 2010р.): 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 (див. розд. 3).

При цьому кількісні значення були більш знижені при стресорних навантаженнях, а рухливість – за високих температур (рис. 5.1 та 5.2).

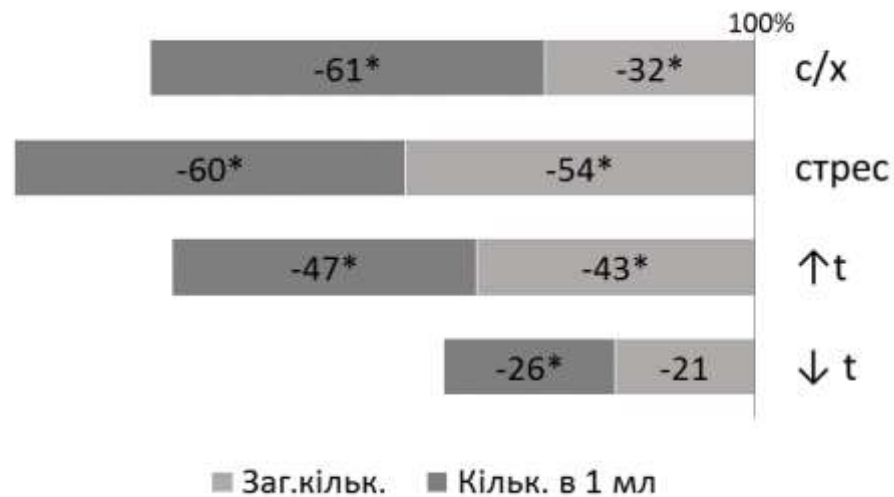


Рисунок 5.1 – Кількість сперматозоїдів в еякуляті інфертильних чоловіків (загальна та в 1 мл) відносно контролю (100%)

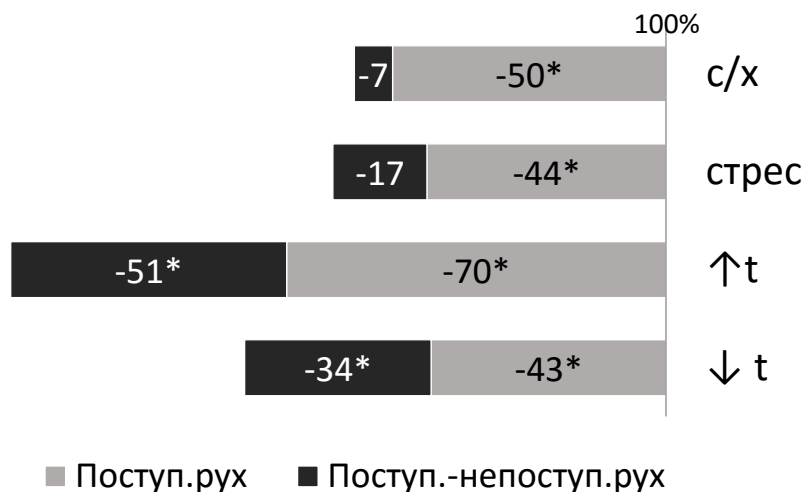


Рисунок 5.2 – Рухливість сперматозоїдів в еякуляті інфертильних чоловіків відносно контролю (100%)

Необхідно відмітити, що більше аномальних форм сперматозоїдів виявлялося серед чоловіків, які мали тривалі впливи високих температур або контактували із сільгоспдобривами; з патологіями голівок, акросоми, джгутика – при стресорних навантаженнях і впливах хімічних сполук (сільгоспдобривів та отрутохімікатів) (рис. 5.3 та 5.4).

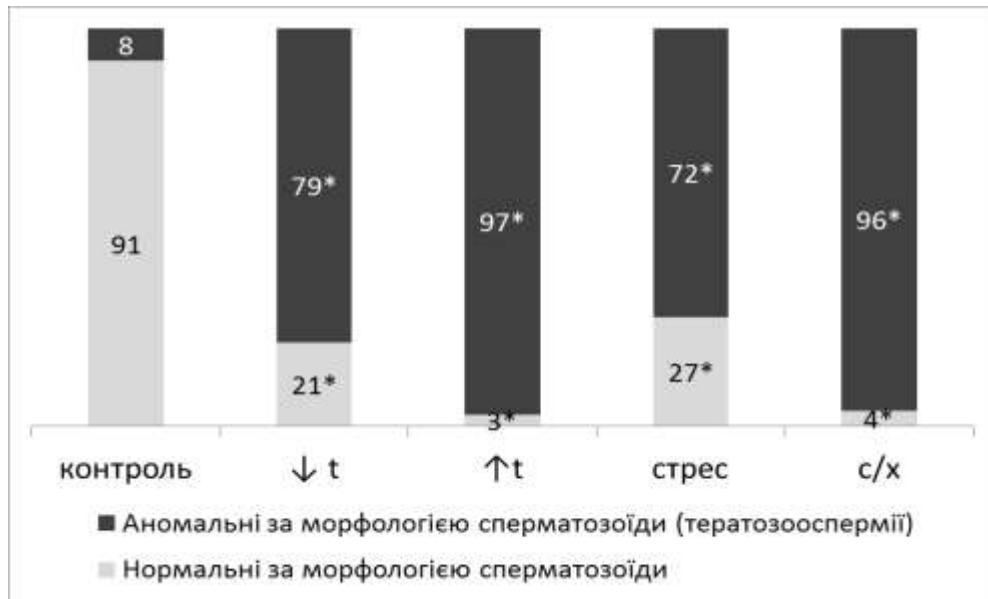


Рисунок 5.3 – Співвідношення нормальних та аномальних за морфологією сперматозоїдів в еякулятах інфертильних чоловіків (%)

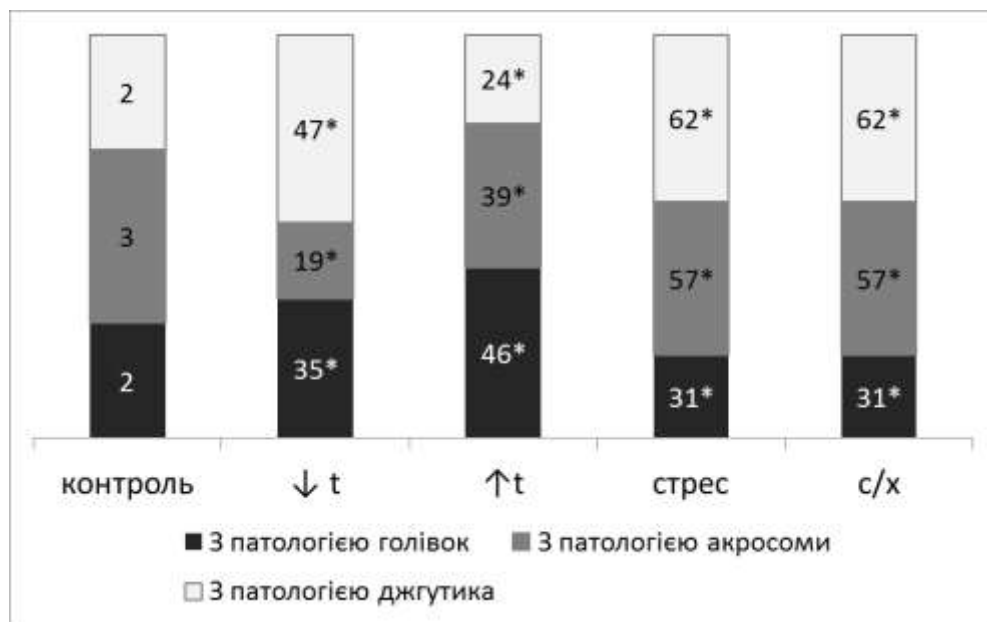


Рисунок 5.4 – Характер розподілу патологічних форм сперматозоїдів в еякулятах інфертильних чоловіків (%)

Гормональний баланс у інфертильних чоловіків показав етіозалежні зміни. Так, вплив низьких температур суттєво і достовірно його не змінював, але через тенденції до підвищення естрадіолу та зниження вільного тестостерону призводив до зниження Т/Е коефіцієнта (рис. 5.5).

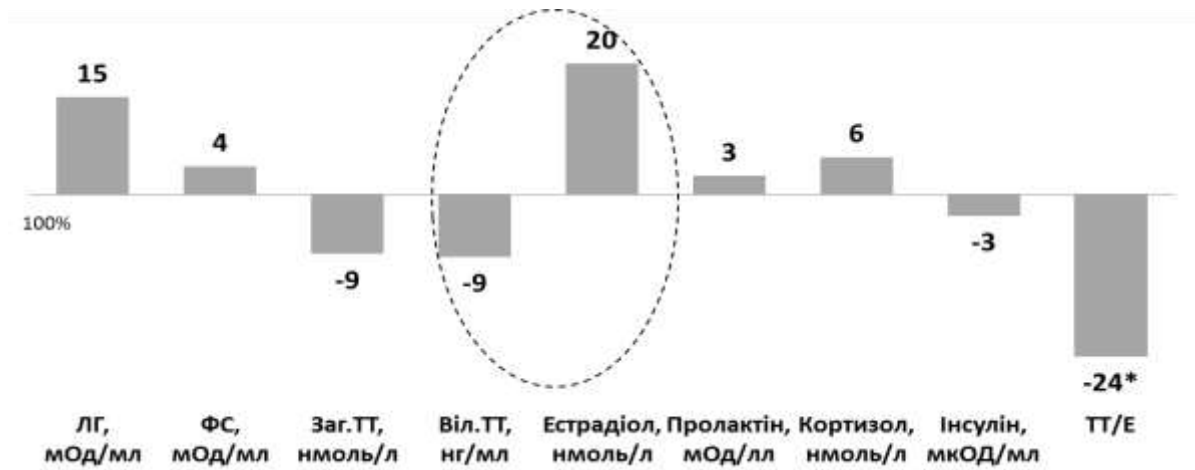


Рисунок 5.5 – Характер гормонального балансу в інфертильних чоловіків, що працюють в умовах низьких температур, відносно значень контролю (100 %)

Вплив високих температур показав подібну динаміку: тенденцію до зниження вільного і 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 (рис. 5.6).



