Міністерство охорони здоров’я України

Харківська медична академія післядипломної освіти

Міністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

**Березна Тетяна Володимирівна**

УДК 612.43-591.147-612.6-591.16-612.664-591.146

ДИСЕРТАЦІЯ

**Тактика ведення чоловіків з патосперміями на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла**

14.01.06 – урологія

Подається на здобуття ступеня кандидата медичних наук.

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

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Березна Т.В.

Науковий керівник: Антонян І.М., доктор медичних наук, професор

Харків – 2021

**АНОТАЦІЯ**

*Березна Т.В.*Тактика ведення чоловіків з патосперміями на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, 2021; Харківський національний медичний університет, Харків, 2021.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування чоловіків з патоспермією, що виникла внаслідок метаболічного синдрому і підвищеного індексу маси тіла, шляхом розробки оптимальної лікувально-профілактичної тактики.

Ретроспективно, за період з березня 2012 по грудень 2015 в клініці репродуктивної медицини ім. акад. В. І.Грищенко було обстежено 4880 чоловіків, у яких виконання спермограми супроводжувалося формуванням карти пацієнта із занесенням параметрів фізикального дослідження, що у результаті дозволяє диференціювати усіх обстежених чоловіків за ІМТ: 1 група з нормальною масою тіла (<24,9 кг/м2), ІІ група - з надмірною масою тіла (25-29,9 кг/м2) і ІІІ група з ожирінням І ст. (≥30-35 кг/м2).

Патоспермія діагностована у 3986 (81,68%) випадків. Середнє значення ІМТ у цих чоловіків дорівнювало 27,19, що достовірно не відрізнялося від групи з нормоспермією (р=0,17). Середній вік обстежених - 36,06 років. На підставі t-критерія Стьюдента було встановлене, що в групі з патосперміями середній вік був достовірно вищий (р=0,002).

Аналізуючи отримані дані, ми не знайшли достовірних змін частоти азооспермій і астеноспермій зі збільшенням показника ІМТ, проте частота діагностування і питома вага ОАТЗ в досліджуваних групах прямо пропорційно підвищуються зі збільшенням показника ІМТ - з 35,9% в групі з ІМТ<24,9 кг/м2 до 41,2 % в групі з ІМТ >30-35 кг/м2 (χ21-2=49,6; χ21-3=20,4; χ22-3=6,4).

Пацієнти були розподілені на дві групи. До першої увійшли 58 чоловіків, що отримували комплексне лікування, а саме: рекомендації дієтолога щодо зниження ваги (збільшення фізичного навантаження, нормалізація сну та уникання стресових ситуацій, зменшення калорійності їжі); судинні препарати, статини. Пацієнтам другої групи (n=60) вищезгадана терапія була доповнена ХГЛ за метою покращення ендокринної функції яєчок (1500 МО 1 раз кожні 4 доби) на період 12 тижнів. Дозу препарату вважали адекватною при підвищенні рівня загального тестостерону до норми і/або на 50% від вихідних нормальних мінімальних значень після 3-5 ін'єкцій препарату.

Усі пацієнти, які мали ІМТ>30 кг/м2 консультувалися у ендокринолога з приводу констатації фактору ожиріння. Тому лікувальні рекомендації передбачали додавання до терапевтичної схеми цукрознижувальних препаратів класу бігуанідів у середній добовій дозі 1000 мг.

Результати лікування оцінювали через 12 тижнів (саме такий термін зумовлює повний цикл сперматогенезу - 72-74 доби).

Наявність метаболічного синдрому та збільшений показник ОТ діагностували у 100% пацієнтів до початку лікування. Приєднання підвищеного АТ зафіксували у 23 (71,9%) пацієнтів першої групи та 25 (71,4%) – другої, резистентність до інсуліну – у 5 (15,6%) та 6 (17,1%), коефіцієнт атерогенності перевищував норму у 31 (96,9%) та 32 (91,4%) пацієнтів відповідно.

Завдяки результатам проведеної терапії можна відзначити зменшення кількості чоловіків з проявами метаболічного синдрому (на 18,7% у першій групі та на 31,4% - у другій), з гіпертонічною хворобою (на 15,6% та 31,4%), нормалізацію коефіцієнту атерогенності (37,5% та 51,4% пацієнтів відповідно). Необхідно зазначити, що у пацієнтів другої групи зафіксовано суттєве зменшення ваги, що призвело до достовірного зниження ІМТ (з 33,2±3,7 до 24±1,9 кг/м2). Аналізуючи дані гормонального статусу, можна відзначити збільшення рівня тестостерону водночас зі зниженням концентрацій маркерних гормонів, ФСГ, ЛГ. Але у пацієнтів другої групи, включених у дослідження, терапія хоріонічним гонадотропіном призвела до статистично значущого збільшення секреції загального тестостерону порівняно з першою групою. Так, від початку у пацієнтів рівень тестостерону становив 18,6±0,25 нмоль/л, а на тлі терапії хоріонічним гонадотропіном в другій групі дорівнював 31,4±4,3 нмоль/л (p1-3<0,004).

Аналізуючи середні значення ліпідного профілю пацієнтів з ОАЗТ перед початком лікування звертає увагу, що за винятком рівнів ЛПДНЩ та ТГ, усі показники мали негативні значення. Що до корекції показників ліпідного профілю, то можна відзначити статистично достовірну нормалізацію рівня ХС (з 7,68±1,31 до 3,1±0,7 ммоль/л, p1-3=0,003), майже вдвічі зниження показника ЛПДНЩ (з 0,83±0,12 до 0,42±0,08 ммоль/л, p1-3=0,005) та коефіцієнту атерогенності у другій групі (з 6,38±1,31 до 3,1±0,6 Од, p1-3=0,007). Результати отриманих даних переконливо доводять, що терапія хоріонічним гонадотропіном може бути ефективною в плані нормалізації базових параметрів гормонального статусу, що, в свою чергу, є потенційно необхідною умовою щодо забезпечення високоякісного сперматогенезу у пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла при нормальній або зниженій продукції ЛГ і ФСГ.

У нашому дослідженні, для артеріального кровообігу яєчок був характерним низький загальний периферичний опір. Спектр кровотоку представлений широкою систолічною і досить високою діастолічною складовими. Капсулярні та паренхіматозні артерії яєчка мали низькорезистентний доплерівський спектр кровотоку з високою діастолічною фазою. За даними різних авторів індекс резистентності в інтрапаренхіматозних судинах яєчка в середньому у дорослих пацієнтів дорівнює 0,57±0,09 см/с. Його коливання можуть бути в межах від 0,48 до 0,72 см/с.

На початку лікування у пацієнтів 1-ї групи середній об’єм правого яєчка склав 17,1±0,42 мл, лівого - 16,2±0,34 мл. При вимірюванні об'єму яєчок після 12 тижнів терапії ми отримали об’єм праворуч - 17,3±0,41 мл, ліворуч - 16,4±0,28 мл. На старті лікувальних заходів у пацієнтів 2-ї групі об’єм правого яєчка дорівнював 16,1±0,41 мл, лівого - 17,1±0,42 мл. Після лікування об’єм правого яєчка збільшився до 16,9±0,39 мл, лівого – до 17,7±0,42, що демонструє більш виражене збільшення параметрів сумарного об’єму при використанні в комплексній терапії ХГЛ (табл.5)

Відповідно, зростання сумарного обсягу яєчка в 1-й групі ліворуч склало 1,2%, праворуч - 1,1%, що не може розглядатися як достовірна динаміка зростання показників об’єму яєчок. Приріст сумарного об’єму в 2-й групі склав: ліворуч - 3,5%, праворуч - 4,9%, що перевищує аналогічні показники в 1-й групі. При аналізі артеріального кровотоку в систолічній фазі, а саме пікової систолічної швидкості у пацієнтів 1-ї групи, цей показник у правому яєчку дорівнював 7,2±0,25 см/с до лікування та 7,6±0,25 см/с - після лікування.

КДШ у пацієнтів 1-ї групи у лівому яєчку зафіксована на рівні 3,2±0,32 см/с до лікування та 3,4±0,25 см/с після лікування, праворуч - склала 3,1±0,28 см/с до лікування та 3,5±0,35 см/с після лікування. Подібна тенденція відмічена в зростанні показника КДШ у 2-й групі. Якщо стартовий показник складав праворуч 3,3±0,35 см/с, а ліворуч - 3,2±0,41 см/с, то після 12 тижнів лікування він збільшився праворуч до 4,6±0,33\* см/с, а ліворуч - до 4,2±0,25\* см/с (p<0,05).

У відсотковому значенні збільшення ПСШ у 1-й групі досягло 5,5% праворуч та 6,5% - ліворуч, але у 2-й групі підсумковий приріст ПСШ був більш вираженим і дорівнював у правому яєчку 23,1%, у лівому - 17,6%. Таку саму тенденцію зафіксували по відношенню до показника КДШ: у 1-й групі праворуч – 12,9%, ліворуч - 6,2%, а у 2-й групі праворуч – 39,4%, ліворуч – 31,2%. Аналізуючи отримані дані, ми не знайшли достовірних змін в зростанні об'єму яєчок у пацієнтів першої групи, проте у пацієнтів групи, де в терапію патоспермії вводився хоріонічний гонадотропін людини, зростання обʼєму яєчок носило демонстративний характер. При аналізі показників ПСШ, нами було виявлено достовірне покращення параметрів кровообігу у пацієнтів 2-ї групи, що свідчить про патогенетичну спрямованість рекомендованої терапії.

Аналізуючи динаміку результатів шкали оцінки зниження рівня андрогенів (за Morley) була виявлена значна кількість пацієнтів з дефіцитом тестостерону 82,35% пацієнтів у першій групі (р<0,01), 86,36% - у другій групі (р<0,01). При оцінюванні рівня андрогенів після лікування виявилося зниження показника андрогенного дефіциту в обох групах, але більш значного зниження вдалося досягти в другій групі пацієнтів. У порівнянні з першою групою цей показник склав 61,32% (р <0,01) через 3 місяці лікування, в другій групі 43,22% (р <0,01). Надалі, динамічно цифри знизилися у першій групі до 59,31% та 40,02% за період 6 місяців (р <0,01), та 56,54% і 38,11% відповідно за 12 місяців (р <0,01)

При оцінюванні даних опитувальника симптомів старіння чоловіків (AMS) після лікування виявилося зниження цих показників в обох групах, але очікуваного значного зниження вдалося досягти в другій групі пацієнтів. В першій групі показник склав 39,0±1,07 через 3 місяці лікування (р <0,01), у порівнянні з другою групою 25,55±2,11 (р <0,01). Через 6 місяців лікування цей показник в першій групі склав 38,1±1,01, а в другій 23±2,10. По завершенню 12 місяців ми отримали розходження по цифрах майже вдвічі: 31,3±1,09 та 18,02±1,05 (р <0,01)

Таким чином, застосування патогенетичної терапії доведено демонструє нормалізацію еректильної функції чоловіків, корегує прояви андрогенного дефіциту, що, в головному, позитивно вливає на репродуктивний чоловічий потенціал.

Прояви еректильної дисфункції були також відзначені на старті лікування і дорівнювали 15,0 ±1,03 балів в першій групі та 15,02±1,09 балів - у другій групі, що відповідає легкому ступеню еректильної дисфункції. При оцінюванні еректильної дисфункції після лікування виявилося значне підвищення цих показників в обох групах. У першій групі показник склав 17,0±1,07 через 3 місяці лікування, 19,3±1,09 - через 6 місяців та 21,88±1,03 через 12 місяців лікування. У порівнянні, в другій групі на початку лікування індекс еректильної дисфункції становив 15,02 ± 1,09, через 3 місяці - 18,06 ± 1,01, через 6 місяців - 20,01 ± 1,02, та у фіналі - 23,02±1,04.

При оцінці за шкалою депресії Бека в обох групах до лікування була зафіксована депресія середньої тяжкості, показник якої складав 20,36±1,87 у першій групі та 22,33±1,93 - у другій. При оцінюванні депресивної складової після лікування виявилося суттєве зниження цих показників в обох групах: у першій групі показник дорівнював 15,38±1,55 через 3 місяці, 14,38±1,44 - через 6 місяців, та 13,88±1,41 - через рік лікування (р <0,05). Демонстративно значні зміни зареєстровані у другій групі: 15,33±1,78 через 3 місяці лікування, 11,20± 1,75 - через 6 місяців лікування та 9,02± 1,21 - через рік призначень (р<0,05).

Аналізуючи дані рухливості, можна відзначити зростання показників фракції «А», практичну нормалізацію показників фракції «В» у першій групі (табл.8), але у пацієнтів другої групи терапія хоріонічним гонадотропіном призвела до статистично значущого збільшення зростання рухливості у всіх фракціях порівняно з першою групою. Так, у фіналі лікувального періоду у пацієнтів першої групи рівень рухливості за фракцією «А» дорівнював 5,8% (р=0,004), за фракцією «В» - 9,4% рухливих сперміїв (р=0,007). Однак на тлі терапії хоріонічним гонадотропіном у другій групі цей показник за фракцією «А» становив 8,4 % (р<0,001), за фракцією «В» - 11,1 % (р=0,005).

Аналізуючи середні значення рухливості сперміїв у пацієнтів з ОАЗТ перед початком лікування та по завершенню терапевтичного періоду, привертають увагу зміни, що відбулися як стосовно показників рухливості, так і стосовно показників «строгої» морфології сперміїв. У всіх досліджуваних пацієнтів до початку лікування спостерігалися комбіновані зміни морфологічної структури голівки, шийки та хвостика. Вищевказані зміни поєднувалися зі зниженими показниками концентрації та рухливості в обох групах.

Більш суттєві зміни зареєстровані у групі, де у складі комплексного лікування було введено хоріонічний гонадотропін людини (рис. 7). Особливе значення має факт збільшення кількісних показників: концентрація, загальна кількість зразка з урахуванням запланованої ДРТ у парах із чоловічим фактором та можливістю формування додаткових резервних кріодоз еякуляту. Збільшення параметрів рухливості та «строгої» морфології сперміїв надало можливість розпочати програми ДРТ у 54 пар пацієнтів з другої групи, та у 48 пар з першої групи.

Позитивний тест ХГЧ з реєстрацією внутрішньоматкової локалізації ембріонів підтверджено у 26 з 54 (48,14 %) жінок, направлених на програми ДРТ з діагнозом ОАТЗ у чоловіків в другій групі та у 18 з 48 (37,5%) жінок з першої групи. Результати отриманих даних переконливо доводять, що терапія хоріонічним гонадотропіном може бути ефективною в плані нормалізації базових параметрів гормонального статусу, що, в свою чергу є потенційно необхідною умовою щодо забезпечення високоякісного сперматогенезу у пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла при нормальній або зниженій продукції ЛГ і ФСГ.

Таким чином, динаміка показників рухливості та «строгої » морфології сперміїв до та після проведеного лікування (комбінація судинних препаратів, статинів, препаратів хоріонічного гонадотропіну людини), нормалізація ліпідного обміну, дотримання чітких рекомендацій пацієнтами щодо зниження ваги, корекції режиму та способу життя, демонструє перспективну методику комплексного лікування патоспермії у чоловіків на тлі МС та підвищеного ІМТ (рис. 8). Результативність програм індукції сперматогенезу з включенням препаратів хоріонічного гонадотропіну відображається в показниках частоти настання вагітностей в парах з чоловічим фактором безпліддя.

Таким чином, наукова новизна одержаних результатів у тому, що авторкою Доповнені наукові данні про те, що результати лікування чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому залежать від індексу маси тіла, важкості загальних проявів МС, його тривалості, порушень статевої функції.

Визначено, що комплексна терапія патоспермії, яка доповнена хоріонічним гонадотропіном людини з метою нормалізації ендокринної функції яєчок, суттєво покращує гормональний і ліпідний профіль та корегує прояви андрогенного дефіциту чоловіків.

Розширено наукові поняття про ефективність доплерографічного ультразвукового дослідження при оцінюванні показників кровообігу яєчок і результативності запропонованої комплексної терапії у пацієнтів з патоспермією на тлі метаболічного синдрому з підвищеним індексом маси тіла.

Доведена результативність комплексної терапії індукції сперматогенезу чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому з підвищеним індексом маси тіла, що відображається у збільшенні кількісних показників спермограми: концентрації, загальної кількості зразків з урахуванням запланованої ДРТ у парах із чоловічим фактором та можливістю формування додаткових резервних кріодоз еякуляту.

*Ключові слова:* патоспермія, метаболічний синдром, індекс маси тіла, хоріонічний гонадотропін людини.

**ANNOTATION**

*Berezna T.V.* Management of men with pathospermia on the background of metabolic syndrome and increased body mass index. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.06 - urology. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021; Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

Dissertation is sanctified to the increase of efficiency of diagnostics and treatment of men from патоспермією, that arose up as a result of metabolic syndrome and increased index of mass of body, by development of optimal medical and preventive tactics.

For the period from March 2012 to December 2015 we examined 4880 men in retrospect in the clinic of reproductive medicine named after V. I. Grishchenko. Besides performing spermogram we filled in their patient cards and added their parameters of the physical examination, which allowed to differentiate all examined men by body mass index. Group 1 included patients with normal body weight (<24.9 kg / m2), group 2 comprised patients with excess body weight (25-29.9 kg / m2) and group 3 had patients with obesity of the first degree (≥30-35 kg / m2).

Pathospermia was diagnosed in 3986 (81.68%) cases. The mean body mass index in these men was 27.19, which did not differ significantly from the group with normospermia (p = 0.17). The average age of the surveyed was 36.06 years. Based on Student's t-test, we found out that the mean age was significantly higher (p = 0.002) in the group with pathospermia.

Analyzing the obtained data, we did not find significant changes in the frequency of azoospermia and asthenospermia with increasing of body mass index (BMI), but the frequency of diagnosis and the proportion of oligoastenoteratozoospermia in the studied groups increased proportionally with increasing of body mass index (from 35.9% in the group with BMI <24.9 kg / m2 to 41.2% in the group with BMI> 30-35 kg / m2 (χ21-2=49.6; χ21-3=20,4; χ22-3=6.4).

Patients were divided into two groups. The first group included 58 men who received comprehensive treatment, namely: the recommendations of a nutritionist to lose weight (increase exercise, normalize sleep and avoid stressful situations, reduce the caloric content of food); vascular drugs, statins. For the second group patients (n = 60), the above-mentioned therapy was supplemented with human chorionic gonadotropin in order to improve the endocrine function of the testes (1500 IU once every 4 days) for a period of 12 weeks. The dose of the drug was considered adequate when increasing the level of total testosterone to normal and / or 50% of the original normal minimum values after 3-5 injections of the drug.

All patients with a BMI> 30 kg / m2 consulted an endocrinologist to determine obesity. Therefore, we added sugar-lowering drugs of the biguanide class in an average daily dose of 1000 mg to the therapeutic regimen treatment recommendations.

The results of treatment were evaluated after 12 weeks (this period of 72-74 days determines the full cycle of spermatogenesis).

The presence of metabolic syndrome and increased blood pressure was diagnosed in 100% of patients before treatment. Joining high blood pressure was recorded in 23 (71.9%) patients of the first group and 25 (71.4%) patients of the second group, insulin resistance was observed in 5 (15.6%) and 6 (17.1%) patients, the coefficient of atherogenicity exceeded norm in 31 (96.9%) and 32 (91.4%) patients, respectively.

Due to the results of the therapy it became possible to note a decrease in the number of men with manifestations of metabolic syndrome (by 18.7% in the first group and by 31.4% in the second group), with hypertension (by 15.6% and 31.4%), normalization atherogenic factor (37.5% and 51.4% of patients, respectively). It should be noted that there was a significant weight loss, which led to a significant decrease in BMI (from 33.2 ± 3.7 to 24 ± 1.9 kg / m2) in patients of the second group. Analyzing the data of hormonal status, we noted an increase in testosterone levels simultaneously with a decrease in the concentrations of marker hormones, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone. However, chorionic gonadotropin therapy in the second group patients resulted in a statistically significant increase in total testosterone secretion compared to the first group. Thus, from the beginning, the level of testosterone in patients was 18.6 ± 0.25 nmol / l, and on the background of chorionic gonadotropin therapy it was 31.4 ± 4.3 nmol / l (p1-3 <0.004) in the second group.

Analyzing the mean values of the lipid profile of patients with oligoastenoteratozoospermia before treatment, we noted that except for the levels of very low-density lipoproteins and triglycerides, all indicators were negative. As for the correction of lipid profile, we could see a statistically significant normalization of cholesterol levels (from 7.68 ± 1.31 to 3.1 ± 0.7 mmol / l, p1-3 = 0.003), almost halving the rate of very low-density lipoproteins (from 0.83 ± 0.12 to 0.42 ± 0.08 mmol / l, p1-3 = 0.005) and the coefficient of atherogenicity in the second group (from 6.38 ± 1.31 to 3.1 ± 0.6 Units, p1-3 = 0.007). The obtained results convincingly proved that chorionic gonadotropin therapy can be effective in terms of normalization of basic parameters of hormonal status, which, in turn, is a potentially necessary condition for ensuring high quality spermatogenesis in patients with oligoastenoteratozoospermia on the background of metabolic syndrome and increased body mass index at normal or reduced production of luteinizing hormone

and follicle-stimulating hormone.

In our study, testicular arterial circulation was characterized by low total peripheral resistance. The spectrum of blood flow is represented by a wide systolic and rather high diastolic components. Capsular and parenchymal arteries of the testis had a low-resistance Doppler blood flow spectrum with a high diastolic phase. According to various authors, the resistance index in the intraparenchymal vessels of the testis was 0.57 ± 0.09 cm / s in adult patients on average. Its oscillations can range from 0.48 to 0.72 cm / s.

At the beginning of treatment, the average volume of the right testicle was 17.1 ± 0.42 ml, and the left was 16.2 ± 0.34 ml in group 1 patients. When measuring testicular volume after 12 weeks of therapy, we obtained the right testicle volume 17.3 ± 0.41 ml, and the left testicle 16.4 ± 0.28 ml. The volume of the right testicle was 16.1 ± 0.41 ml, the left was 17.1 ± 0.42 ml in patients of group 2 at the beginning of treatment. After treatment, the volume of the right testicle increased to 16.9 ± 0.39 ml, the left - to 17.7 ± 0.42, which shows a more pronounced increase in the parameters of the total volume when used in complex therapy of human chorionic gonadotropin.

Accordingly, the growth of the total testicular volume in the first group on the left was 1.2%, on the right - 1.1%, which cannot be considered significant dynamics of testicular volume growth. The increase in total testicular volume in the second group was: on the left - 3.5%, on the right - 4.9%, which exceeds the same indicators in the first group. In the analysis of arterial blood flow in the systolic phase, namely the peak systolic velocity in patients of the first group, this indicator in the right testicle was equal to 7.2 ± 0.25 cm / s before treatment and 7.6 ± 0.25 cm / s after treatment.

The final diastolic speed in patients of the first group in the left testicle was recorded at 3.2 ± 0.32 cm / s before treatment and 3.4 ± 0.25 cm / s after treatment, on the right it was 3.1 ± 0.28 cm / s before treatment and 3.5 ± 0.35 cm / s after treatment. A similar trend was observed in the growth of the final diastolic speed in the second group. If the starting value was 3.3 ± 0.35 cm / s on the right and 3.2 ± 0.41 cm / s on the left, then after 12 weeks of treatment it increased to 4.6 ± 0.33 \* cm / s on the right, and to 4.2 ± 0.25 \* cm / s (p <0.05) on the left.

In percentage terms, the increase in peak systolic velocity reached 5.5% on the right and 6.5% on the left in the first group, but in the second group the final increase in peak systolic velocity was more pronounced and was equal to 23.1% in the right testicle, and 17.6% in the left. The same trend was recorded in relation to the final diastolic speed indicator: in the first group it was 12.9% on the right, and 6.2% on the left; in the second group it was 39.4% on the right, and 31.2% on the left. Analyzing the obtained data, we did not find significant changes in testicular volume growth in patients of the first group, but in patients of the group where human chorionic gonadotropin was introduced in the treatment of pathospermia, testicular volume growth was demonstrative. When analyzing peak systolic velocity indicators, we found a significant improvement in blood circulation parameters in the second group patients, which indicates the pathogenetic orientation of the recommended therapy.

Having analyzed the dynamics of the results of the scale for assessing the reduction of androgen levels (according to Morley) we revealed a significant number of patients with testosterone deficiency 82.35% of patients in the first group (p <0.01), and 86.36% in the second group (p <0.01). When assessing the level of androgens after treatment, we noted a decrease in androgen deficiency in both groups, but a more significant reduction was achieved in the second group of patients. Compared with the first group, this figure was 61.32% (p <0.01) after 3 months of treatment, and 43.22% (p <0.01) in the second group. Further, the figures decreased dynamically in the first group to 59.31% and 40.02% over a period of 6 months (p <0.01), and to 56.54% and 38.11%, respectively, over 12 months (p <0.01).

When evaluating the data of the questionnaire of male symptoms of aging after treatment, a decrease in these indicators was found in both groups, but the expected significant reduction was achieved in the second group of patients. In the first group the indicator was 39.0 ± 1.07 after 3 months of treatment (p <0.01), compared with the second group, where it was 25.55 ± 2.11 (p <0.01). After 6 months of treatment, this figure in the first group was 38.1 ± 1.01, and in the second group it was 23 ± 2.10. At the end of 12 months, we obtained a difference in numbers almost twice: 31.3 ± 1.09 and 18.02 ± 1.05 (p <0.01).

Thus, the use of pathogenetic therapy has demonstrated the normalization of erectile function in men, correction of the manifestations of androgen deficiency, which, mainly, has a positive effect on male reproductive potential.

Manifestations of erectile dysfunction were also noted at the beginning of treatment and were equal to 15.0 ± 1.03 points in the first group and 15.02 ± 1.09 points in the second group, which corresponds to a mild degree of erectile dysfunction. When assessing erectile dysfunction after treatment, we observed a significant increase in these indicators in both groups. In the first group the indicator was 17.0 ± 1.07 after 3 months of treatment, 19.3 ± 1.09 after 6 months of treatment, and 21.88 ± 1.03 after 12 months of treatment. In comparison with the second group at the beginning of treatment the index of erectile dysfunction was 15.02 ± 1.09, after 3 months it was 18.06 ± 1.01, after 6 months it equaled 20.01 ± 1.02, and after 12 months of treatment it was 23.02 ± 1.04.