Рисунок 5.6 – Характер гормонального балансу в інфертильних чоловіків, що працюють в умовах високих температур, відносно значень контролю (100 %)

Стресорні навантаження очікувано збільшували концентрації стрес-реалізуючих гормонів пролактину і кортизолу, через це – зниження рівнів загального і вільного тестостерону та тенденції до збільшення естрадіолу. При

цьому відсутність гонадотропінової відповіді (незмінні рівні ЛГ і ФСГ) показують сформований вторинний гіпогонадізм (рис. 5.7).

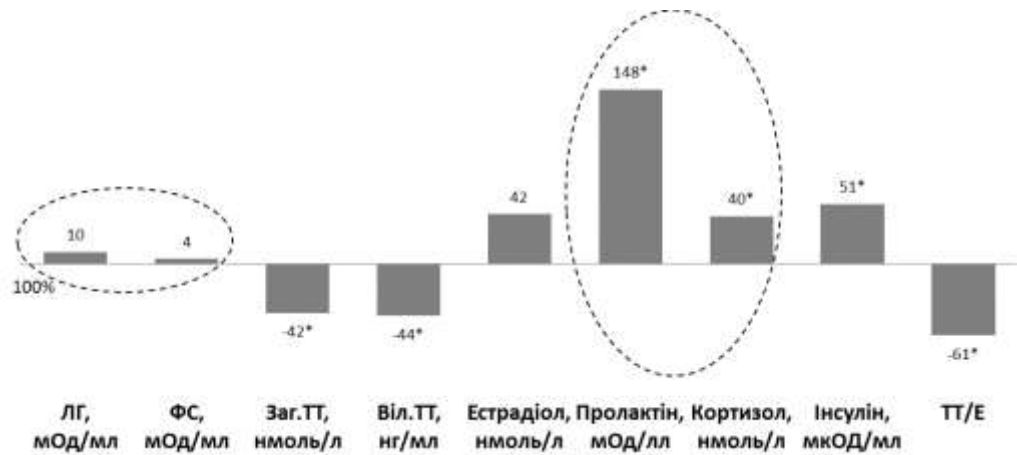


Рисунок 5.7 – Характер гормонального балансу в інфертильних чоловіків, що працюють в умовах стресорних навантажень, відносно значень контролю (100 %)

Іншу картину бачимо в групі чоловіків з тривалим контактом із сільгоспдобривами та отрутохімікатами: у них виявлені низькі концентрації загального і вільного тестостерону формувалися на тлі збільшених значень ЛГ і ФСГ, що показує збереженість регуляторної вісі гіпоталамус-гіпофіз, але відсутність гонадної відповіді свідчить про формування первинного гіпогонадізму (рис. 5.8).



Рисунок 5.8 – Характер гормонального балансу в інфертильних чоловіків, що працюють в умовах контакту із сільгоспдобривами та отрутохімікатами, відносно значень контролю (100 %)

Особливості змін тестикулярного кровообігу в 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 с/г добрив до суттєвих змін у кровообігу не призводив (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Особливості змін тестикулярного кровообігу в інфертильних чоловіків

Параметри	Низькі температури	Високі температури	Сільгосп-добрива	Стрес
V max арт.сім.канатика	↓18 %	N	N	↓35 %
V max арт. паренхіми яєчка	↓33,6 %	N	N	N
V min арт.сім.канатика	N	N	N	↓28 %
V min арт. паренхіми яєчка	↓17,5 %	↓20 %	N	N
Інд. резистентності	N	N	↑11,5 %	↑ 8 %
Інд. пульсаційний	↑ 24 %	↑ 22,9 %	↑ 24,8 %	N

Таким чином, в результаті проведеного клінічного обстеження інфертильних чоловіків, які тривало працюють в несприятливих умовах, було визначено, що професійні чинники суттєво змінюють сперміологічні параметри, які більш-менш однотипні, але, за критеріями ВООЗ, 2010 р., показують різний ступінь вираженості змін: при впливах високих температур або при контакті із сільгоспдобривами формують повну «триаду» змін – оліго-, астено-, тератозооспермії, низькі температури сприяють астенозооспермії, стрес-навантаження – оліго- та астенозооспермії.

Гормональний статус показав етіозалежність змін. Як бачимо на схемі, при низьких температурах він достовірно не змінюється, при високих розвивається субклінічний гіпогонадізм, стресорні впливи формують

вторинний гіпогонадизм, а сільгоспдобрива та отрутохімікати – первинний (рис. 5.9).



Рисунок 5.9 – Етіозалежність змін гормонального балансу в інфертильних чоловіків, що формуються при роботі в несприятливих умовах

За результатами отриманих змін в інфертильних чоловіків було розроблено і проведено етіопатогенетичне лікування.

Так, перед лікуванням інфертильності у чоловіків, що тривало працюють в умовах низьких температур було виявлено: в спермограмі – астенозооспермію, в гормональному статусі – зменшення тестостерон-естрадіолового коефіцієнта на 25 %, зниження всіх швидкісних характеристик тестикулярного кровообігу. Тому розроблений для них лікувальний комплекс включав антиоксидантно-метаболітну і судинно-протинабрякову терапії. Результат 3-місячного лікування: відновлення рухливості сперматозоїдів (збільшення їх чисельності із поступальним рухом на 61 %, з поступальним і 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 коефіцієнта на 42,8 % та повна нормалізація тестикулярного кровообігу (див. розд. 4).

Через виявлені комплексні порушення сперматогенезу, гормонального статусу і тестикулярного кровообігу інфертильним чоловікам, що тривало

працюють в умовах високих температур, було рекомендовано лікувальний комплекс, який складався з антиоксидантно-метаболітної і судинно-протинабрякової терапій. Результатом тримісячного лікування стало збільшення загальної кількості сперматозоїдів на 50,4 %, в 1 мл на 44 %, часткове відновлення їх рухової активності (з поступальним рухом збільшилося у 3 рази, з поступально-непоступальним – на 70,4 %), відновлення відсотку нормальних за морфологією сперматозоїдів у 10 разів та зниження аномальних форм на 30 %. Лікування сприяло підвищенню тестостерон-естрадіолового коефіцієнта на 42,8 % та зниженню рівня лютеїнізуючого гормону в 1,85 раза. Також відбулася повна нормалізація швидкісних показників тестикулярного кровообігу (див. розд. 4).

Необхідно відмітити, що 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 до встановлених порушень лікувальний комплекс включав антиоксидантно-метаболітну, гормональну (замісна синтетичними андрогенами у поєднанні з інгібітором пролактину – каберголіном) та судинно-протинабрякову терапії. Результатом лікування стало збільшення загальної кількості сперматозоїдів у 2,11 раза, в 1 мл у 2,48 раза, 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 рівень пролактину знизився у 2,62 раза, кортизолу – на 17 %, загальний тестостерон збільшився на 75 %, вільний – на 50,7 %, тестостерон-естрадіоловий коефіцієнт підвищився у 2 рази. Відбулося покращення тестикулярного кровообігу (див. розд. 4).

Як вже було описано у розділі 3, інфертильність у чоловіків, що тривало контактують із сільгоспдобривами та отрутохімікатами, була пов'язана зі сформованою повною «триадою» сперміологічних порушень – оліго-, астено-

та тератозоосперміями, сформованим первинним гіпогонадізмом без суттєвих змін тестикулярного кровообігу. Тому лікувальний комплекс для них 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 встановлено збільшення загальної кількості сперматозоїдів на 38,3 %, в 1 мл у 2,44 раза, 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 %) і вільного (у 2 рази) тестостерону зі збільшенням Т/Е коефіцієнта на 68 %, що привело до зниження рівня лютеїнізуючого гормону у 2,22 раза, а ФСГ на 26 % (див. розд. 4).

Позитивним результатом проведеного дослідження та лікування інфертильних чоловіків стало не тільки відновлення у них порушених сперміологічних показників, гормонального балансу і тестикулярного кровообігу, найважливішою результативністю диференційованої корекції інфертильності у 187 чоловіків, які працюють в умовах шкідливих виробничих чинників, після 3-місячного лікування стали підтверджені вагітності у жінок, яка наступила в 47 випадках (25,1 %).

Більшість з пацієнтів, які не отримали бажаного результату тривалого лікування – біологічного батьківства, продовжила антиоксидантно-метаболітну терапію, а в групі з тривалим стресорним навантаженням було рекомендовано ще три місяці приймати каберголін із антиоксидантно-метаболітним комплексом. Результатом стало настання вагітності ще у 18 жінок, що склало 12,8 %. Таким чином, за півроку лікування позитивний результат отримали 34,76 % чоловіків, 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 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 венотоників 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акопян А.С. Биосоциальные аспекты репродукции человека и приоритеты демографической политики. *Проблемы репродукции*. 2008. № 3. С. 6-17.
2. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактика. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007. №1. С. 3–10.
3. Вайнбойер Дж.Ф. Громолл Дж., Симонии М. Физиология мужских половых желез. *Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы* : пер. с англ. / под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. Москва : Медицинское информационное агентство, 2005. Гл. 3. С. 29–74.
4. Пичугова С.В., Тулакина Л.Г., Клейн А.В., Бейкин Я.Б. Варианты ультраструктурной патологии сперматозоидов при мужском бесплодии. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2012. № 1. С. 67-72.
5. Ветошкин Р.В., Николаев А.А. Протеогликаны мужской репродуктивной системы. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1. С. 848-853.
6. Влияние ионизирующей радиации в нестерилизующих дозах на эмбриогенез и постнатальное развитие потомства двух поколений самцов крыс, половые клетки которых облучены на премейотических стадиях сперматогенеза / А.А. Дергилев, О.Ф. Чибисова, Г.Ф. Палыга [и др.]. *Радиация и риск*. 2012. Т. 21, №2. С. 39-45.
7. Глыбочко В. П., Аляева Ю.Г. Практическая урология. Москва: Медфорум, 2012. 309 с.
8. Ефремов Е.А., Евдокимов В.В., Сафаром Р.М. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на подвижность сперматозоидов человека в эксперименте in-vitro. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. № 1. С. 67–74

9. Калиниченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. Москва : Практическая медицина, 2009. 162 с.
10. Комплексное исследование эякулята в диагностике заболеваний мужской репродуктивной системы / С.С. Раков, Н.Г. Ракова, В.В. Липатова и др. *Андрология и генитальная хирургия*. 2006. № 1. С. 43–48.
11. Купер Т.Г., Юнг Ч.Х. Физиология созревания сперматозоидов и оплодотворение. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы : пер. с англ. / под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. Москва : Медицинское информационное агентство, 2005. Гл. 4. С. 75–98.
12. Логинов П.В. Репродуктивная функция мужчин, подверженных воздействию неблагоприятных факторов. *Фундаментальные исследования*. 2015. №. 2-27. С. 6043-6049.
13. 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.
14. Ломейко О. О. Корекція порушень сперматогенезу при чоловічому безплідді в умовах шкідливих професійних чинників. *Вісник проблем біології і медицини*. Полтава, 2018. Вип. 4, Т. 2 (147). С. 156–161.
15. 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.
16. Ломейко О. О. Порушення показників ендокринного статусу та морфології сперматозоїдів чоловіків, які підлягають впливу стресу. *Вісник морської медицини*. 2018. № 4 (81). С. 21–30.
17. 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).

18. 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).

19. Ломейко О. О. Порухення 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.

20. Ломейко О. О. Порухення 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 всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 11-12 квіт. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 39.

21. Ломейко О. О. Праця в умовах несприятливих хімічних факторів порушує показники спермограми у інфертильних чоловіків. *I Наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю* (м. Харків, 15 трав. 2019 р.). Харків, 2019. С. 117.

22. Ломейко О. О. Гіпертестостеронемія у чоловіків, що працюють в умовах несприятливих професійних чинників, та методи її корекції. *Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині-2020* : зб. тез всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 04-06 бер. 2020 р.) Запоріжжя, 2020. С. 27.

23. Ломейко О. О. Діагностичні критерії чоловічої інфертильності: огляд літератури та результати власних спостережень. *World Science*. 2020. Vol. 1, No. 2 (54). P. 24–31.

24. Мамина В.П., Шейко Л. Д., Жигальский О.А. Оценка состояния сперматогенного эпителия и выход доминантных летальных мутаций у крыс,

подвергнутых действию шестивалентного хрома в малых дозах. *Успехи современного естествознания*. 2013. №11. С. 50-53.

25. Николаев А. А. Логинов П. В., Ветошкин Р. В. Участие свободных радикалов в функции сперматозоидов. *Астраханский медицинский журнал*. 2014. Т. 9, № 1. С. 23–29.

26. Патозооспермия: электронномикроскопическая диагностика генетически обусловленных и приобретенных форм мужского бесплодия / Е.Е.Брагина, Е.Н. Бочарова, Р.А.Абдумаликов, и др. *Андрология и генитальная хирургия*. 2003. №3–4. С.31-35.

27. Первова Ю. В., Старикова Т. В. Оценка влияния возраста мужчины на морфофункциональные характеристики сперматозоидов. Материалы IX международной научно-практической конференции «Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития». 2016. С. 1-6.

28. Рівень безпліддя в областях за даними МОЗ України / О. І. Тимченко, Д. О. Микитенко, О. П. Коба, та ін. *Медичні перспективи*. 2014. Т. 19, № 3. С. 105-111.

29. Роживанов Р.В., Калинченко С.Ю. Скрининговые методы диагностики нарушений половой функции у мужчин. *Сексология и сексопатология*. 2003. № 12. С. 2–5.

30. Тапильская Н.И. Бесплодие. Санкт-Петербург: Диля. 2004. 160 с.

31. Тиктинский О. Л., Калинина С. Н., Михайличенко В. В. Андрология. Москва : Медицинское информационное агентство. 2010. 576 с.

32. Тиктинский О.Л. Михайличенко В.В. Андрология. Москва : Медиа Пресс, 1999. 398 с.

33. Тодоров И. Н., Тодоров Г. И. Стресс, старение и их биохимическая коррекция. Москва : Наука. 2003. 479 с.

34. Хеффнер Л. Половая система в норме и патологии. Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2003. 38 с.

35. Хышиктуев Б.С., Кошмелев А.А. Особенности изменений фосфолипидного состава семенной жидкости у мужчин с нарушением фертильности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010. №7. С. 27–30.
36. Щеплев П.А., Аполихин О.И. Мужское бесплодие. Обсуждение консенсуса. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2010. № 3-4. С. 37-44.
37. Экспериментальное изучение функционального состояния репродуктивной системы самцов белых крыс при воздействии паранитрофенола / Д.С. Белолюбская, А.Ю. Слепцов, Д.А. Сокоротов, и др. *Серия «Вестника СВФУ»*. 2015. № 1. С. 48-51.
38. Юзько О. М., Юзько Т. А. Клініко-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування непліддя. *Буковинський медичний вісник*. 2011. Т. 15, № 3. С. 135-137.
39. Ярман В.В., Михайличенко В.В., Шпиленя Е.С. Значение индексов и типов половой конституции для прогнозирования динамики изменения показателей спермограммы у мужчин в бесплодном браке. *Андрология и генитальная хирургия*. 2009. № 1. С. 45.
40. A novel anti-influenza copper oxide containing respiratory face mask / G. Borkov, S.S. Zhou, T. Page, et al. *PLOS ONE*. 2010. Vol. 5, No. 6. P. 1932-6203.
41. Acrosome-reacted sperm in infertile and fertile men using the triplestain technique / H.Fuse, M.Okumura, M.Sakamoto , et al. *Archives of andrology*. 1993. Vol. 1-2. P. 41-45.
42. Afzelius B.A., Eliasson R. Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. *The Journal of cell biology*. 1975. Vol. 66. P. 225-232.
43. Agarwal A. Cocuzza M., Abdelrazik H. Oxidative stress management in patients with male or female factor infertility. *Handbook of Chemiluminescent Methods in Oxidative Stress Assessment*. Kerala (India): Transworld Research Network. 2008. P. 195–218.
44. Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy / T. P. Kohn, et al. *Fertility and sterility*. 2017. Vol. 107, No. 2. P. 351-357.e1.

45. Redox regulation of tyrosine phosphorylation in human spermatozoa and its role in the control of human sperm function / R. J. Aitken, M. Paterson, H. Fisher, et al. *Journal of Cell Science*. 1995. Vol. 108, No. 5. P. 2017–2025.
46. Ali S.T., Rakkah N.I. Neurophysiological role of sildenafil citrate (Viagra) on seminal parameters in diabetic males with and without neuropathy. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2007. Vol. 20, No. 1. P. 36-42.
47. Alterations in mitochondria membrane potential and oxidative stress in infertile men: a prospective observational study / X.Wang, R. K.Sharma, A.Gupta, et al. *Fertil. Steril*. 2003. Vol.80, Suppl. 2. P. 844-850.
48. Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men / G. Pomara, G. Morelli, D. Canale, et al. *Fertil. Steril*. 2007. Vol.88, No. 4. P. 860-865.
49. Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men / G.Pomara, G.Morelli, D.Canale, et al. *Fertil. Steril*. 2007. Vol. 88. P. 860-865.
50. Altered expression pattern of testican-1 mRNA after brain injury Iseki K. et al. *Biomedical Research*. 2011. Vol. 32. No. 6. P. 373-378.
51. Analysis of partial azoospermia factor c deletion and DAZ copy number in azoospermia and severe oligozoospermia / L. Alimardanian, K. Saliminejad, S. Razi, et. al. *Andrologia*. 2016. Vol. 48, No. 9. P. 890-894.
52. Analysis of the Relationship Between Defective Sperm Function and the Generation of Reactive Oxygen Species in Cases of Oligozoospermia / R.J. Aitken, J.S.Clarkson, T.B.Hargreave, et al. *Journal of Andrology*. 1989. Vol. 5-6. P. 214-220.
53. *Andrology* / ed. F. P. Miller, A. F. Vandome, J. McBrewster. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG. 2010. 92 p.
54. Nieschlag S. M. A. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. Springer Science & Business Media, 2013. 629 p.
55. Anethole compromises human sperm function by affecting the sperm intracellular calcium concentration and tyrosine phosphorylation / T. Luo, et al. *Reproductive Toxicology*. 2020. Vol. 93. P.99-105.