When assessing men by the Beck depression scale before treatment, we recorded moderate depression in both groups, which was 20.36 ± 1.87 in the first group and 22.33 ± 1.93 in the second one. When assessing the depressive component after treatment, there was a significant decrease in these indicators in both groups: in the first group the indicator was equal to 15.38 ± 1.55 after 3 months, 14.38 ± 1.44 after 6 months, and 13.88 ± 1.41 after a year of treatment (p <0.05). Significant changes were registered in the second group: 15.33 ± 1.78 after 3 months of treatment, 11.20 ± 1.75 after 6 months of treatment, and 9.02 ± 1.21 after a year of treatment (p <0.05).

Analyzing the mobility data, we observed the growth of fraction "A", the practical normalization of fraction "B" in the first group, but chorionic gonadotropin therapy led to a statistically significant increase in mobility in all fractions of the second group patients compared to the first group. Thus, at the end of the treatment period in patients of the first group the level of motility in fraction "A" was 5.8% (p = 0.004), in fraction "B" it was 9.4% of motile sperm (p = 0.007). However, on the background of chorionic gonadotropin therapy in the second group, this figure for fraction "A" was 8.4% (p <0.001), and 11.1% (p = 0.005) for fraction "B".

Analyzing the average values of sperm motility in patients with oligoastenoteratozoospermia before treatment and at the end of the treatment period, attention is drawn to the changes that have occurred both in terms of motility and in terms of "strict" morphology of sperm. Combined changes in the morphological structure of the head, neck and tail were observed in all studied patients before treatment. The above changes were combined with reduced concentration and mobility in both groups.

More significant changes were registered in the group where human chorionic gonadotropin was introduced as a part of complex treatment. Of particular importance is the fact of increasing the quantitative indicators: concentration, the total number of the sample, taking into account the planned assisted reproductive technologies in pairs with the male factor and the possibility of forming additional reserve cryoses of ejaculate. The increase in motility parameters and "strict" morphology of sperm allowed starting assisted reproductive technologies programs in 54 pairs of patients from the second group, and in 48 pairs from the first group.

A positive human chorionic gonadotropin test with registration of intrauterine embryo localization was confirmed in 26 out of 54 (48.14%) women referred to assisted reproductive technologies programs diagnosed with oligoastenoteratozoospermia in men of the second group and in 18 out of 48 (37.5%) women of the first group. The results convincingly proved that chorionic gonadotropin therapy can be effective in terms of normalization of basic parameters of hormonal status, which, in turn, is a potentially necessary condition for ensuring high quality spermatogenesis in patients with oligoastenoteratozoospermia on the background of metabolic syndrome and increased body mass index at normal reduced production of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone.

Thus, the dynamics of motility and "strict" morphology of sperm before and after treatment (combination of vascular drugs, statins, and human chorionic gonadotropin drugs), normalization of lipid metabolism, adherence to clear recommendations for patients to lose weight, adjust diet and lifestyle, demonstrates prospective methods of complex treatment of pathospermia in men on the background of metabolic syndrome and elevated BMI. The effectiveness of spermatogenesis induction programs with the inclusion of chorionic gonadotropin drugs is reflected in the incidence of pregnancies in couples with male factor infertility.

Thus, scientific novelty of the got results in that an author is updated scientific data on the results of treatment of men with pathospermia on the background of metabolic syndrome which depend on the body mass index, the severity of the general manifestations of metabolic syndrome, its duration, and sexual dysfunction.

In order to normalize the endocrine function of the testes we supplemented the complex therapy of pathospermia with human chorionic gonadotropin, which significantly improved the hormonal and lipid profile and corrected the manifestations of androgen deficiency in men.

The research allowed broadening the scientific concepts about the effectiveness of Doppler ultrasound in assessing the blood circulation of the testicles and the effectiveness of the proposed complex therapy in patients with pathospermia on the background of metabolic syndrome with high body mass index.

We proved the effectiveness of complex therapy of spermatogenesis induction in men with pathospermia on the background of metabolic syndrome with increased body mass index. It is reflected in the increase of spermogram quantitative indicators: concentration, total number of samples taking into account the planned assisted reproductive technology in pairs with male factor and the possibility of forming additional reserve cryoses of ejaculate.

*Key words:* pathospermia, metabolic syndrome, body mass index, human chorionic gonadotropin.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

***Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

1. Антонян І. М., Березна Т. В., Чепенко А. В. Оцінка рівнів статевих гормонів та ліпідного профілю у чоловіків із безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індексу маси тіла. *Міжнародний медичний журнал.* 2016; 4:42-45. *(Здобувачем особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовані отримані результати, написані основні розділи статті).*
2. Антонян І.М., Березна Т.В., Чепенко А.В. Шляхи корекції чоловічого безпліддя на тлі метаболічного синдрому та високого індексу маси тіла. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».* 2016; 16; 1:55-57. *(Здобувачем вивчені джерела літератури з досліджуваної теми, здійснений набір клінічного матеріалу та статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків, оформлення та написання статті)*.
3. Березна Т. В. Корекція андрогенного статусу чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індекса маси тіла. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія.* 2018;18; 1:5-9.
4. Antonyan I., Bereznaya T. Pathospermia in the patients with high body mass index. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(05): 289-293. *(Здобувачем вивчені джерела літератури з досліджуваної теми, здійснений набір клінічного матеріалу та статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків, оформлення та написання статті)*.
5. Антонян І.М., Березна Т.В. Зміни показника «строгої морфології за Крюгером» як результат лікування чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому. *Norwegian journal of development of the international science*. 2021; 58 (1): 12-16. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*

***Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації***

1. Антонян И.М., Березная Т.В., Чепенко А.В. Влияние индекса массы тела на развитие патоспермии. В: «Урологія, андрологія, нефрологія – 2016»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24-25 травня 2016 р. / ред. кол. : В. М. Лісовий, І. М. Антонян, Н. М. Андон’єва [та ін.]. Харків, 2016; 109.
2. Антонян І.М., Березна Т.В. Зміни кровообігу у чоловіків на тлі метаболічного синдрому та явищ патоспермії. В: Матеріали конференції «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів», м. Київ, 27-29 квітня 2017 р. *Урологія*. 2017; 21; 2:105-106.
3. Антонян І. М. Корекція андрогенного статусу чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індекса маси тіла. В: «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення»: матеріали ювілейної науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24-25 травня 2018 р. / ред. кол. : В. М. Лісовий, І. М. Антонян, Н. М. Андон’єва [та ін.]. Харків, 2018; 118‒120.
4. Антонян І.М., Березна Т.В. Результати лікування патоспермії у чоловіків на тлі метаболічного синдрому. В: Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м. Дніпро, 4–5 жовтня 2018 р. *Урологія*. 2018; 22; 3: 127-128.
5. Антонян І.М., Березна Т.В. Зміни показника «строгої морфології за Крюгером» як результат лікування чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому. В: «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 30-31 травня 2019 р. / ред. кол. : В. М. Лісовий, І. М. Антонян, Н. М. Андон’єва [та ін.]. Харків, 2019; 136.

**ЗМІСТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | стор. |
| СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ................................................................ | | 23 |
| ВСТУП................................................................................................................. | | 24 |
| Розділ 1. | ФЕРТИЛЬНІСТЬ ЧОЛОВІКІВ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ | 29 |
| 1.1. | Сучасний стан репродуктивного здоров'я чоловіків | 29 |
| 1.2. | Патофізіологічні ефекти метаболічного синдрому на основні органи і системи | 33 |
| 1.3. | Вплив метаболічного синдрому на чоловічу статеву систему | 39 |
| 1.3.1. | Метаболічний синдром і андрогенодефіцит | 40 |
| 1.3.2. | Метаболічний синдром та ендокринна складова | 42 |
| 1.3.3. | Метаболічний синдром та психічна складова | 44 |
| 1.3.4. | Фертильність чоловіків при метаболічному синдромі | 46 |
| 1.4. | Патофізіологічні механізми ушкодження сперматогенезу у чоловіків з ожирінням | 49 |
| 1.5. | Методи лікування чоловічої інфертильності при метаболічному синдромі | 55 |
| 1.6. | Вплив метаболічного синдрому, ожиріння у чоловіка на результати ДРТ | 57 |
| Розділ 2. | МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ | 60 |
| 2.1. | Характеристика обстежених пацієнтів | 60 |
| 2.2. | Методи обстеження | 65 |
| 2.3. | Статистична обробка результатів | 74 |
| Розділ 3. | РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНь | 75 |
| 3.1. | Ретроспективний аналіз виявлення патоспермії на тлі підвищеного індексу маси тіла у Кліниці репродуктивної медицини імені академіка В.І.Грищенка | 75 |
| 3.2. | Оцінка рівнів статевих гормонів та ліпідного профілю у чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індекса маси тіла | 78 |
| 3.3. | Можливості кольорового ультразвукового доплерівського картування та імпульсної доплерографії в діагностиці та ефективності комплексної терапії чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому | 83 |
| 3.4. | Корекція андрогенного статусу чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індекса маси тіла | 87 |
| 3.5. | Зміни показника «строгої морфології за Крюгером» як результат лікування чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому | 91 |
| АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ........................ | | 98 |
| ВИСНОВКИ.......................................................................................................... | | 111 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ........................................................... | | 113 |
| Додаток А……………………………………………………………………….. | | 137 |
| Додаток Б……………………………………………………………………….. | | 125 |

**СПИСОК УМОВНИХ** **СКОРОЧЕНЬ**

АТ – артеріальний тиск

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – індекс резистивності

КА – коефіцієнт атерогенності

КДШ – кінцева діастолична швидкість

ЛГ – лютеїнизуючий гормон

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротєїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротєїди низької щільності

МС – метаболічний синдром

ОАТЗ – олігоастенотератозооспермія

ПСШ – пікова систолична швидкість

ТГ – тригліцериди

ФСГ – фолікулостимулючий гормон

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ХС – холестерин

ВСТУП

**Актуальність теми дослідження**

Останніми роками метаболічний синдром (МС) привертає значну увагу фахівців майже усіх медичних спеціальностей через взаємозв’язок з розвитком інсулінорезистентного цукрового діабету, високим ризиком серцево-судинних та онкологічних захворювань, інсультів тощо. МС позиціонується як плеяда порушень, зокрема ожиріння (з вісцелярним розподілом жирової клітковини), дисліпідемію, артеріальну гіпертензію та порушення метаболізму глюкози, що асоціюється з інсулінорезистентністю (Dandona P., 2015; Тюзиков И.А., 2013).

Поширеність МС коливається від 5 до 30% серед населення планети. За даними різних авторів, його поширеність в індустріальних країнах серед населення старше 30 років дорівнює 10-20% (Kahn R., Buse J., 2009; Hammarsten J., Peeker R., 2011).

У деяких роботах було показано, що у чоловіків з проявами МС є дефіцит тестостерона, проте досі не вивчений вплив метаболічних змін на стан чоловічої репродуктивної системи. На сьогодні лише в небагатьох дослідженнях вивчався взаємозв'язок між об'єктивними показниками ожиріння (маса, ІМТ, індекс талія/ стегно) і якістю сперми (Fejes I., Koloszar S., 2015; Magnusdottir E.V., Torsteinsson T., 2014). У декількох з них виявлена негативна кореляція ІМТ з кількістю і якістю еякуляту, але недостатньо вивчені види сперматологічних змін у (оліго-, астено-, тератозоо-, азооспермія), а також кореляційна залежність розвитку ступенів патоспермії від гормонального статусу пацієнтів, ІМТ та клінічних проявів МС. Крім того, лише поодинокі роботи присвячені особливостям кровообігу в яєчках у чоловіків на тлі підвищеного ІМТ та МС, що є одним з важливих факторів розвитку патоспермій (Robeva R., Kirilov G., 2016; Sexton W.J., Jarow J.P., 2017).

Вивчення порушення фертильності у чоловіків з метаболічним синдромом, а також розробка алгоритму діагностики та лікування цієї групи пацієнтів обумовлює актуальність обраної теми, вирішення якої є важливою медичною проблемою у зв'язку з тим, що цей стан сприяє погіршенню якості життя пацієнтів. Крім того, вивчення цієї проблеми має соціальне значення, оскільки порушення фертильності призводить до зростання числа безплідних шлюбів та сприяє погіршенню демографічних показників країни.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дисертаційна робота виконувалася відповідно до НДР кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Сучасні аспекти діагностики та лікування урологічних захворювань» (№ держ. реєстрації 0117U000598).

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики та лікування чоловіків з патоспермією, що виникла внаслідок метаболічного синдрому і підвищеного індексу маси тіла, шляхом розробки оптимальної лікувально-профілактичної тактики.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити взаємозвʼязок індексу маси тіла та видів патоспермії.
2. Вивчити зміни гормонального і ліпідного профілю у пацієнтів з олігоастенотератозооспермією (ОАЗТ) на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла, оцінити вплив запропонованого лікувального комплексу на динаміку цих показників.
3. Проаналізувати динаміку ультразвукових показників кровотоку яєчка у пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому протягом періоду лікування
4. Дослідити особливості змін показників андрогенного статусу, еректильної функції та рівня депресивності у пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому.
5. Оцінити зміни спермограм пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла при застосуванні комплексних лікувально-діагностичних заходів.
6. Розробити алгоритм комплексного лікування пацієнтів з ОАЗТ в залежності від вираженості метаболічного синдрому.