56. Antioxidant role of glutathione-S-transferases: protection against oxidant toxicity and regulation of stress-mediated apoptosis / R. Sharma, Y. Yang, A. Sharma, et. al. *Antioxid. Redox. Signal.* 2006. Vol. 6. P. 289–300.
57. Arya S.T., Dibb B. The experience of infertility treatment: the male perspective. *Human Fertility.* 2016. Vol. 19, No. 4. P. 242-248.
58. Association of G/T(rs222859) polymorphism in Exon 1 of YBX2 gene with azoospermia, among Iranian infertile males / R. Najafipour, Z. Rashvand, A. Alizadeh et. al. *Andrologia.* 2016. Vol. 48, No. 9. P. 956-960.
59. Bauer R.J., Rohde G. A single oral dose of vardenafil had no acute effect on sperm motility in healthy males. *J. Androl.* 2002. P. 26.
60. Baxendale R. W., Fraser L.R. Mammalian sperm phosphodiesterases and their involvement in receptor-mediated cell signaling important for capacitation. *Mol. Reprod. Dev.* 2005. Vol.71, No. 4. P. 495-508.
61. Baxendale R.W., Smith E.J., Stanley M. Selectivity of sildenafil citrate and other phosphodiesterases type 5 inhibitors against phosphodiesterases types 7-11. *J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol.41. P. 1015.
62. Bieniek J.M., Lo K.C. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Research.* 2016. Vol. 5. P. 2756.
63. Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition. *International journal of impotence research.* 2004. Vol.16. No. 1. P. S11-S14.
64. Borkov G., Okon-Levy N., Gabbay Y.J. Copper oxide impregnated wound dressing: biocidal and safety studies. *Wounds.* 2010. Vol. 22, No. 12. P. 301-310.
65. Borkov G., Zatcoff R.C., Gabbay Y.J. Reducing the risk of skin pathologies in diabetics by using copper impregnated socks. *Medical hypotheses.* 2009. Vol. 73, No. 4. P. 883-886.
66. Borkow G. Protection of Soldiers' Feet by Copper Oxide Impregnated Socks. *Advances in Military Technology.* 2013. Vol. 8, No. 2. P. 1-8.

67. Breitbart H., Naor Z. Protein kinases in mammalian sperm capacitation and the acrosome reaction. *Reviews of Reproduction*. 1999. Vol. 4, No. 3. P. 151–159.
68. 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, No. 1. P. 18-31.
69. Cellular and biochemical markers in semen indicating male accessory gland inflammation / W.Krause, C.Bohring, A.Gueth, et al. *Andrologia*. 2003. Vol. 35, No. 5. P. 279-282.
70. Centrifugation Force and Time Alter CASA Parameters and Oxidative Status of Cryopreserved Stallion Sperm / G. Marzano et al. *Biology*. 2020. Vol. 9. No.2. P.22.
71. Characterising the safety of clomiphene citrate in male patients through prostate-specific antigen, haematocrit, and testosterone levels / J. C. Chandrapal, S. Nielson, D. P. Patel, et. al. *BJU international*. 2016. Vol. 118, No.6. P. 994-1000.
72. Chemes H.E. Phenotypes of sperm pathology: genetic and acquired forms in infertile men. *Journal of andrology*. 2000. Vol. 21(6). P. 799-808.
73. Chemes H. E., Rawe V. Y. Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Human Reproduction Update*. 2003. Vol. 5. P. 405-428.
74. Chromatin packaging and morphology in ejaculated human spermatozoa: evidence of hidden anomalies in normal spermatozoa / P.G.Bianchi, G.C.Gian Carlo Manicardi, F.Francoise Urner, et al. *Molecular Human Reproduction*. 1996. Vol. 3. P. 139-144.
75. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility / I.A. Olesen, A.M. Andersson, L. Aksglaede, et. al. *Fertil. Steril*. 2016. Vol. 16. P. 62835-62842.
76. Comparison of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa success in infertile men with obstructive and non-obstructive

azoospermia; a retrospective analysis / I. Yalcin, B. Berker, Y. E Sukur, et. al. *Hum. Fertil. Camb.* 2016. Vol. 8. P. 1-6.

77. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern / N. Jørgensen, et al. *International journal of andrology*. 2006. Vol. 29. No. 1. P. 54-61.

78. Correlation of oxidation reduction potential and total motile sperm count: its utility in the evaluation of male fertility potential / A. Majzoub et al. *Asian Journal of Andrology*. 2020. Vol. 22. No.3. P.317-322.

79. Curcumin improves asthenozoospermia by inhibiting reactive oxygen species reproduction through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activation / Q. Zhou, et al. *Andrologia*. 2020. Vol. 52. No.2. P.e13491.

80. Lamirande de E., Leclerc P., Gagnon C. Capacitation as a regulatory event that primes spermatozoa for the acrosome reaction and fertilization. *Molecular human reproduction*. 1997. Vol.3, No. 3. P. 175-194.

81. Involvement of reactive oxygen species in human sperm acrosome reaction induced by A23187, lysophosphatidylcholine, and biological fluid ultrafiltrates / E. deLamirande, C. Tsai, A. Harakat, et al. *Journal of Andrology*. 1998. Vol. 19, No. 5. P. 585–594.

82. Deficiency in Outer Dense Fiber 1 Is a Marker and Potential Driver of Idiopathic Male Infertility / L. Hetherington, E.K. Schneider, D. DeKretser, et. al. *Mol. Cell. Proteomics*. 2016. Vol. 15, No. 12. P. 3685-3693.

83. Delaware E.M., Felius B., Delemarre-van de Waal H.A. Inducing puberty. *Eur. J. Endocrinol*. 2008. Vol. 159. Suppl. 1. P. 9-15.

84. Detection of P2 Precursors in the Sperm Cells of Infertile Patients Who Have Reduced Protamine P2 Levels 5. / L.Yebra, J.L.Ballescá, J.A.Vanrell, et al. *Fertil. steril*. 1998. Vol. 4. P. 755-759.

85. Dinaming testing in the evaluation of male gonadol function / M.H. De Martino, R. Pastore, M. Carpio, et al. *J. Endocrinol. Invest*. 2003. Vol. 26. No. 7. Suppl. 1. P. 107–113.

86. Does myoinositol supplement improve sperm parameters and DNA integrity in patients with oligoasthenoteratozoospermia after the freezing–thawing process? / M. Abdolsamadi, et al. *Cell and Tissue Banking*. 2020. Vol. 21. No.1. P.99-106.
87. Drevet J. R., Aitken R. J. Oxidation of Sperm Nucleus in Mammals: A Physiological Necessity to Some Extent with Adverse Impacts on Oocyte and Offspring. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9. No.2. P.95.
88. S.S. du Plessis, P.S., D.R. de Jongh Franken. Effect of acute in vivo sildenafil citrate and in vitro 8 - bromo - cGMP treatments on semen parameters and sperm function. *Fertil. Steril*. 2004. Vol.81, No. 4. P. 1026-1033.
89. Dynamics of carbohydrate affinities at the cell surface of capacitating bovine sperm cells / E. Sostaric, C.H. van de Lest, B. Colenbrander, B.M. Gadella. *Biol. Reprod*. 2005. Vol. 72, No. 2. P. 346–357.
90. Early and late paternal effects of reactive oxygen species in semen on embryo development after intracytoplasmic sperm injection / S. Kuroda, et al. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2020. Vol. 66. No.2. P.122-128.
91. Effect of astaxanthin in extenders on sperm quality and functional variables of frozen-thawed boar semen / A. Basioura, et al. *Animal Reproduction Science*. 2020. P.106478.
92. Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal man / C. Wang, E. Mc Donald, E. Superlano, et al. *Fertil. Steril*. 1997. Vol. 68. No. 24. P. 334–339.
93. Effect of Origanum vulgare Essential Oil Supplementation on the Advanced Parameters of Mobility and on the Integrity of Human Sperm DNA / M. M. Mbaye, et al. *International Journal of Reproductive Medicine*. 2020. Vol. 2020. doi : <https://doi.org/10.1155/2020/1230274>
94. Effectiveness and Safety Evaluation of Qixiong Zhongzi Decoction (芪芎种子汤) in Idiopathic Asthenozoospermia Treatment: A Randomized Controlled Trial / F. Wang, et al. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2020. Vol. 26. No.2. P.146-151.

95. Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro / N. Sofikitis, M. Takenaka, N. Kanakas, et al. *Urological research*. 2000. Vol.28, No. 6. P. 370-375.
96. Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro / N. Sofikitis et al. *Urological research*. 2000. Vol. 28. No. 6. P.370-375.
97. Effects of Hormones on spermatogenesis in men histological diagnosis of spermatogenic arrest at the primary spermatocytes (PS) stage / N. Kanakas, N. Sofikitis, H. Kawamura, T.J.Mantzavinos. *VIIth International Congress of Andrology Androl*. 2001. Vol.22. P. 192-204.
98. Effects of medical causes, role concepts and treatment stages on quality of life in involuntary childless men / M. Schick, S. Rösner, B. Toth, et. al. *Andrologia*. 2016. Vol. 48, No. 9. P. 849-854.
99. Effects of Pesticide Use on Semen Quality among Farmers in Rural Areas of Sabah, Malaysia / F. Hossain, O. Ali, U. J. D'Souza, et. al. *J. Occur. Health*. 2010. Vol. 52, No. 6. P. 353–360.
100. Effects of sildenafil (Viagra) administration on seminal parameters and post - ejaculatory refractory time in normal males /A. Aversa, F. Mazzilli, T. Rossi, et al. *Hum. Reprod*. 2000. Vol.15, No. 1. P. 131-134.
101. Effects of the environmental endocrine disruptors di-2-ethylhexyl phthalate and mono-2-ethylhexyl phthalate on human sperm function in vitro / X. Sun, et al. *Reproduction, Fertility and Development*. 2020. Vol. 32. No.6. P.629-636.
102. Effects of Trace Metals Levels and Hyaluronic Acid Degrading Enzymes Activities on Human Sperm Function / S. A. E. H. Habib, et al. *Sciences*. 2019. Vol. 22. No. 9. P. 444-451.
103. Electrophilic aldehydes generated by sperm metabolism activate mitochondrial reactive oxygen species generation and apoptosis by targeting succinate dehydrogenase / R. J. Aitken, S. Whiting, G. N. De Iuliis, et. al. *J. Biol. Chem*. 2012.Vol. 39, No. 287. P. 33048–33060.

104. Esakky P., Moley K.H. Paternal smoking and germ cell death: A mechanistic link to the effects of cigarette smoke on spermatogenesis and possible long-term sequelae in offspring. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016. Vol. 435. P. 85-93.

105. Evaluation of the inhibitory effects of vaginal microorganisms on sperm motility in vitro / H. Wang et al. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2020. Vol. 19., No.1. P.535-544.

106. Evaluation of the relation between preapoptotic sperm rate in ejaculate and intrauterine insemination success rate in patients with unexplained infertility / G. Boyraz, I. Selcuk, L.K. Sokmensuer, et. al. *J. Obstet. Gynaecol.* 2016. Vol. 36, No.1. P. 980-983.

107. Expression of PDE11A in normal and malignant human tissues / M.R. D'Andrea, Y. Qiu, D. Haynes, et al. *Histochem. Cytochem.* 2005. Vol. 53, No. 7. P. 895 - 903.

108. Fertility knowledge and the timing of first childbearing: a cross-sectional study in Japan / E. Maeda, F. Nakamura, J. Boivin, et. al. *Hum. Fertil. (Camb).* 2016. Vol. 19, No. 4. P. 275-281.

109. First messenger regulation of mammalian sperm function via adenylyl cyclase/cAMP / L.R. Fraser, S. Adeoya-Osiguwa, R.W Baxendale, , et. al. *J. Reprod. Dev.* 2005. Vol.51, No. 1. P. 37 – 46.

110. Fisch J.D., Behr B., Conti M. Enhancement of motility and acrosome reaction in human spermatozoa: differential activation by type-specific phosphodiesterase inhibitors. *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13, No. 5. P. 1248 - 1254.

111. Fisch J.D., Behr B., Conti M. Enhancement of motility and acrosome reaction in human spermatozoa: differential activation by type specific phosphodiesterase inhibitors. *Hum. Reprod.* 1998. Vol.13, No. 5. P. 1248-1254.

112. FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies / R. Cannarella, et al. *Asian Journal of Andrology.* 2020. Vol. 22. No.3. P.309.

113. Functions and effects of reactive oxygen species in male fertility / Z. Gibb et al. *Animal Reproduction Science.* 2020. P.106456.

114. Gender differences in perception of psychosocial distress and coping mechanisms among infertile men and women in Saudi Arabia / F.D. Alosaimi, M. Bukhari, M. Altuwirqi, et. al. *Hum. Fertil. (Camb)*. 2016. Vol. 25. P. 1-9.
115. Genetic variation in leptin and leptin receptor genes as a risk factor for idiopathic male infertility / A. Hodžić, M. Ristanović, B. Zorn, et. al. *Andrology*. 2017. Vol. 5, No.1. P. 70-74.
116. Global Evolutionary Analysis of 11 Gene Families Part of Reactive Oxygen Species (ROS) Gene Network in Four Eucalyptus Species / Q. Li et al. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9. No.3. P.257.
117. Griveau J. E., Renard P., Lannou D. L. An in vitro promoting role for hydrogen peroxide in human sperm capacitation. *International journal of andrology*. 1994.Vol. 17. No. 6. P. 300-307.
118. Guidelines on male infertility / A.Jungwirth, T.Diemer, G. R. 3. Dohle [et al]. (eds). European Association of Urology, 2013. 60 p.
119. Hedger M.P.Cytokines and the 10 immune-testicular axis / M.P.Hedger, A.Meinhardt. *J. Reprod. Immunol*. 2003. Vol. 58. P. 1-26.
120. Heparin binding characteristics of human spermatozoa / R.A. Lalich, S. Vedantham, N. McCormick, et al. *J. Reprod. Fertil*. 1989. Vol. 86, No. 1. P.297 – 302.
121. Herrero M. B., Lamirande de E., Gagnon C. Nitric oxide is a signaling molecule in spermatozoa. *Current Pharmaceutical Design*. 2003.Vol. 9, No. 5. P. 419–425.
122. Huang L., Li Y., Xiong H., Cao J. Changing tendency analysis of Chinese normal male's semen quality in recent 25 years: samples from Chinese documents. *Journal of Reproduction and Contraception*. 2010. Vol. 21. No. 4. P. 229-241.
123. Human semen as an early, sensitive biomarker of highly polluted living environment in healthy men: A pilot biomonitoring study on trace elements in blood and semen and their relationship with sperm quality and RedOx status / P. Bergamo, M.G. Volpe, S. Lorenzetti, et. al. *Reprod. Toxicol*. 2016. Vol. 66. P. 1-9.

124. Human sperm phosphoproteome reveals differential phosphoprotein signatures that regulate human sperm motility / D. Martin-Hidalgo, et al. *Journal of Proteomics*. 2020. Vol. 215. P. 103654.
125. Identification of circular RNAs in porcine sperm and evaluation of their relation to sperm motility / M. Gòdia, et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10. No.1. P.1-11.
126. Ilhan H. O., Aydin N. Smartphone based sperm counting-an alternative way to the visual assessment technique in sperm concentration analysis. *Multimedia Tools and Applications*. 2020. Vol. 79. 9. P.6409-6435.
127. Improving ICSI: A review from the spermatozoon perspective / M. Simopoulou, L. Gkoles, P. Bakas, et. al. *Syst. Biol. Reprod. Med*. 2016. Vol. 62, No. 6. P. 359-371.
128. Influence of Porcine Spermadhesins on the Susceptibility of Boar Spermatozoa to High Dilution / F. Centurion, J. M. Vazquez, J.J. Calvete, et al. *Biology of Reproduction*. 2003. Vol. 69, No. 2. P.640 – 646.
129. Iqbal I., Mustafa G., Ma J. Deep Learning-Based Morphological Classification of Human Sperm Heads. *Diagnostics*. 2020. Vol. 10. No.5. P.325.
130. Kalousek D.K. Pathology of abortion: chromosomal and genetic correlations. *Monogr. Pathol*. 1991. Vol. 33. P. 228-256.
131. Kohn F.M., Haidl G. Andrological diagnostics. *Urologe A*. 2007. Vol. 46, No. 11. P. 1557–1572.
132. Lefièvre L. The cyclic GMP - specific phosphodiesterase inhibitor sildenafil, stimulates human sperm motility and capacitation but not acrosome reaction / L. Lefièvre, E. De Lamirande, C.Gagnon. *J. Androl*. 2000. Vol.21, No. 6. P. 929-937.
133. Liu D.Y., Baker H.W. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian. J. Androl*. 2002. Vol. 12. P. 281-285.
134. Low Birth Weight Is Associated with a Decreased Overall Adult Health Status and Reproductive Capability - Results of a Cross-Sectional Study in Primary

Infertile Patients / L. Boeri, E. Ventimiglia, P. Capogrosso, et. al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No.11. P. 0166728.

135. Low levels of PRSS37 protein in sperm are associated with many cases of unexplained male infertility / J. Liu, C. Shen, W. Fan, et. al. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2016. Vol. 48, No. 11. P. 1058-1065.