*Об'єкт дослідження*:патоспермія у чоловіків з метаболічним синдромом та підвищеною масою тіла.

*Предмет дослідження*:гормональні зміни (тестостерон, ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол), ліпідний профіль (ХС, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА), андрогенний статус, еректильна дисфункція, рівень депресивності, спермограма, ультразвукові доплерометричні показники

*Методи дослідження*:загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, ультразвукові, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів**

Доповнені наукові данні про те, що результати лікування чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому залежать від індексу маси тіла, важкості загальних проявів МС, його тривалості, порушень статевої функції.

Визначено, що комплексна терапія патоспермії, яка доповнена хоріонічним гонадотропіном людини з метою нормалізації ендокринної функції яєчок, суттєво покращує гормональний і ліпідний профіль та корегує прояви андрогенного дефіциту чоловіків.

Розширено наукові поняття про ефективність доплерографічного ультразвукового дослідження при оцінюванні показників кровообігу яєчок і результативності запропонованої комплексної терапії у пацієнтів з патоспермією на тлі метаболічного синдрому з підвищеним індексом маси тіла.

Доведена результативність комплексної терапії індукції сперматогенезу чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому з підвищеним індексом маси тіла, що відображається у збільшенні кількісних показників спермограми: концентрації, загальної кількості зразків з урахуванням запланованої ДРТ у парах із чоловічим фактором та можливістю формування додаткових резервних кріодоз еякуляту.

**Практична значимість.** Розроблений комплекс лікувально-оздоровчих терапії патоспермії, що виникла внаслідок метаболічного синдрому і підвищеного індексу маси тіла, у світі індивідуалізації підходів до пацієнта та вибору тактики лікування чоловічого безпліддя.

Визначено, що патогенетична терапія ОАЗТ, яка була доповнена хоріонічним гонадотропіном людини з метою покращення ендокринної функції яєчок, корегує показники андрогенного дефіциту чоловіків.

Запропонована комплексна терапія патоспермії дозволяє покращити результати лікування пацієнтів, знизити прояви метаболічного синдрому та надає можливість розпочати програми ДРТ.

Отримані результати впроваджені в роботу КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології їм. В.І.Шаповала», клініки репродуктивної медицини імені академіка В.І.Грищенко. Теоретичні положення і практичні рекомендації включені до навчального процесу кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача**. Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук й аналіз наукової літератури за темою роботи. Спільно з науковим керівником – завідувачем кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, д.мед.н., проф. Антоняном І.М. визначено напрямки досліджень, сформульовано мету, завдання та теоретичне узагальнення даних. Здобувачем самостійно здійснено набір та обробку первинного матеріалу, формування клінічних груп.

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення дисертаційного дослідження викладалися і обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія - 2016» (м. Харків, 2016); на конференції «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів» (м. Київ, 2017); на ювілейній науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (м. Харків, 2018); на науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (м. Дніпро, 2018); на науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (м. Харків, 2019, 2021).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з яких 5 статей надруковано в рекомендованих МОН України наукових фахових виданнях, у збірниках науково-практичних праць надруковано 5 тез.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 147 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», розділу власних досліджень, який містить 5 підрозділів, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 200 посилань (31 кирилицею і 169 - латиницею). Роботу проілюстровано 15 таблицями, 9 рисунками.

**Розділ 1**

**ФЕРТИЛЬНІСТЬ ЧОЛОВІКІВ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

**1.1. Сучасний стан репродуктивного здоров'я чоловіків**

Безпліддя - це нездатність соматично здорової сімейної пари репродуктивного віку, яка не застосовує засоби контрацепції, досягти зачаття протягом 12 місяців регулярного статевого життя [12,45]. Частота безплідних шлюбів в світі катастрофічно зростає: в Європі і США вона становить 15%, в Канаді - 17%, а в Росії наближається до 20% [28,112]. Останнім часом чоловіче безпліддя зрівнялася по частоті з жіночим - частота «чоловічого» фактора в сімейному безплідді досягає 40-50% [3,4].

Серед причин безпліддя подружніх пар, частка чоловічого фактора становить 25-40%, тому збільшення кількості випадків чоловічого безпліддя, безумовно, є важливою проблемою сучасності [1, 2, 3]. Прогноз щодо цієї складової сімейного безпліддя невтішний, оскільки в популяції здорових чоловіків протягом останніх 50 років відзначається прогресивне зниження кількості і якості сперматозоїдів, що знайшло своє відображення в останньому V перегляд референтних показників еякуляту репродуктивно здорових чоловіків (WHO, 2010) [2].

В цілому по Україні також спостерігається зростання як загальної кількількості зареєстрованих, так і осіб з вперше встановленим подібним діагнозом. Згідно зі статистичними даними, якщо за 2001-2005 рр. збільшення кількості осіб, які перебувають на обліку, становила 24,8%, то за наступні 2006-2010 рр. зросла до 31,3%; вперше виявлених випадків - на 17,6% і 48,6% відповідно [4]. За даними української Асоціації репродуктивної медицини, частка чоловічого безпліддя в порівнянні з жіночим склала відповідно 23,3% і 76,7%, що пов'язано з тими ж причинами [5].

Найважливішим стратегічним напрямом соціальної політики держави являється профілактика, збереження і відновлення здоров'я населення, вікова структура якого останніми роками неухильно зміщується у бік старіння. Це неминуче призводить до зменшення чисельності населення і людей фертильного віку [132]. Якщо охарактеризувати показники фертильності у чоловіків за останні 75 років (часу існування кількісного сперміологічного аналізу), то відмітною рисою ХХ-го століття є зниження фертильності чоловіків.

За увесь вказаний період кількісного аналізу спермограм кількість сперматозоїдів, що відповідає нижній межі норми переглядалося ВООЗ неодноразово, внаслідок чого було зменшено у 3 рази. Така зміна нормативних показників сперматогенної функції людини може свідчити про можливі початкові підвищені критерії, а також про поступове зменшення параметрів генеративної функції.

Прогноз щодо цієї складової сімейного безпліддя невтішний, оскільки в популяції здорових чоловіків протягом останніх 50 років відзначається прогресивне зниження кількості і якості сперматозоїдів, що знайшло своє відображення в V перегляді референтних показників еякуляту репродуктивно здорових чоловіків (WHO, 2010) [2] (табл.1.1).

Таблиця 1.1

Референтні показники еякуляту репродуктивно здорових чоловіків

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Автор | Рік | Концентрація, млн./мл | Обʼєм, мл | Рухливість, % |
| Davis | 1943 | 4 | 60 | 80 |
| Sharren | 1972 | 2 | 40 | 70 |
| Eliasson | 1981 | 2 | 20 | 50 |
| Van Zyl | 1976 | 2 | 10 | 30 |
| Норми ВОЗ | 1999 | 2 | 20 | 50 |
| Норми ВОЗ | 2010 | 1,5 | 18 | 32 |

З приводу останнього припущення в науковій літературі виникла дискусія, завдяки опублікованим нещодавно повідомленням о зниженні активності сперматогенезу у чоловіків в різних країнах при проведенні ретроспективної оцінки параметрів спермограмми в останні десятиліття.

Засадничими доказами зниження параметрів активності, що дійсно відбувається сперматогенезу міститися у висновках аналітичного дослідження у якому узагальнені дані десятків наукових статей впродовж 50 років присвячені абсолютним показникам генеративної сфери у здорових чоловіків […].

Дослідження представлене абсолютними цифрами спермограмм 14947 чоловіків ( 18-65 років), якою проводилося сперміологічне обстеження по всьому світу. Встановлено, що кількість сперміїв у 1 мл знизилася з 113 млн. до 66 млн. за 50 років (тобто в 1,7 рази за цей період). Впродовж цього часу цей об'єм еякулята зменшився з 3,4 до 2,75 мл.

Дослідження проведені у Франції і Великобританії, показали зниження за останні 10-12 років загального змісту і середньої концентрації сперматозоїдів з 310 млн. до 78 млн. і зниження долі морфологічно незмінених сперматозоїдів. Швидкість зменшення цих значень відбувалася в розрахунку близько 2% за рік.

При ретроспективному аналізі у Бельгії виявлено зниження показників рухливості і долі морфологічно нормальних сперматозоїдів за 17 років при стабільній загальній кількості сперматозоїдів в еякуляте при обстеженні стандартними методами кандидатів у донори.

У 1990 р. виявлені морфологічно субнормальні характеристики спермограмми більші, ніж у 40% обстежених, а до 1980 г.- лише у 5%. Таким чином, кількість кандидатів в донори сперми, відсторонених із-за її низьких показників, збільшилася з 13 до 54%.

У результаті ці інформаційні повідомлення, а також дані про зниження сперматогенної функції в останні десятиліття в Німеччині, Греції і Італії, служать підгрунтям для висновку про загальному зниженні сперматогенної функції у європейських чоловіків.

Певні особливості в зниженні сперматогенезу відмічені у США: при дослідженні спермограми 1983 чоловіків з нормальною фертильністю впродовж 25 років(1970-1994) не було виявлено динаміки до порушення змісту сперміїв. Проте, визначалася значна варіабільність концентрації сперміїв в залежності від місця проживання (з амплітудою коливань від 131,5 до 72,7 млн. /мл).

Схожа картина спостерігається також в Канаді, де при дослідженнях, проведених в 11 репродуктологічних центрах (біля 49 тис. спостережень), виявили негативну динаміку в плані зниження змісту сперматозоїдів. При цьому варіабільність показників між окремими центрами були значно істотними (розрізнялися у відношенні величини показників від 48,6 до 104,5 млн./мл), так і в ступені зниження – до 52- 63% від початкових значень.

Цікаві спостереження є серією з 2 досліджень проведених нещодавно у Фінляндії: використовувався гістологічний аналіз патолого-анатомічних відділень, досліджені гістологічні препарати тестикул у осіб чоловічої статі з синдромом раптової смерті. При цьому в ході досліджень отримані гістологічні препарати з характерним видом порушення фертильності, виявлено зниження об'єму і абсолютної ваги тестикул, зменшення розмірів сімʼяних проток і канальців, збільшення в відсотковому відношенні долі фіброзної тканини.

Останніми роками ситуація з народжуваністю прийняла катастрофічний характер, особливо критичним моментом є різке падіння народжуваності у віковій групі після 30 років.

Бездітність вийшла за рамки медичної проблеми і в теперішній час відбиває міру соціального неблагополуччя, маючи негативний вплив на сімейні цінності.

Термін "безпліддя" використовують в тих випадках, якщо за умови стабільною, від 3 до 6 актів інтимної близькості в тиждень, упродовж 1 роки за відсутності контрацептивних засобів вагітність не настає.

Вважається, що в наші дні на планеті до 1/5 сімей страждають безпліддям. Відповідно до даних Всесвітньої Організації Охорони здоров'я в 1998 р. безплідними вважалися близько 15% сімей, а в 2000 году- вже 20% [WHO, 1998, 2000].

У останнє десятиліття відзначається негативна тенденція наростання порушення фертильності у чоловіків. У якості вікових причин розглядають зміни умов життя структури живлення, стресові ситуації, екологічні проблеми.

Різноманіття факторів, що призводять до безпліддя в шлюбі, і можливість їх поєднання ускладнюють вибір правильного напрямку при визначенні кола діагностичних прийомів і черговості їх застосування. Особливі труднощі виникають при визначенні лікувальної тактики у випадках наявності декількох факторів безпліддя у кожного з подружжя […].

Ефективність лікування чоловічого безпліддя оцінюють за результатами поліпшення лабораторних показників спермограми та ліквідації патологічних вогнищ і станів, однак не завжди враховують, що головним критерієм ефективності лікування чоловіка є виникнення вагітності.

**1.2. Патофізіологічні ефекти метаболічного синдрому на основні органи і системи**

Метаболічний синдром - симптомокомплекс, який активно вивчається рядом фахівців (ендокринологи, кардіологи, терапевти, урологи і клінічні андрологи) останні 25 років.

Підгрунтям метаболічних порушень є інсулінорезистентність (ІР) - недостатня відповідь клітин органів - мішеней (скелетна мускулатура, печінка, жирова тканина) на дію інсуліну при його нормальному рівні в крові.

Причиною виокремлення даного стану в окремий синдром явилися дослідження, які переконливо довели патогенетичний зв'язок інсулінорезистентності, порушення ліпідного обміну, ожиріння центрального типу і артеріальну гіпертензію […].

У 1998 році створена спеціальна робоча група ВООЗ по метаболічному синдрому. Було встановлено [….], що поширеність МС досягає 10-20%. У розвинених країнах МС діагностують у 25-35% населення, а у віці понад 60 років доля пацієнтів з МС дорівнює близько 43%. Наприклад, в США від МС страждає 47 млн. громадян. Поширеність МС серед чоловіків і жінок приблизно однакова - близько 24% […].

Позитивним є той факт, що МС є оборотним станом: в результаті ефективної терапії відбувається зворотний розвиток або пом'якшення основних ускладнень МС.

Метаболічний синдром - патологічний комплекс, що включає ряд метаболічних і гормональних порушень, для якого характерно присутність абдомінального ожиріння (окружність талії у чоловіків> 94 см) і наявність мінімум двох з нижче перерахованих факторів:

• підвищення рівня глюкози плазми понад 5,6 моль/л або наявність раніше діагностованого цукрового діабету;

• зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності менше 1,03 ммоль/л або прийом відповідної терапії;

• підвищення рівня тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л або прийом відповідних препаратів;

• артеріальна гіпертензія більш 130/85 мм. рт.ст. або прийом гіпотензивних препаратів з приводу раніше виявленої гіпертонії […].

Термін "метаболічний синдром" (Х-синдром) уперше був запропонований G.Reaven B 1988г. Опис синдрому включав ПТГ (порушення толерантності до глюкози), гіперсекрецію інсуліну, підвищений рівень холестерину, ЛПНП і ТГ, пониження рівня ЛПВП і підвищення артеріального тиску.

Через 1 рік потому щодо МС був введений термін "смертельний квартет" [….] (N.M. Kaplan), який включав андроїдне ожиріння, ПТГ, гіперінсулінемію і артеріальну гіпертензію (АГ). Таким чином, підкреслювалося, що поєднання артеріальної гіпертонії, абдомінального ожиріння, підвищеного рівня загального холестерину і дисгликемія збільшують ризик розвитку серцево-судинної патології і смертності від інфаркту міокарду і інсульту […..].

Позначення МС як "синдрому інсулінорезистентності" з'явилося у 1992 р. (S.M.Haffher) відбиваючи основний механізм, що лежить в основі метаболічних порушень [….]. Ряд авторів припускає, що генетична детермінованість до ожиріння і інсулінорезистентності за умови надмірного харчування і гіподинамії призводить до розвитку ожиріння і тканинної ІР з подальшим розвитком компенсаторної гіперінсулінемії (ГІ).

В умовах ГІ спочатку знижується чутливість, а потім блокуються інсулінові рецептори, тому вуглеводи і жирові речовини, які отримують пацієнти під час харчуваня, відкладаються у жировому депо, внаслідок чого інсулінорезистентність посилюється.

Окрім цього гіперінсулінемія пригнічує розпад жирів і сприяє наростанню ожиріння. Формується порочний круг. Тривала ГІ призводить до патології роботи β-клітин підшлункової залози і формує порушення толерантності до глюкози [4,29,36].

Інша концепція припускає, що причиною ІР є центральний тип ожиріння. Абдомінальна жирова тканина секретує вільні жирні кислоти (ВЖК), які надходять поступають безпосередньо у портальну систему печінки. Висока концентрація ВЖК пригнічує поглинання інсуліну печінкою, що призводить до гіперінсулінемії та інсулінорезистентності [….].

Після 1992 року ряд дослідників розширили поняття МС новими характеристиками: гіперурекемія, гіперфібриногенемія, гіпертрофія лівого шлуночку. В той же час, що пригнічує більшість експертів визначають МС як комплекс метаболічних порушень, зокрема артеріальну гіпертензію та серцево-судинні ускладнення, в основі яких лежить інсулінорезистентність.

Існує також концепція, яка визначає механізми розвитку МС як результат тривалого перебігу АГ, що супроводжується зниженням периферичного кровотоку і розвитком ІР […]. Отже, метаболічний синдром залежить від механізму інсулінорезистентності, яка спочатку компенсується гіперінсулінемією, а в подальшому відбувається виснаження β-клітин острівців Лангеганса і розвивається порушення глікемічного обміну […].

За даними ВООЗ [5], число людей у світі з надмірною масою тіла (НМТ) складає більше 1,4 млрд і понад 300 млн дорослих людей страждають ожирінням. У деяких країнах (США, Австралія, Аргентина, Греція) від 30 до 75% чоловіків мають НМТ [6]. У Росії у 30% осіб репродуктивного віку обох статей діагностують ожиріння [7]. Якщо швидкість збільшення числа людей з ожирінням не зміниться, то до середини XXI століття усе доросле населення, наприклад в США, може мати НМТ [8].

Формування симптомокомплексу метаболічного синдрому вже з дитячих років призводить до системних патофізіологічних порушень в організмі. Надмірна вага у хлопчиків 10-15 років сприяє збільшенню розмірів грудних залоз, гіпогонадизму і затримці розвитку, що негативно впливає на психостатус підлітка і є основу патології генеративної сфери […].

У останні десятиліття увага різних фахівців усього світу зосереджена на тому факті, що метаболічний синдром є тим стартовим майданчиком, з якого розпочинаються системні порушення в організмі, а у подальшому - важкі захворювання: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, жирова дистрофія печінки, аденома передміхурової залози, цукровий діабет, порушення репродуктивної сфери тощо. Це тим більше важливо, що, за оцінками фахівців, метаболічним синдромом (МС) страждає від 10 до 25% людства.

Таким чином, впливаючи на різні патогенетичні механізми МС, можна запобігти як розвитку важких захворювань, так і їх важких ускладнень, а також сприяти зворотному розвитку змін в органах і системах на цьому етапі.

За оцінками незалежних експертів до 2025 року передбачається, що 50% дорослого населення США, 40% жителів Австралії і Великобританії, а також близько 20% населення Бразилії страждатимуть від надмірної маси тіла та ожиріння. Навіть ті країни, де традиційно не відзначалося великої кількості населення з метаболічним синдромом, нині їх доля досягає 16% населення, наприклад у Японії. У Росії від надмірної ваги страждають приблизно 30% населення. Поширеність надмірної ваги збільшується з віком, досягаючи максимального рівня до 60 років [62,63].

Таким чином, лікарі багатьох спеціальностей зустрічаються з пацієнтами, що страждають на надмірну масу тіла і метаболічний синдром досить часто, але в клінічній практиці більшість порад є досить формальними - споживати менше жирної їжі і більше рухатися.

Насправді небезпечний не сам факт надмірної маси тіла, а його асоціація великою кількістю загрозливих, асоційованих з ожирінням станів: дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, розвиток цукрового діабету типу 2.

При цьому, зазвичай, присутні відразу декілька вказаних чинників і станів, які посилюють дію один одного. В результаті, звичайні схеми лікування вищеперелічених синдромів виявляються малоефективними: часто доводиться значно збільшувати дози ліків, перевищуючи стандартні, підвищується вірогідність розвитку побічних ефектів, збільшуються витрати на лікування. Усе це разом підвищує кардіоваскулярні і метаболічні ризики пацієнтів. За відсутності втручання, негативний вплив метаболічного синдрому прогресуватиме.

Поєднання гіподинамії з висококалорійною їжею сприяє патофізіології жировій тканини - гіпертрофії і гіперплазії адипоцитов. Особливого значення набуває при цьому абдомінальне ожиріння з відкладенням надлишків жировій тканині у верхній половині тулуба - вісцелярній ділянціі). При абдомінальному ожирінні (оцінюється по розміру об'єму талії), навіть при нормальній масі тіла, існує високий серцево-судинний ризик. У нормі адипоцити секретують різні гормони, цитокіни і чинники росту тощо: естрогени, ангіотензиноген, ангіотензин - 2, простагландини, лептин, інсуліноподібний чинник росту - 1, інтерлейкини та ін. При абдомінальному ожирінні відбувається дисбаланс виділення цих біологічно активних речовин, що призводить до негативних наслідків: артеріальної гіпертонії, ішемічнгої хвороби серця, тромбозу, онкологічних захворювань, ускладнень ЦД типу 2, дистрофічно-дегенеративних захворювань суглобів, порушень фертильності і статевої функції у чоловіків, порушення менструального циклу – у жінок.

Значну роль в розвитку атеросклерозу відіграє порушення обміну холестерину. При метаболічному синдромі у 1,5 рази частіше, ніж у хворих з нормальною масою тіла, спостерігається атерогенна дисліпідемія. Підвищення маси тіла на 10%, за статистикою, у середньому збільшує загальний холестерин у крові на 0,3 ммоль/л, що у свою чергу підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця впродовж 5 років на 10%.

Відмічено, що при метаболічному синдромі найчастіше збільшується гіпертригліцеридемія 4 типу (рідше 2 типу). При продовженні збільшення маси тіла, в крові підвищується концентрація тригліцеридів і знижується рівень ЛПВП, що має захисні властивостіи. Разом з цим, в крові збільшується кількість атерогенних ЛПНП. При цьому зниження фосфоліпідів і апобілку зводить до мінімуму антисклеротичні властивості ЛПВП, які в нормі видаляють надлишок холестерину з клітин периферії і стінок судин.

Ключову роль в порушенні ліпідного обміну грає абдомінальне ожиріння. У інтерабдомінальних жирових клітинах, під впливом катехоламінів, збільшується розщеплювання тригліцеридів. У крові (переважно в портальній циркуляції) вивільняється велика кількість неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК). Тривала підвищена концентрація НЕЖК несприятливо впливає на комплекс метаболічних процесів: у печінці активізується глюконеогенез і збільшення продукції глюкози, в скелетних м'язах - формування інсулінорезистентності, знижується секреторна активність β- клітин підшлункової залози, дисфункція ендотелію з розвитком атерогенезу в судинах.

**1.3. Вплив метаболічного синдрому на чоловічу статеву систему**

За останні 30 років у світі число чоловіків репродуктивного віку, що страждають ожирінням, збільшилося в 3 рази; також відзначається зростання частоти чоловічого безпліддя, про що свідчить збільшення кількості пар, що звертаються для проведення екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [9-11]. Крім того, упродовж останніх десятиліть відзначається прогресивне погіршення показників спермограми. Так, в США кількість сперматозоїдів в еякуляті у чоловіків репродуктивного віку зменшується на 1,5% щороку; подібна тенденція спостерігається в Європі і Австралії [12].

На думку ряду авторів [13, 14], НМТ і ожиріння негативно впливають на чоловічу репродуктивну систему і є причиною інфертильності.

М. Sallmen і співавт. [9] проаналізували 1329 подружніх пар з безпліддям і виявили значиму асоціацію між індексом маси тіла (ІМТ) партнерів і безпліддям подружньої пари.

С. Ramlau — Hansen і співавт. [15] проаналізували фертильність 47 835 подружніх пар і виявили, що в тих випадках, де партнер мав НМТ (ІМТ 25-29,9 кг/м2) або ожиріння (ІМТ ≥30,0 кг/м2), відсутність вагітності через 12 міс спроб зачати зустрічалася в 1,19 рази частіше, ніж у пар, в яких ІМТ партнера був в нормі (ІМТ 18-24,9 кг/м2). Вважають, що ризик безпліддя у чоловіків з НМТ в 1,2 рази, а у чоловіків з ожирінням — в 1,36 разів перевищує такий у чоловіків з нормальним ІМТ.

**1.3.1. Метаболічний синдром і андрогенодефіцит**

Зниження рівня тестостерона є не лише чинником виникнення ожиріння, але і незалежним чинником ризику виникнення цукрового діабету 2 типу, оскільки зниження рівня тестостерона призводить до підвищення кількості абдомінальної жирової клітковини і розвитку інсулінорезистентності (ІР). Навпаки, за наявності доведеного андрогенодефіциту, введення екзогенно андрогенів у чоловіків покращує метаболічний контроль цукрового діабету (знижується показник гликірованого гемоглобину), нормалізується співвідношення об'єм талії/об'єм стегон, оскільки в цілому знижується кількість вісцелярної жирової тканини.

Взаємовідношення між андрогенною функцією і вісцелярним ожирінням визначається гіпогонадально-жировим адипоцитокіновим циклом. При абдомінальному ожирінні посилюється активність ароматази, яка перебуває у жировій тканині, завдяки чому збільшується трансформація тестостерона в естрадіол і естрон. Зменшення концентрації тестостерона підвищує активність ліпопротеїдліпази, підвщується рівень тригліцеридів, отже, збільшуєься ожиріння й інсулінорезистентність, яка, у свою чергу, викликає подальше зниження рівня андрогенів і накопичення вісцелярного жиру.

Крім того, зниження концентрації тестостерона відбувається через розвиток лептин-резистентности на гіпоталамо-гіпофизарному рівні - зниження чутливості до лептину призводить до зниження рецепторної чутливості тестикул. Додатково до цього, прозапальні адипоцитокіни, концентрація яких збільшується при вісцелярному ожирінні, фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α ) і інтерлейкін-6 (IL-6), можуть інгібірути гіпофизарну ділянку, сприяючі зниженню рівня тестостерона.

Іншим несприятливим чинником є те, що жирові клітини при андроїдному ожирінні синтезують вільні жирні кислоти (ВЖК), які при попаданні до печінки, пригноблюють чутливість гепатоцитів до інсуліну. Це провокує розвиток гіперінсулінемії, тобто периферичної інсулінорезистентності, що посилює гіперглікемію і гіпертригліцеридемію.

Андрогенодефицит є однією з перших ознак зміни обміну глюкози і інсуліну. Порушення вуглеводного обміну в умовах андрогенодефіцита поєднується з інсулінорезистентністю.

Синдром андрогенодефіцита є одним з патогенетичних ланок МС, це у свою чергу є причиною необхідності призначення медикаментозної терапії, нормалізуючої рівень тестостерона в плазмі крові.