136. Low-level environmental arsenic exposure correlates with unexplained male infertility risk / X. Wang, J. Zhang, W. Xu, et. al. *Sci. Total. Environ.* 2016. Vol. 571. P. 307-313.

137. Parekattil S. J., Agarwal A. Male infertility. Springer. 2012. 518 p.

138. Martinez M. P., Majzoub A., Agarwal A. Antioxidants Use and Sperm DNA Damage. Male Infertility. Springer, Cham, 2020. P.577-592.

139. Matzuk M. M., Lamb D. J. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat. Med.* 2008. Vol. 14, No. 11. P. 1197–1213.

140. Meniru G.I. Cambridge guide to infertility management and assisted reproduction. Cambridge University Press. 2004. 276 p.

141. Men's knowledge of their own fertility: a population-based survey examining the awareness of factors that are associated with male infertility / D. Daumler, P. Chan, K.C. Lo, et. al. *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31, No.12. P. 2781-2790.

142. Meschede D., Horst J. Sex chromosomal anomalies in pregnancies conceived through intracytoplasmic sperm injection: a case for genetic counselling. *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 6. P. 1125-1127.

143. Miller D.J., First N.L., Ax R.L. Isolation and characterization of seminal fluid proteins that bind heparin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1987. Vol. 219, No. 3. P.597 – 601.

144. Mitochondrial DNA mutations in etiopathogenesis of male infertility / M. B. Shamsi, et al. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*. 2008. Vol. 24, No.2. P. 150.

145. Molecular cytogenetic diagnostics in sperm / K. Mennicke, P. Diercks, H. Schlieker, et al. *Int. J. Androl.* 1997. Vol. 20, Suppl. 3. P. 11-19.

146. Molecular mechanisms involved in the impairment of boar sperm motility by peroxynitrite-induced nitrosative stress / R. Serrano, et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 4. P. 1208.

147. Molecular mechanisms of enhanced wound healing by copper oxide-impregnated dressings / G. Borkov, Y.J. Gabbay, R. Dardik, et al. *Wound. Repair Regen*. 2010. Vol. 18, No. 2. P. 266-275.

148. Mostafa T. Tadalafi I as an in vitro sperm motility stimulant. *Andrologia*. 2007. Vol. 39. P. 12-15.

149. National Cooperative Reproductive Medicine Network Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. / D. S. Guzick et al. *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 345. P. 1388-1393.

150. Nickel toxicology with reference to male molecular reproductive physiology / A. Rizvi, et al. *Reproductive Biology*. 2020. Vol. 20, No.1. P.3-8.

151. Nieschlag E., Simoni M., Gromoll J. Role of FSH in the regulation of spermatogenesis: clinical aspects. *Clin. Endocrinol*. 1999. No. 51. P. 139–146.

152. Nitric oxide synthase and nitrite production in human spermatozoa: evidence that endogenous nitric oxide is beneficial to sperm motility / S.E. Lewis, E.T. Donnelly, E.S. Sterling, et al. *Mol. Hum. Reprod*. 1996. Vol. 2, No. 11. P. 873-878.

153. Nowicka-Bauer K., Nixon B. Molecular Changes Induced by Oxidative Stress that Impair Human Sperm Motility. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9. No.2. P.134.

154. Oestrogen receptors beta genotype in infertile Egyptian men with nonobstructive azoospermia/ A. H. Younes, H. B. Hamed, E. M. Mohamed, et. al. *Andrologia*. 2016. Vol. 48, No.10. P. 1289-1293.

155. O'Flaherty C. M., Beorlegui N. B., Beconi M. T. Reactive oxygen species requirements for bovine sperm capacitation and acrosome reaction. *Theriogenology*. 1999. Vol. 52, No. 2. P. 289–301.

156. On the teratogenesis of round-headed spermatozoa: investigations with antibodies against acrosin, an intraacrosomally located acrosin-inhibitor, and the

outer acrosomal membrane / S.Flörke-Gerloff, W.Krause, E.Töpfer-Petersen, et al. *Andrologia*. 1985. Vol. 3-4. P. 126-138.

157. Oxidative DNA Damage to Sperm Cells and Peripheral Blood Leukocytes in Infertile Men / K. Taken, H.H. Alp, R. Eryilmaz, et. al. *Med. Sci. Monit*. 2016. Vol. 22. P. 4289-4296.

158. PFOA evokes extracellular Ca²⁺ influx and compromises progesterone-induced response in human sperm / Y. Yuan et al. *Chemosphere*. 2020. Vol. 241. P.125074.

159. Pharmacological management of erectile dysfunction / F. Montorsi, A. Salonia, F. Deho, et al. *BJU Int*. 2003. Vol. 91, No.5. P. 446 - 454.

160. Phosphodiesterase 11 (PDE11) regulation of spermatozoa physiology / C. Wayman S. Philips, C. Lunny, et al. *Int. J. Impot. Res*. 2005. Vol.17, No.3. P. 216-223.

161. Pregnancy after subzonal insemination with spermatozoa lacking dynein arms / D.Wolf, D.Feneux, D.Escalier, et al. *J. Reprod.Fertil*. 1993. Vol. 97. P. 487-492.

162. Preliminary MALDI-TOF-MS analysis of seminal plasma N-glycome of infertile men / A. Kałuża, A. Jarzab, A. Gamian, et. al. *Carbohydr. Res*. 2016. Vol. 435. P.19-25.

163. Protamine levels vary between individual sperm cells of infertile human males and correlate with viability and DNA integrity / V.W.Aoki, B.R.Emery, L.Liu, D.T.Carrell. *J. Androl*. 2006. Vol. 6. P. 890-898.

164. Protective Role of Peroxiredoxins against Reactive Oxygen Species in Neonatal Rat Testicular Gonocytes / C. O'Flaherty, et al. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9, No.1. P.32.

165. Purvis K., Muirhead G.J. The effects of sildenafil on human sperm function in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2002. Vol.53, No. 1. P. 53-60.

166. Reactive oxygen species in reproduction: harmful, essential or both? / M. Jamil, et al. *Zygote*. 2020. P.1-15.

167. Reactive Oxygen Species-Related Nanoparticle Toxicity in the Biomedical Field / Z. Yu, et al. *Nanoscale Research Letters*. 2020. Vol. 15. No.1. P.1-14.
168. Regional differences in semen quality in Europe / N. Jorgensen, A. G. Andersen, F. Eustache, et al. *Hum. Reprod.* 2001. No. 16. P. 1012–1019.
169. Relative Impact of Oxidative Stress on the Functional Competence and Genomic Integrity of Human Spermatozoa / R.J.Aitken, E.Gordon, D.Harkiss, et al. *Biology of Reproduction*. 1998. Vol. 11. P. 1037-1046.
170. Reproductive function in the sons of women who experienced stress due to bereavement before and during pregnancy: a nationwide population-based cohort study / O. Plana-Ripoll, J. Li, U.S. Kesmodel, et. al. *Fertil. Steril.* 2016.Vol. 16. P. 62934-62935.
171. Ritalinic acid stimulates human sperm motility and maintains vitality in vitro / A. Harlev, et al. *The World Journal of Men's Health*. 2020. Vol. 38, No. 1. P. 61-67.
172. Roldan E. R. S., Shi Q. X. Sperm phospholipases and acrosomal exocytosis / E. R. S. Roldan. *Frontiers in Bioscience*. 2007. Vol. 12, No. 1. P. 89–104.
173. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility / S.Venkatesh, M.Deecaraman, R.Kumar, et al. *Indian J. Med. Res.* 2009. Vol. 129, No. 2. P. 127-137.
174. Rotational motion and rheotaxis of human sperm do not require functional CatSper channels and transmembrane Ca²⁺ signaling / C. Schiffer, et al. *The EMBO journal*. 2020. Vol. 39, No.4. P.e102363.
175. Sabetian S., Shamsir M.S. Systematic Analysis of Protein Interaction Network Associated with Azoospermia. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, No. 11. P. 1857.
176. Sanford L. M., Baker S. J. Prolactin regulation of testosterone secretion and testes growth in DLS rams at the onset of seasonal testicular recrudescence. *Reproduction*. 2009. Vol. 139, No. 1. P. 197–207.

177. Sathananthan A.H. Human centriole: origin, & how it impacts fertilization, embryogenesis, infertility & cloning. *Indian J. Med. Res.* 2009. Vol. 4. P. 348-350.

178. Seasonal variation of human sperm cells among 4,422 semen samples: A retrospective study in Turkey / R. Ozelci, S. Yilmaz, B. Dilbaz, et. al. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2016. Vol. 62, No. 6. P. 379-386.

179. Semen quality impairment is associated with sexual dysfunction according to its severity / F. Lotti, G. Corona, G. Castellini, et. al. / *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31, No. 12. P. 2668-2680.

180. Semen quality of 324 fertile Japanese men / T. Iwamoto, S. Nozawa, M. Yoshiike, et al. *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 760-765.

181. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results / F. Belva, M. Bonduelle, M. Roelants, et. al. *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31, No. 12. P. 2811-2820.

182. Seminal level of clusterin in infertile men as a significant biomarker reflecting spermatogenesis / T. Fukuda, H. Miyake, N. Enatsu, et. al. *Andrologia.* 2016. Vol.48, No. 10. P. 1188-1194.