При ретроспективному вивченні цих досліджень за останні 25 років виявлено, що розвиток основних патогенетичних ланок МС у чоловіків часто зв'язано з андрогенодефицитом. Медикаментозна терапія, що спрямована на відновлення рівня тестостерона в прибудовах референсних значень, сприяє редукції маси тіла, зниженню гіперінсулінемії і інсулінорезистентності, відновлює ліпідний обмін в крові і нормалізує АТ, таким чином, впливаючи на усі патогенетичні ланки МС.

Міжнародні експерти роблять припущення, що синдром андрогенодефицита є одним з основних компонентів МС, оскільки фармакотерапія, спрямована на відновлення нормального рівня тестостерона, має ефективне терапевтична дія не лише на гіпогонадизм, але в значній мірі позитивно впливає на основні патогенетичні ланки МС. Така терапія може бути захисним засобом декомпенсації МС з розвитком цукрового діабету, гіпертонічною хворобі, ішемічній хворобі серця завдяки усуненню гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, і нормалізації ліпідного спектру крові. Додатково до цього відновлення рівня тестостерона допомагає в якості профілактичного заходу для купірування таких негативних явищ, як порушення копулятивної сфери і синдром подразненого сечового міхура.

Таким чином, інсулінорезистентність, що розвивається, через надмірне накопичення адипоцитів за андроїдним типом, є підставою для розвитку патогенетичних компонентів метаболічного синдрому: андроїдний тип ожиріння, дислипидемія і порушення толерантності до глюкози.

Отже, ІР, що є основним чинником у патогенезі метаболічного синдрому, зокрема вісцелярне ожиріння і ЦД 2, щільно асоційована зі зниженням рівня тестостерона, що виправдовує включення замісної терапії андрогенами при доведеному андрогенодефіциті в комплексі патогенетичного лікування, а саме - зміна способу життя, зниження глікемії, гіпотензивні та гіполіпідемічні препарати.

**1.3.2. Метаболічний синдром та ендокринна складова**

Доведено, що при МС знижується рівень тестостерона (Т) і це є базовою причиною порушення статевої функції. Визначені патофізіологічні механізми, що призводять до зниження рівня (Т) у крові:

* збільшення трансформації Т в естрадіол (Е2) і естрон у жировій тканини завдяки посиленню активності ароматази;
* прискорення метаболізму і часткове перетворення Т в Е2 в печінці;
* зміна вироблення в печінці секс-звʼязувального білку, завдяки чому в крові знижується концентрація вільного тестостерона;
* зменшення активності ферменту 5α-редуктази, що конвертує тестостерон в активний метаболіт дігідротестостерон в умовах підвищення концентрації вільних жирних кислот і інсулінорезистентності при метаболічному синдромі;
* неадекватно підвищена схильність пацієнта стресовим чинникам, з періодичним, незначним підвищенням рівня пролактіну (Прл), невеликим зниженням лютеїнізуючого і фоликулостимулюючого гормонів (ЛГ і ФСГ), які відповідають за вироблення тестостерона клітинами Лейдига і розвитку сперматогенного епітелію тестикул.

У результаті цих процесів у пацієнта з МС знижується лібідо та настрій, погіршується еректильна функція, сповільнюється сперматогенез. Відносний андрогенодефіцит зазвичай призводить до «фіаско» при інтимній близькості, що проявляється у недостатній тумесценції пеніса, зниженні об'єму еякулята, прискореному або передчасному сім'явипорскуванні, зниженні яскравості оргазму, зменшенні кількості сперматозоїдів у 1 мл еякуляту, уповільненню їх рухливості, збільшенню патологічних форм сперматозоїдів.

Лікування цього стану вимагає комплексного підходу. По-перше, потрібне застосування препаратів, які сприяють нормалізації глікемії у крові та усувають дисліпідемію, що перешкоджають надмірному накопиченню глікогену і жирових речовин у печінці, сприяють зниженню ваги, зменшенню об'єму жирової тканини. Препаратом вибору при метаболічному синдромі є метформин, завдяки застосуванню якого нормалізуються вказані порушення. Препарати метформина довгі роки застосовувалися для лікування цукрового діабету типу 2, добре вивчені і відомі ендокринологам, а останніми роками почали використовуватися для терапії ожиріння при метаболічному синдромі.

Окрім цього, у комплексній терапії проявляється позитивний ефект метформіну на метаболізм ліпідів, глюкози і білків у печінці, що сприяє зменшенню інсулінорезистентності. Крім того, за рахунок зменшення ІР, знижується проканцерогенна дія гіперінсулінемії, що є важливим лікувально-профілактичним ефектом у запобіганні розвитку раку простати і молочних залоз.

Нормалізація андрогенодефіцита є важливим моментом у відновленні ендокринної складової копулятивного циклу і поліпшення фертильності. При цьому у молодих людей, що планують дітей, прийнятніше використати гонадотропини (ЛГ, ФСГ) для природного відновлення осі «гіпоталамус - гіпофіз – гонади». Це препарати ЛГ (хоріонічний гонадотропін), який впливає на клітини Лейдига тестикул, посилюючи вироблення тестостерона, і суміш препаратів ЛГ і ФСГ (у співвідношенні 50:50) - меногон, менопур, пергонал, що впливають як на клітини Лейдига, так і на клітини Сертоли, а також на сперматогенний епітелій. При цьому відновлюється кількість і активність сперматозоїдів, посилюється лібідо, покращується ерекція, настрій, знижується вага, зменшується інсулінорезистентність.

**1.3.3. Метаболічний синдром та психічна складова**

Психічна складова формує потяг до статевого партнера. Сукупні властивості партнера в якості ідеалу формуються в перші роки життя дитини разом із статевою ідентифікацією і остаточно фіксуються у кінці підліткового періоду. Це раніше всього стан, при якому відбувається психологічне взаємопроникнення, інтерес один до одного як особі, людям приємно спілкуватися і знаходитися разом.

Позитивні емоції, що виникають при спілкуванні, підвищують рівень ендорфінів, а також збільшують викид гонадоліберинів активізуючи вісь «гіпоталамус-гіпофіз-гонади». При цьому в крові збільшується концентрація ЛГ, ФСГ, підвищується рівень статевих гормонів, посилюється лібідо.

Психічна складова копулятивного циклу займає ключову позицію в статевій сфері. Від неї залежить як сила лібідо, відношення до об'єкту, яскравість емоційного переживання (оргастична розрядка). Психічна складова спільно з ендокринною, складає єдиний нейроендокринний ансамбль, який значною мірою впливає на еректильну і еякуляторну складову.

При метаболічному синдромі поєднання підвищеного артеріального тиску, дисліпідемії та вісцелярного ожиріння часто призводить до порушень сну. При спробах нормалізації сну традиційними лікарськими препаратами стимулюється вироблення пролактіну(Прл) гіпофізом.

Навіть невелике підвищення пролактіну знижує дію ЛГ на тестикули,

зменшує концентрацію тестостерона в крові, викликає відносний андрогенодефіцит, блокує лібідо, а в подальшому ерекцію і яскраве емоційне забарвлення оргазму. Цілком можливо, що порушення сну розвивається не ізольовано, а у рамках депресивного синдрому. При цьому досить тривалий час необхідно використати антидепресанти і снодійні препарати, які можуть підвищувати рівень пролактіну. У тому випадку, якщо тривалий прийом антидепресантів неминучий, необхідно використати засоби що знижують рівень Прл в крові.

Крім того, для корекції міжособових стосунків використовується раціональна психотерапія у пари статевих партнерів. Цілком очевидно, що пацієнт з метаболічним синдромом може перебувати у стані депресії: іноді через сам факт надмірної ваги, що утруднює активність у побуті, обмежує можливість заробітку та забезпечення сім'ю. Через серцево-судинну патологію, що обтяжує МС, пацієнт - чоловік може періодично перебувати на стаціонарному обстеженні і лікуванні, що супроводжується значною перервою сексуальної активності. Через це виникає «синдром детренованості», коли після значної перерви в інтимній близькості, внаслідок недостатньої ерекції або передчасного сім'явипорскування відбувається інтимне «фіаско».

Подальший розвиток ситуації багато в чому залежить від статевої конституції пацієнта та характеру взаємовідносин із статевим партнером: нетактовні зауваження і хамство, що принижують, завдають непоправної шкоди. Хворий починає аналізувати свої дії в ліжку, відтягує за часом чергову інтимну зустріч, посилюючи «синдром детренованості». Чергове фіаско в ліжку тільки посилює депресію, формує «невроз очікування невдачі», коли пацієнт боїться інтимної близькості, щоб у разі невдачі не вислуховувати нову порцію коментарів о своїй статевій неспроможності.

Таким чином, бажання налагодити статеву сферу у партнерів має бути обопільним: це єдиний в медицині випадок, коли взаємовідносини будуються не за звичній схемі «лікар- хворий- лікувальна терапія - контроль маркерів лікування», а включає виявлення часом прихованих і складних колізій, які відбуваються між партнерами (міжособових стосунків) не лише в статевій сфері, але і в житті.

**1.3.4. Фертильність чоловіків при метаболічному синдромі**

Нині соціальне і релаксуюче значення їжі переважає над чинником отримання енергетичних молекул, що поза сумнівом, призводить до надмірного вживання їжі і булімії будучи фоновою основою для розвитку надмірної ваги і метаболічного синдрому […]. Психіатри і психологи обернули увага на те, що пацієнти багаторазово впродовж дня перекушують не тому, що реально хочуть їсти, а для боротьби із стресом, позбавитися від депресії, добитися стану психологічного комфорту.

Добре відомо, що ожиріння і надмірна вага являється стартовим майданчиком для розвитку надмірної ваги, ожиріння метаболічного синдрому, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця.

Останніми роками з'явилися роботи, що показують, що надмірна вага і ожиріння призводять до порушення в репродуктивній сфері. Наприклад, при проведенні щорічної конференції Американського суспільства репродуктивної медицини один з керівників досліджень відмітив наступне: "Нині значне число чоловіків нехтують своїм здоров'ям, фізично малоактивні, тому на мій взгляд - чим більше збільшується маса тіла, тим частіше ми спостерігаємо безплідні пари.

У великому ретроспективному дослідженні, де дослідженню піддавалися близько п'ятисот осіб чоловічої статі був виявлений зв'язок між вагою чоловіка (ІМТ) і параметрами якості сперми.

З'ясувалося, що у чоловіків з ожирінням загальна кількість насінної рідини, концентрація сперміїв в 1мл і загальна рухова активність статевих клітин були достовірно понижені, порівняно з контрольною групою здорових чоловіків. Окрім цього, в геномі сперматозоїдів були виявлені значні порушення. Таким образом, навіть у разі запліднення яйцеклітини даними сперматозоїдами, відсоток можливого переривання вагітності або народження малюка з генетичними аномаліями і природженими стигмами перевершувала стандартні показники.

Окрім добре вивчених ускладнень (порушення мозкового кровообіги, ішемічна хвороба серця) атеросклероз, артеріальна гіпертонія) характерним порушенням метаболічного синдрому являється дисфункція генеративої сфери, що негативно відбивається на здоров'я пацієнтів.

На сучасному етапі спостерігається більше ранній за віком початок розвитку надмірної ваги і метаболічного синдрому. Обстеження надмірної ваги і ожиріння у підлітків виявляє гіпогонадизм, затримку психо-сексуального розвитку, ці факти впливають на стан психічного здоров'я до затримки статевого розвитку і є дебютом порушення статевої функції [452]. Відомо, що порушення в репродуктивній сфері у чоловіків з надмірною масою тіла зустрічається досить часто. Це пов'язано зі збільшенням трансформації тестостерона (Т) в естрадіол (Е2) і естрон в жировій тканини завдяки посиленню активності ароматази, часткова трансформація Т в Е2 на фоні НЖБП і стеатогепатита, зміни вироблення секссвязивющего глобуліну і зниження концентрації в плазмі вільного Т, зниження активності 5-альфа-редуктази конвертуючою Т в його активний метаболит дигидротестостерон (ДГТ), підвищена схильність пацієнтів з МС стресовим чинникам, соправождающаяся транзиторним підвищенням Прл, зниженням Т до нижньої межі норми зниженням ЛГ, нормальним або незначним підвищенням ФСГ.

У чоловіків величезну роль в чутливості клітин до інсуліну грає тестостерон. Численні дослідження показали, що у чоловіків з надмірною вагою і ожирінням (яке визначається інсулінорезистентністю) і метаболічним синдромом рівень тестостерона знаходиться на нижній межі норми або знижений.

Тому можна зробити припущення, що відносна гипотестостеронемия бере участь в розвитку інсулінорезистентності. Можна навести приклад багаторічного спостереження за семистами пацієнтами, на початку обстеження діагноз :"ожирение", метаболічний синдром" і "цукровий діабет" були відсутні. З'ясувалося, що низький показник тестостерона і глобуліну того, що зв'язує статеві стероїди (ГСПС) передбачали розвиток МС і СД типа 2.

Таким чином, порушення статевого розвитку явилося первинним передвісником порушення вуглеводного обміну і патології секреції інсуліну. Утримування тестостерона на нижній межі норми і менш супроводжується зниженою чутливістю до інсуліну і порушеною функцією мітохондрій […]. Навпаки, в іншому дослідженні нормальний рівень тестостерона і ГСПС у літніх чоловіків супроводжувався хорошою чутливістю до інсуліну і низьким ризиком розвитку МС.

Так пришли до висновку, що нормальний рівень тестостерона запобігає розвитку МС. Відмічено, що активна редукція ваги у осіб чоловічої статі з МС викликає до активний ріст рівня вільного тестостерона, а при лікуванні андрогенодефицита відзначається редукція ліпоїдній тканині і нормалізація толерантності до глюкози.

Численні дослідження останньої чверті століття дали можливість запропонувати рахувати порушення репродуктивної сфери одним з компонентів МС.

Окрім розглянутих чинників дії на сперматогенез вважається, що частота ідіопатичної олігоастенотератозооспермії (ОAT) складає за різними оцінками 30-75%, що дозволяє застосувати емпіричну терапію, розуміючи при цьому, що група ОАТ формується за рахунок різних патогенетичних механізмів.

**1.4. Патофізіологічні механізми ушкодження сперматогенезу у чоловіків з ожирінням**

Гіпертермія яєчок, що розвивається за рахунок збільшення прошарку жирової тканини в мошонці, можливо, є чинником, погіршуючим сперматогенез, оптимальна температура для якого складає 34-35 оС. Перегрівання яєчок призводить до зниження рухливості сперматозоїдів і погіршення їх морфології, а також збільшення вільних радикалів і оксидативного стресу [70]. A. Shafi k і співавт. [69] показали, що при хірургічному видаленні жиру з мошонки походить поліпшення показників спермограммы.

Нічне апное, таке, що часто зустрічається у чоловіків з ожирінням, також негативно впливає на їх фертильність. Максимальні концентрації Т відзначаються під час пізньої стадії сну і впродовж однієї години після пробудження. Показано, що рівень циркулюючого Т позитивно корелює з якістю сну. Фрагментований сон порушує нічний приріст Т. Механізм дії порушень сну на вироблення Т до кінця не вивчений. Припускають, що при розладах сну відбувається пригнічення секреції ЛГ, що, у свою чергу, знижує рівень Т [72]. Нормалізація сну супроводжується збільшенням рівня Т і ГСПГ [72].

Нині немає чітких даних про зв'язок між нічним апное, гормональним профілем і показниками спермограммы у чоловіків з ожирінням. Також невідома частота тієї, що зустрічається порушень сну у цієї групи пацієнтів.

Механізми, за допомогою яких надлишок жирової тканини впливає на фертильність чоловіка, мало вивчені. Жирова тканина є ендокринним органом, здатним не лише конвентувати андрогени в естроген (під дією ферменту ароматази), але і секретувати безліч біологічно активних речовин — адипокинів, які регулюють роботу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчкової системи (ГГЯС) і сперматогенез. Зміни концентрації адипокинів в організмі при ожирінні, імовірно, впливають і на репродуктивну систему чоловіка [17].

Враховуючи, що допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) набувають широкого поширення, великий інтерес представляють дані про те, що ожиріння у чоловіка є несприятливим прогностичним чинником при використанні методів ДРТ; зокрема, при лікуванні пар, в яких чоловік має НМТ або ожиріння, частіше виникає необхідність у проведенні інтрацитоплазматичної ін'єкції одиничного сперматозоїда в яйцеклітину (ІКСІ), відзначається статистично значиме зниження настання вагітностей і пологів у партнерок [18, 19].

Можливо, ожиріння негативно впливає на здоров'я не лише чоловіка, але і його дітей. Доведено [20], що у потомства самців мишей, яких годували їжею з підвищеним вмістом жиру, частіше розвивалися інсулінорезистентність і ожиріння, ніж у дитинчат, їжа батьків яких містила нормальну кількість жиру.

***Ожиріння, гіпогонадизм і сперматогенез***

Зміни гормонального профілю в організмі чоловіка з ожирінням можна пояснити впливом надлишку жирової тканини. Зниження рівня тестостерона (Т) в крові опосередковане рядом механізмів. Одним з них є посилена ароматизація андрогенів під дією ароматази жирової тканини, що призводить до зростання в крові концентрації естрадіолу (Е2) [13]. Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, характерні для осіб з ожирінням, супроводжуються зменшенням печінкового синтезу глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), що також збільшує вільну фракцію Е2 [21]. Не менш важливий вплив на репродуктивну систему чоловіка з порушенням жирового обміну, можливо, адипокіни, що виробляються в жировій тканині, концентрації яких при ожирінні змінюються: зміст резистина, лептина, чинника некрозу пухлини α (ФНО-α) і інтерлейкина— 6 (IL-6) в крові зростає, адипонектина — знижується. Інформація про те, як ожиріння впливає на концентрацію грелина, суперечлива [22, 23].

Підвищені концентрації Е2, лептина і інших адипокинів пригнічують вироблення Т-клітинами Лейдига, що підтверджено багатьма дослідженнями. При зниженні маси тіла відзначалася тенденція до збільшення рівня Т в крові [24, 25].

O. Gregoriou і співавт. [26] вивчили вплив інгібіторів ароматази (1-а група пацієнтів отримувала по 2,5 міліграми летрозола, 2-у групу — по 1 міліграм анастрозола 1 раз на день) на гормональний статус і семіологічні показники у безплідних чоловіків з ожирінням і низьким співвідношенням Т/Е2 (<10). Після 6 міс прийому препаратів в обох групах було виявлено статистично значиме зростання концентрацій Т, на тлі зниження рівня Е2, а також збільшення об'єму еякуляту та кількості рухливих сперматозоїдів [26].

Дані про вплив ожиріння у чоловіка на роботу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчкової системи суперечливі. Згідно з деякими авторами [21], при морбідному ожирінні у чоловіка відбувається порушення роботи ГГЯС, ймовірно, за рахунок пригнічуючої дії Е2 на секрецію гонадотропінів.

За даними A. Hammoud і співавт. [27], ожиріння може порушувати зворотний зв'язок між ланками ГГЯС; особливо це характерно для осіб з важкими формами патології сперматогенезу. Виявлено зменшення амплітуди секреції ЛГ, зниження сумарної секреції ЛГ і ФСГ протягом доби у чоловіків з морбідним ожирінням; при зниженні маси тіла відзначалося збільшення секреції гонадотропінів [27].

Результати J. Chavarro і співавт. [21] підтверджують, що понижені рівні ЛГ і ФСГ відзначаються у чоловіків з ожирінням тільки за наявності змін в показниках спермограми. Статистично значимі зниження концентрацій ЛГ і ФСГ були виявлені серед 362 пацієнтів лише у осіб з ІМТ ≥35 кг/м2 з патологією сперматогенезу.

Інші автори не відмічали впливу ожиріння у чоловіків на вироблення гонадотропінів. Так, E. Pauli і співавт. [28] при обстеженні 87 чоловіків з ожирінням не виявили статистично значимого зниження рівня ЛГ.

J. Chavarro і співавт. [21] виявили у чоловіків з порушенням жирового обміну зниження рівня інгібіна В, який є маркером ефективності сперматогенезу.

Згідно з рядом досліджень [28-30], у чоловіків з ожирінням відзначається значиме погіршення показників спермограмы - зменшується об'єм еякулята, концентрація і загальна кількість сперматозоїдів, їх загальна і прогресивна рухливість. У нормі інтратестикулярна концентрація Т в 100 разів вище за його концентрацію в плазмі крові. Зі збільшенням ІМТ зменшується не лише концентрація Т в крові, але і знижується його рівень в тканині яєчок [28]. Адгезія клітин Сертолі із сперматидами залежить від рівня інтратестикулярного Т: при його зниженні відбувається затримка розвитку і фагоцитоз ранніх клітин сперматогенезу, що призводить до олігозооспермії [31].

В експерименті на мишах з вимкненими генами ФСГ і рецептора ФСГ відмічали зменшення об'єму яєчок і зниження концентрації сперматозоїдів в еякуляті у зв'язку зі зменшенням числа клітин Сертоли. Таким чином, порушення в роботі ГГЯС можуть призводити до олігозооспермії, ймовірно, і за рахунок порушення функції клітин Сертолі [13].

При обстеженні 1558 молодих чоловіків у віці 18-21 року з підвищеним ІМТ виявлені зниження рівнів загального Т, ГСПГ, інгібіна В і підвищення рівнів вільного Т і Е2 в крові [32]. У чоловіків з нормальним ІМТ середній рівень ФСГ був вищий, ніж у чоловіків з ІМТ ≥30 кг/м2. Концентрація і загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті були понижені на 21,6 і 23,9% відповідно у чоловіків з ІМТ ≥25 кг/м2. При ІМТ ≥25 кг/м2 знижувалося і кількість морфологічно нормальних сперматозоїдів. На думку авторів [32], однією з причин прогресивного погіршення параметрів сперматогенезу може бути ріст числа чоловіків з порушенням жирового обміну.

Інші дослідники зв'язку між ожирінням і погіршенням показників сперматогенезу не виявляють. J. Chavarro і співавт. [21] не відмічають залежності концентрації, морфології і рухливості сперматозоїдів від ІМТ. Тільки об'єм еякулята у чоловіків з ІМТ ≥25 кг/м2 був менше, ніж у осіб з нормальним ІМТ. Загальна кількість сперматозоїдів (концентрація сперматозоїдів в 1 мл × об'єм еякулята) була нижча у чоловіків з ІМТ ≥35 кг/м2; при цьому у чоловіків з ожирінням відзначалася дещо велика прогресивна рухливість сперматозоїдів. E. Pauli і співавт. [28] також не виявили взаємозв'язку між характеристиками еякулята та ІМТ.

Ожиріння призводить до зниження концентрації сперматозоїдів лише у невеликої групи чоловіків, у яких є і інші чинники ризику порушення сперматогенезу (наприклад, поліморфізм ТТТ А в інтроні 4 гену ароматази) [33, 34].

Окрім погіршення макроскопічних показників еякулята, у чоловіків з ожирінням відбуваються зміни в структурі ДНК сперматогоній і зрілих сперматозоїдів [33]. Ушкодження ДНК сперматозоїдів негативно корелюють з результатами вагітностей [15]. Результати робіт, в яких застосовувалися різні методи дослідження розривів ДНК сперматозоїдів тварин і людини, свідчать про наявність зв'язку між ожирінням і збільшенням числа сперматозоїдів з пошкодженою ДНК [34, 35].

C. Dupont і співавт. [14], обстеживши 3030 безплідних чоловіків (середній вік 37,6±6,2 року, середній ІМТ 25,8±4,0 кг/м2), знайшли, що кількість ушкоджень ДНК сперматозоїдів (метод TUNEL) у пацієнтів з ожирінням в 3,9 рази вище, ніж у чоловіків з НМТ і нормальним ІМТ. Позитивний зв'язок між порушенням жирового обміну і числом сперматозоїдів з фрагментованою ДНК був виявлений і іншими авторами.

В той же час у ряді досліджень не було зв'язку між ожирінням у чоловіка і збільшенням ушкоджень ДНК. Так, O. Tunc і співавт. [36] провели дослідження за участю 80 безплідних чоловіків з використанням методу TUNEL і не виявили залежності між ІМТ і кількістю сперматозоїдів з пошкодженою ДНК в еякуляті.

Таким чином, дані про вплив ожиріння на стандартні показники сперми дещо суперечливі, але нині з'являється все більше робіт, що говорять про те, що комплекс метаболічних порушень при ожирінні призводить до ультраструктурних ушкоджень сперматозоїдів, що погіршує їх якісні характеристики.

Репротоксиканти, присутні в довкіллі, порушують процес сперматогенезу. Д.С. Громенко і співавт. [37] довели роль діоксину в розвитку патозооспермії і посиленні вільнорадикального окислення у робочих промислових підприємств. Можливо, репротоксиканти чинять дію не лише на представників першого покоління, але і на фенотип і генотип подальших поколінь. Цей феномен названий «трансгенераційною епігенетичною спадковістю» [39]. У дослідах на мишах від самців з індукованим дієтою ожирінням народжувалися самиці зі зміненим метаболічним і репродуктивним фенотипом [40].

C. Hultman і співавт. [41] показали, що у дітей, народжених від чоловіків з ожирінням, відзначається погіршення показників метаболізму: зростає частота ожиріння, ЦД, порушення репродуктивної функції, а також аутизму. Ожиріння супроводжується ушкодженнями некодуючих ділянок РНК, порушенням процесів метилування і ацетилювання ДНК; відмічена залежність протеомного складу сперматозоїдів від ІМТ [15].

**1.5. Методи лікування чоловічої інфертильності при МС**

Загальноприйнято, що при МС лікування чоловічої інфертильності повинне бути спрямовано на зменшення надмірної ваги. З цією метою використовуються збільшення рухової активності, дієтотерапія і фармакотерапія. Редукція ваги здійснюється за рахунок зниження калоража їжі. Доля вуглеводів в добовому раціоні повинна складати 50-60%, і представлена значною кількістю клітковини (до 50 гр/добу) і вуглеводами, які містяться в крупах, овочевих і фруктових блюдах. Зміст легкозасвоюваних вуглеводів не повинен бути більше 30 г. у день, споживання жиру - менше 1/3 по відношенню до добовому калоражу. Використання продуктів тих, що містять холестерин не може бути більший 300 мг в добу, зміст білків - до 20% загальною калорійності і мають бути представлені як білками рослинного походження (бобові), а також пісними сортами м'яса птахи і риби.