183. SEPT12-NDC1 Complexes Are Required for Mammalian Spermiogenesis / T.H. Lai, Y.Y. Wu, Y.Y. Wang, et. al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Vol. 17, No. 11. Pii: E1911.

184. Sigman M. How involved should the urologist be in the evolution and management of male infertility. *J. Urol.* 2008. Vol. 180, No. 5. P. 1888–1889.

185. Saenz de Tejada I., Frutos J.A., Gaudio M., Florio V. Sildenafil and vardenafil using an in vitro phosphodiesterase activity assay. *Int. J. Impot. Res.* 2002. Vol.14, No. 4. P. 20-32.

186. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP - specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction / M. Boolell, M.J. Allen, S.A. Ballard, et al. *Int. J. Impot. Res.* 1996. Vol.8, No. 2. P. 47-52.

187. Simoni N. E., Gromoll M. J. Role of FSH in the regulation of spermatogenesis: clinical aspect / E. Nieschlag, Simoni, J. Gromoll. *Clin. Endocrinol.* 1999.Vol. 51. P. 139–146.
188. Singh G. Ultrastructural features of round-headed human spermatozoa. *Int. J. Fertil.* 1992.Vol. 3-4. P. 99-102.
189. Single nucleotide polymorphisms of USP26 in azoospermic men / A. Luddi, L. Crifasi, A. Quagliarello, et. al. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2016. Vol. 62, No. 6. P. 372-378.
190. Sofikitis N., Miyagawa I. Secretory dysfunction of the male accessory genital glands due to prostatic infections and fertility: a selected review of literature / N. Sofikitis. *Jpn. J. Fertil. Steril.* 1991. Vol.36. P. 690-699.
191. Sofikitis N.V., Miyagawa I. Collected via masturbation versus sexual intercourse. *J Androl.* 1993. Vol.14, No. 5. P. 366-373.
192. Specific expression of soluble adenylyl cyclase in male germ cells / M.L. Sinclair, X.Y. Wang, M. Mattia, et al. *Mol. Reprod. Dev.* 2000. Vol. 56, No. 1. P. 6-11.
193. Sperm Cell Driven Microrobots—Emerging Opportunities and Challenges for Biologically Inspired Robotic Design / A. V. Singh, et al. *Micromachines.* 2020. Vol. 11, No.4. P.448.
194. Sperm Chromatin Dispersion Test before Sperm Preparation Is Predictive of Clinical Pregnancy in Cases of Unexplained Infertility Treated with Intrauterine Insemination and Induction with Clomiphene Citrate / F.W. Vandekerckhove, I. De Croo, J. Gerris, et. al. *Front. Med. (Lausanne).* 2016. Vol. 3. P. 63.
195. Sperm chromatin structure and semen quality following occupational styrene exposure / H.Kolstad, J.P.E.Bunde, M. Spano, et al. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1999. Vol. 1. P. 70–73.
196. Sperm Micromotors for Cargo Delivery through Flowing Blood / H. Xu, et al. *ACS nano.* 2020. Vol. 14. No.3. P.2982-2993.

197. Sperm of patients with severe asthenozoospermia show biochemical, molecular and genomic alterations / O. Bonanno, G. Romeo, P. Asero, et. al. *Reproduction*. 2016. Vol. 152, No.6. P. 695-704.

198. Sperm Parameters before and after Swim-Up of a Second Ejaculate after a Short Period of Abstinence / et al. Manna C. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, No.4. P.1029.

199. Sperm selection in assisted reproduction: A review of established methods and cutting-edge possibilities / G. Marzano, et al. *Biotechnology Advances*. 2020. Vol. 40. P.107498.

200. Spermatozoal cell death-inducing DNA fragmentation factor- α -like effector A (CIDEA) gene expression and DNA fragmentation in infertile men with metabolic syndrome and normal seminogram / A.Z. Elsamanoudy, H.A. Abdalla, M. Hassanien, et. al. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2016.Vol. 8. P. 76.

201. Spermiogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice / F. Nantel, L. Monaco, N.S. Foulkes, et al. *Nature*. 1996. Vol. 380, No. 6570. P. 159 - 162.

202. Stress, sexual dysfunctions, and male infertility / A. Lenzi, F. Lombardo, P. Salacone, et al. *J. Endocrinol. Invest*. 2003. Vol.26, No. 3. P. 72-76.

203. Successful fertilization and establishment of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection in patients with globozoospermia / J.Liu, Z.Nagy, H.Joris, et al. *Hum. Reprod*. 1995. Vol. 3. P. 626-629.

204. Tadalafil 1 has no effect on spermatogenesis or reproductive hormones / W.J.Hellstrom, J.W.Overstreet, A. Yu, et. al. *J. Urol*. 2003. Vol. 70. P. 887-891.

205. Tadalafil has no effect on testes in rodents / P.J. Sausen, R.Y. Reams, L.L. Morford, G.N..Dietsch. *Int. J. Impot. Res*. 2002.Vol.14, No. 4. P. 82.

206. Teppa-Garran A. D.Current evaluation of male infertility / A. D.Teppa-Garran, A. Palacios-Torres. *Invest. Clin*. 2004. Vol. 45, No. 4. P. 355–370.

207. The control of male fertility by spermatid-specific factors: searching for contraceptive targets from spermatozoon's head to tail / S.R. Chen, A. Batool, Y.Q. Wang, et. al. *Cell Death Dis*. 2016. Vol. 7, No. 11. P. 2472.

208. The effect of follicle stimulating hormone therapy on human sperm structure (notulae spermologicae) / B.Baccetti, E.Strebler, S.Capitani, et al. *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 1955-1968.
209. The effect of sildenafil on human sperm motion and function from normal and infertile men / M. Burger, S.C. Sikka, T. Bivalacqua, et al. *Int J Impot Res.* 2000. Vol.12, No. 4. P. 229-234.
210. The effects of aging on semen parameters and sperm DNA fragmentation / V. Pino, et al. *JBRA Assisted Reproduction.* 2020. Vol. 24, No. 1. P.82.
211. The influence of l-carnitine on the expression of miRNAs in asthenospermia spermatozoa and the network regulation of the associated molecules / L. Liu, et al. *Andrologia.* 2020. Vol. 52, No.1. P.e13478.
212. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study Phase II: understanding PDE5 inhibitor treatment seeking patterns, among men with erectile dysfunction / W.A. Fisher, R.C. Rosen, I. Eardley, et al. *J. Sand M. J. Sex Med.* 2004. Vol.1, No. 2. P. 150-160.
213. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil / I. Saenz de Tejada, J. Angulo, P. Cuevas, et al. *Int. J. Impot. Res.* 2001. Vol.13, No. 5. P. 282-290.
214. Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate / E. A. Jannini, et al. *Fertility and sterility.* 2004. Vol. 81, No. 3. P. 705-707.
215. Tremellen K. Oxidative stress and of male infertility. *Hum. Reproduct.* 2008. Vol. 14, No. 3. P. 243–258.
216. Type 5 phosphodiesterase regulation of human sperm motility / D.L. Cuadra, P.J. Chan, C Patton, et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol.182, No. 5. P. 1013-1015.
217. Ubiquitin Carboxy-Terminal HydrolaseL3 Correlates with Human Sperm Count, Motility and Fertilization / M. Wang, T. Yu, L. Hu, et. al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11, No. 10. P. 0165198.

218. Ultrastructure and function of mitochondria in idiopathic asthenospermia: study of 151 cases / Z.M.Sun, C.F.Ding, Z.Z.Yan, Y.Z. Bao. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007. Vol. 87, No. 18. P. 1263-1265.

219. Use of testicular sperm for ICSI in oligozoospermic couples: how far should we go?/ A. Zini, P. V. Bach, A. H. Al-Malki, et. al. *Hum Reprod*. 2017. Vol. 32, No. 1. P. 7-13.

220. Van Batavia J.P. Fertility in disorders of sex development: A review / J.P. Van Batavia, T.F. Kolon. *J. Pediatr. Urol*. 2016. Vol. 12, No. 6. P. 418-425.

221. Vendrell F.J., Rubio C., Tarin J.J. The heparin – glutathione test: an alternative to the hypo – osmotic swelling test to select viable sperm for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2012. Vol. 87, No. 6. P. 1166 – 1171.

222. Vilfan I.D., Conwell C.C., Hud N.V. Formation of native-like mammalian sperm cell chromatin with folded bull protamine. *J. Biol. chem*. 2004. Vol. 2. P. 288-295.

223. Wathes D. C., Abayasekara D. R. E., Aitken R. J. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction. *Biology of reproduction*. 2007. Vol. 77, No. 2. P. 190-201.

224. What human sperm RNA-Seq tells us about the microbiome / G. M. Swanson, et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020. P.1-10.

225. When to perform karyotype analysis in infertile men? Validation of the European Association of Urology guidelines with the proposal of a new predictive model / E. Ventimiglia et al. *European urology*. 2016. Vol. 70, No. 6. P. 920-923.

226. Whole-exome sequencing of familial cases of multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF) reveals new DNAH1 mutations / A. Amiri-Yekta, C. Coutton, Z.E. Kherraf, et. al. *Hum. Reprod*. 2016. Vol. 31, No. 12. P. 2872-2880.

227. Wiland E., Kurpisz M. Chromosomal anomalies as a predisposing factor for male infertility. *Folia histochemica et cytobiologica*. 1997. Vol. 35, No. 2. P. 55-62.

228. Parameters in semen samples collected via masturbation from normozoospermic men or cryptozoospermic men participating in an assisted reproduction programme / Y. Yamamoto, N. Sofikitis, Y. Mio, et al. *Andrologia*. 2000. Vol. 32, No. 3. P. 131-138.

229. Zatcoff R.C., Smith M.S., Borkov G. Treatment of tinea pedis with socks containing copper impregnated fibers. *The Foot*. 2008. Vol. 18. P. 136-141.

230. Zinc oxide nanoparticles induce human multiple myeloma cell death via reactive oxygen species and Cyt-C/Apaf-1/Caspase-9/Caspase-3 signaling pathway in vitro / Z. Li, et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 122. P. 109712.

231. Zini A., Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian journal of andrology*. 2011. Vol. 13, No. 3. P. 374–381.

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медичного університету
МОЗ України

професор Візир В.А.

» 08 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Патогенетичні механізми виникнення порушень морфофункціонального стану сперматозоїдів та їх корекція у чоловіків репродуктивного віку в умовах великого промислового міста.
2. **Установа-розробник, автор:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної фізіології (69074, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського, 26), аспірант Ломейко О.О.
3. **Джерела інформації:**
 1. 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.
 2. 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.
4. **Де і коли введено:** кафедра патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, вересень-грудень 2018 року.
5. **Результати застосування методу:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри на практичних заняттях та лекціях з тем: «Патогенна дія фізичних та хімічних факторів», «Патофізіологія ендокринної системи. Порушення функції статевих залоз: первинні та вторинні стани гіпер- і гіпогонадизму. Причини та механізми розвитку екстрагенітальні прояви порушень функції статевих залоз» (обговорено на засіданні кафедри від 12.03.2019 р., протокол № 9).
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо патогенетичних особливостей впливу несприятливих факторів (хімічних та фізичних) на репродуктивну функцію, гормональний статус та морфофункціональний стан сперматозоїдів у чоловіків в залежності від специфіки виробничого середовища.
7. **Зауваження та пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження зав. кафедри патофізіології, д.мед.н., професор Ганчева Ольга Вікторівна.

Завідувач кафедри патофізіології
Запорізького державного медичного
університету МОЗ України,
професор

О.В. Ганчева

ДОДАТОК А2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Запорізького державного
 медичного університету МОЗ
 України
 професор Візир В.А.

09.02.2018

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Патогенетичні механізми виникнення порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів та їх корекція у чоловіків репродуктивного віку в умовах великого промислового міста.

2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної фізіології (69074, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), аспірант Ломейко О.О.

3. Джерела інформації:

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*. Полтава, 2018. Вип. 4, т. 2 (147). С. 156-161.

4. Де і коли впроваджено: кафедра акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету МОЗ України, лютий-травень 2018 року.

5. Результати застосування методу: матеріали використовувались у навчальному процесі кафедри на практичних заняттях та лекціях з тем: «Чоловіче непліддя: причини, ризики», «Етіологія чоловічого непліддя та методи корекції» (обговорено на засіданні кафедри 30.01.2018р., протокол №2).

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей розвитку чоловічого непліддя в умовах шкідливих чинників, гормональний статус та стан еякуляту у чоловіків в залежності від специфіки виробничого середовища.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження зав. кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, професор Авраменко Н.В.

Завідувач кафедри акушерства,
 гінекології та репродуктивної медицини ФПО
 Запорізького державного медичного університету
 МОЗ України, професор

Н.В. Авраменко

ДОДАТОК АЗ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Механізми виникнення порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів та їх корекція у чоловіків репродуктивного віку в умовах великого промислового міста (Запоріжжя та Запорізька область)
(назва пропозиції для впровадження)
3. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Ломейко Олена Олександрівна, Колесник Юрій Михайлович
(установа – розробник, її поштовий адрес, ПБ авторів)
4. Джерело інформації Корекція порушень сперматогенезу при чоловічому безплідді в умовах шкідливих професійних чинників. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2018. Вип. 4, т. 2 (147). С. 156–161 (Назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
5. Впроваджено за 2018р. в КУ «ОМЦРЛ»ЗОР
(назва лікувально-профілактичної установи)
6. Строки впровадження з 08.01.2018 по 20.07.2018р.р.
7. Загальна кількість спостережень 115
8. Ефективність впровадження: дозволяє покращити діагностику та лікування непліддя у чоловіків, що працюють у шкідливих умовах

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Покращення показників еякуляту в перші три місяці	120	115

Зауваження, додатки немає

« 07 » 20 18 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділенням репродуктивного здоров'я
КУ «ОМЦРЛ» ЗОР

С.І. Гаврилюк

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ТОВ «САНА-МЕД»
 О.М. Феськов
 (періодичні установи, в яких проводиться впровадження)
 15.06 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Механізми виникнення порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів та їх корекція у чоловіків репродуктивного віку в умовах великого промислового міста
2. Запорізька та Запорізька області
(назва пропозиції для впровадження)
3. Запорізької державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Мавковського, 26, Ломейко Олена Олександрівна, Колесник Юрій Михайлович
(установа – розробник, її поштовий адрес, ПІБ автор(ів))
4. Джерело інформації: Корекція порушень сперматогенезу при чоловічому безплідді в умовах шкідливих професійних чинників. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2018, Вип. 4, т. 2 (147), С. 156–161 (Назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, викідні дані статті, № патенту тощо)
5. Впроваджено за 2018р. в ТОВ «САНА-МЕД»
(назва лікувально-профілактичної установи)
6. Строки впровадження з 08.02.2018 по 20.06.2018р.р.
7. Загальна кількість спостережень – 130.
8. Ефективність впровадження: дозволяє покращити діагностику та лікування непліддя у чоловіків, що працюють у шкідливих умовах

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Покращення показників еякуляту в перші три місяці	150	130

Зауваження, додатки немає

«15» 06 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач поліклінічним відділенням



О.М. Феськова

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського державного медичного
університету МОЗ України
професор Шульгай А.Г.

« 18 » 02 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пронозії:** Патогенетичні механізми виникнення порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів та їх корекція у чоловіків репродуктивного віку в умовах великого промислового міста.
2. **Установа-розробник, автор:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної фізіології (69074, м. Запоріжжя, пр. Манковського, 26), аспірант Ломейко О.О.
3. **Джерела інформації:**
 1. 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.
 2. 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.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету МОЗ України, вересень-грудень 2018 року.
5. **Результати застосування методу:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри на практичних заняттях та лекціях з тем: «Патогенна дія фізичних та хімічних факторів», «Патофізіологія ендокринної системи. Порушення функції статевих залоз: первинні та вторинні стани гіпер- і гіпогонадизму. Причини та механізми розвитку, екстрагенітальні прояви порушень функції статевих залоз» (обговорено на засіданні кафедри 18.02.2019 р., протокол № 2).
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо патогенетичних особливостей впливу несприятливих факторів (хімічних та фізичних) на репродуктивну функцію, гормональний статус та морфо-функціональний стан сперматозоїдів у чоловіків в залежності від специфіки виробничого середовища.
7. **Зауваження та пронозії:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження: професор кафедри патофізіології, д.мед.н., професор Хара Марія Романівна.

Завідувач кафедри загальної патофізіології
Тернопільського державного медичного
університету МОЗ України, д.мед.наук.,
професор

О.В. Денефіль

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Української медичної
стоматологічної академії
професор Дворник В.М.

« 23 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Патогенетичні механізми виникнення порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів та їх корекція у чоловіків репродуктивного віку в умовах великого промислового міста.

2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної фізіології (69074, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), аспірант Ломейко О.О.

3. Джерела інформації:

1. Ломейко О.О. Морфологія сперматозоїдів та ендокринний статус чоловіків в умовах роботи зсільськогосподарськими добривами. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. № 1 (17), Т. 4. С. 72-77.

2. 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.

4. Де і коли введено: кафедра патофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, квітень-жовтень 2018 року.

5. Результати застосування методу: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри на практичних заняттях та лекціях з тем: «Патогенна дія фізичних та хімічних факторів», «Патофізіологія ендокринної системи». Обговорено на засіданні кафедри 21.03.2019 р., протокол №8.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо патогенетичних особливостей впливу несприятливих факторів (хімічних та фізичних) на репродуктивну функцію, гормональний статус та морфо-функціональний стан сперматозоїдів у чоловіків в залежності від специфіки виробничого середовища.

7. Зауваження та пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патофізіології

Української медичної стоматологічної академії

МОЗ України, професор



В. О. Костенко

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
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-біохімічній 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.

ДОДАТОК В
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. *The development of medical sciences: problems and solutions: Conference Proceedings*, (Brno, April 27-28, 2018). Публікація тез.
2. 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 – стендова доповідь, публікація тез.
3. I Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю. Харків, 15 травня 2019. Публікація тез.
4. Сучасні питання молекулярно-біохімічних 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. Публікація тез.