Корекція порушення чутливості до глюкози – важливе напрям патогенетичної терапії. Безперечною перевагою тут володіє бігуанід "метформін".

За наявності артеріальної гіпертензії метою є зниження АТ до значень норми. Необхідно пам'ятати, що у відповідність з сучасними принципами лікування АТ, основні вимоги що пред'являються до препаратів, що знижують АТ є нормалізацію рівня артеріального тиску з поліпшенням базових показників гемодинаміки і кровопостачання мозку, серця, легень, печінки, нирок; прогреси складових МС (дисліпідемия, порушення водно-сольового обміну). Правильно підібрані гіпотензивні препарати без негативної дії на обмін глюкози і жирів придбавають особливу значущість для терапії пацієнтів з МС.

Порушення гормонального балансу є однією з причин чоловічого безпліддя, тому саме стимулююча гормональна терапія може розглядатися як патогенетичний підхід до лікування. Вона може застосовуватися in vivo для досягнення природного запліднення чи підвищення результативності процедури ЕКЗ, а також in vitro для підвищення запліднюючої здатності сперматозоїдів.

ЛГ і ФСГ відносяться до гіпофизарних гонадотропінів, третім гонадотропіном є хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), що секретується плацентою. ХГЛ близький за структурою до ЛГ і взаємодіє з тим же рецептором на клітинах Лейдига. Оскільки гонадотропіни відіграють ключову роль в ініціації сперматогенезу, їх намагаються застосовувати для лікування різних форм чоловічого безпліддя.

ХГЛ отримують з сечі вагітних жінок і використовують для заповнення дефіциту ЛГ і підвищення змісту внутрішньотестикулярного тестостерона.

Гонадотропін менопаузи отримують з сечі жінок в постменопаузі, він володіє одночасно ЛГ та ФСГ-активністю. Існують також очищений сечовий і рекомбінантний ФСГ [27].

До недавнього часу вважали, що підвищення інтратестикулярної концентрації тестостерона за допомогою препаратів хоріоничного гонадотропіну вистачає для того, щоб якісно відновити сперматогенез у дорослих. Виявилось, що такий підхід не завжди дає очікуваний результат. При тривалому дефіциті як ФСГ, так і тестостерона, введення тільки ФСГ не відновлює повний цикл сперматогенезу, хоча і дещо підвищує кількість сперматогоній і впливає на усі зародкові клітини до стадії пахітенових сперматоцитів. Проте, навіть за наявності незначного (нижче норми) рівня тестостерона відбувається відновлення сперматогоній, тобто для здійснення ФСГ своєї функції потрібна присутність хоч би невеликої кількості тестостерона.

Давно відома ефективність терапії препаратами ФСГ при гіпогонадотропному гіпогонадизмі та ізольованому дефіциті ФСГ. При цих станах терапія ФСГ або ФСГ спільно з ЛГ дозволяє отримати нормальну спермограму навіть при початковій азооспермії [28]. Лікування пацієнтів з олігоастенотератозооспермією препаратами ЛГ і ФСГ підвищує вірогідність настання вагітності в циклі ЕКЗ і ІКСІ на 47,2%, при цьому параметри спермограми на тлі терапії практично не міняються [29].

**1.6. Вплив метаболічного синдрому, ожиріння у чоловіка на результати ДРТ**

H. Bakos і співавт. [19] оцінили вплив ожиріння чоловіків на якість ембріонів і настання вагітності у 305 пар, що проходили лікування методом ЕКЗ. Концентрація сперматозоїдів в еякуляті у чоловіків з нормальним ІМТ була вища, ніж у пацієнтів з НМТ і ожирінням. Чим вище був ІМТ, тим частіше виникала необхідність в застосуванні ІКСІ; жодному з 32 пацієнтів з ІМТ ≥35 кг/м2 не провели запліднення методом простого ЕКЗ (інсемінація яйцеклітини сперматозоїдами з розрахунку 50 000 сперматозоїдів на 1 яйцеклітину). Число ембріонів, що досягають стадії бластоцисти, незалежно від способу запліднення, у пацієнтів з нормальним ІМТ було більше, ніж від чоловіків з ожирінням. Автори виявили значиме зниження числа вагітностей (PR%) і рівня живонароджень (take home baby, THB%) від чоловіків з ожирінням. Коефіцієнт THB в групі пацієнтів з нормальним ІМТ склав 41,3%, з НМТ — 26,4%, з ожирінням — 22,6%, з морбідним ожирінням — 12,1%.

У тварин вивчали вплив ожиріння самців на якість ембріонів. Було показано, що ембріони мишей, отримані від самців з ожирінням, частіше зупиняються в розвитку на стадії пронуклеусов; відзначається і зниження швидкості ділення клітин, менше ембріонів досягає стадії бластоцисти, а внутрішньоклітинна маса бластоцист понижена.

Ожиріння негативно впливає не лише на якісні і кількісні характеристики еякуляту, але і на якість ембріонів і результат вагітності. Цікаво, що частота запліднення (FR%) сперматозоїдами мишей з ожирінням була вища, ніж у самців з нормальним ІМТ.

У цьому дослідженні використовувалися заздалегідь заморожені сперматозоїди; це може вказувати на кращу переносимість кріоконсервації сперматозоїдів від самців мишей з ожирінням. Споживання їжі з підвищеним вмістом жиру призводить до гіперхолестерин- і гіпертригліцеридемії, що супроводжується збільшенням концентрації холестерину в сперматозоїдах і, ймовірно, підвищує їх стійкість до низьких температур [74].

Порушення травлення при вагітності (у тому числі ожиріння у матері) призводить до підвищення частоти хронічних захворювань у дітей — ожиріння і ЦД 2. Менш вивчений вплив ожиріння батька на здоров'я дитини. Згідно з епідеміологічними дослідженнями [71], діти батьків з ожирінням в 1,5 разу частіше страждають ожирінням.

Значні труднощі представляє розмежування впливу генетичних, епігенетичних і чинників довкілля на здоров'ї батьків і їх дітей. Досліди на тваринах позбавлені подібних недоліків і дозволяють ізольовано вивчити вплив ожиріння батьків на метаболічне і репродуктивне здоров'я потомства. Результати експериментів на мишах з індукованим дієтою ожирінням показують, що ожиріння батьків приводить до порушення обміну речовин і репродуктивної функції першого і другого покоління; при цьому у пробандів жіночої статі частіше відзначається НМТ і зниження функції острівкових клітин підшлункової залози. У самців першого покоління зростає концентрація вільних радикалів кисню в еякуляті; у самиць спостерігається зниження функції мітохондрій в яйцеклітинах. Механізми, за допомогою яких порушення жирового обміну у батька впливають на здоров'я потомства, вивчені мало, одним з можливих шляхів є структурні і функціональні зміни ДНК сперматозоїдів [15].

**Резюме**.

Стає усе більш очевидно, що метаболічний синдром та ожиріння у чоловіків негативно впливає не лише на репродуктивну функцію, але і на здоров'я потомства. При зниженні маси тіла за рахунок обмеження калорійності живлення і регулярної фізичної активності нарівні з поліпшенням показників метаболізму відбувається відновлення якісних і кількісних характеристик еякуляту, а також підвищення концентрації Т, ГСПГ, антимюллерового гормону і зниження рівня Е2 в плазмі. Одним з ефективних способів підвищення фертильності чоловіка є зниження маси тіла, що в деяких випадках дозволить уникнути застосування методів ВРТ [74].

Враховуючи кількість пар, що страждають безпліддям, що щорічно збільшується, подальше вивчення впливу ожиріння на репродуктивну систему чоловіка украй актуально.

**Розділ 2**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**2.1. Характеристика обстежених пацієнтів**

Першим етапом дослідження став ретроспективний аналіз 4880 чоловіків, яких було обстежено у 2012-2015 рр. у клініці репродуктивної медицини імені академіка В.І. Грищенко з приводу безпліддя. Виконання спермограми супроводжувалося формуванням карти пацієнта із занесенням параметрів фізикального дослідження, що у результаті дозволило диференціювати усіх обстежених чоловіків за ІМТ: І група з нормальною масою тіла (<24,9 кг/м2), ІІ група - з надмірною масою тіла (25-29,9 кг/м2) і ІІІ група з ожирінням І ст. (≥30-35 кг/м2 та більше).

У 2015-2018 рр. в клініці репродуктивної медицини імені академіка В.І.Грищенко на лікуванні та під спостереженням перебували 118 чоловіків з олігоастенотератозооспермією (ОАТЗ) на тлі МС з ІМТ в межах 30-35 кг/м2. Всі обстежені пацієнти були працездатного віку від 20 до 48 років.

Більшу частину склали пацієнти старше 35 років - 68 чоловіків (57,6%). Вікову групу 20-25 років склали 11 пацієнтів (9,3%). Трохи більша кількість чоловіків увійшла в групу 26 - 30 років, що склало 12 пацієнтів (10,2%), вік 27 (22,9%) пацієнтів був у межах 31- 35 років. Слід зазначити, що тенденція до більш раннього початку репродуктивного віку повинна супроводжуватися більш ранньою зверненістю до спеціалістів (андрологів, репродуктологів), недолік яких в поєднанні з низькою медичної грамотністю населення негативно позначається на репродуктивному здоров'ї чоловічого населення в цілому (табл.2.1).

Середній вік пацієнтів становив 32,7±3,6 року (від 20 до 45 років), тривалість захворювання від 10 місяців до 5 років (в середньому 3,9±1,2 року).

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів за віком (n = 118)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вік | Абс. | % |
| 20-25 років | 11 | 9,3 |
| 26-30 років | 12 | 10,2 |
| 31-35 років | 27 | 22,9 |
| Понад 35 років | 68 | 57,6 |

Серед обстежених нами пацієнтів переважали підприємці - 60 осіб (50,8 %), також майже рівна кількість водіїв та військових - 9 та 7 людини відповідно (7,6% та 5,9%), також в дослідженні були залучені 11 студентів (відповідно 8,9 %) і 18 робочих (26,8 %) (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів за професійною діяльністю

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид деятельности | Абс. | % |
| Підприємці | 60 | 50,8 |
| Робочі | 31 | 26,4 |
| Студенти | 11 | 9,3 |
| Водії | 9 | 7,6 |
| Військові | 7 | 5,9 |

Трудова діяльність робочих найчастіше пов'язана з шкідливостями: контакт з промисловими отрутами, вібрація, понад- та нізькочастотнімі електромагнітнімі полями, дія високих и низьких температур. Серед робітнічіх професій найчастіше зустрічалася професія зварника, шкідливим фактором якої є вплив на працюючих аерозолів, що містять в своєму складі такі метали як марганець, хром, нікель, з вираженим гонадотоксичним ефектом. Щодо першої по чисельності групи підприємців, діють такі несприятливі фактори, як вимушене тривале перебування в одній позі, ненормований робочий день, загальнонервові навантаження, відсутність режиму харчування.

**Критеріями вилучення** пацієнтів з дослідження були:

* цукровий діабет 1 типу,
* гіпотиреоз,
* тиреотоксикоз,
* гіперкортицизм,
* гіперпролактинемія,
* пухлини,
* гострі або хронічні захворювання печінки,
* обтураційні форми безпліддя,
* генетично зумовлене безпліддя,
* наявність урологічних і/або інфекційно-запальних захворювань в стадії загострення,
* варикоцеле,
* прийом інших гормональних препаратів,
* захворювання нирок з нирковою недостатністю,
* тромбози в анамнезі і/або підвищення згортання крові,
* вплив професійних і/або побутових токсичних факторів.

**Тривалість безпліддя до звернення**

Тривалість шлюбу на момент звернення становила від одного до 20 років. У своїй роботі ми використовували термін «безплідний шлюб», оснований на рекомендаціях ВООЗ - безплідним вважається шлюб за відсутності вагітності протягом одного року за умови постійних сексуальних стосунків без застосування контрацепції. Після одного року безплідного шлюбу звернулися 36 пацієнтів (30,5%), після 3-х років - 32 пацієнта (27,1%), після 4-х - 22 пацієнти (18,6%). Група хворих з тривалістю безплідного шлюбу 5 років і більше склала 28 осіб (23,8%). Важливим показником є час між вступом у шлюб і зверненням пацієнтів з патоспермією до лікаря. Тривожним на наш погляд є той факт, що група пацієнтів, що звернулися до лікаря після 5 років безплідного шлюбу склала 23,8% що, безсумнівно, погіршує прогноз лікувальних і реабілітаційних заходів.

Рис.2.1. Тривалість безпліддя у пацієнтів до звернення, %.

У 74 (62,7%) випадків мало місце первинне безпліддя, тоді як 44 (37,3%) пацієнтів знаходилися в повторному шлюбі. З одного боку - низька медична культура населення, існуюче уявлення про виключно «жіночому факторі» непліддя, відсутність мотивації у чоловіків до профілактичного обстеження репродуктивної системи, низький матеріальний рівень більшості пацієнтів в сільській місцевості.

З іншого боку доводиться констатувати низький рівень андрологічної служби, нестача кваліфікованих лікарів андрологів з високим рівнем знань суміжних спеціальностей, недостатня кількість спеціалізованих центрів в та відсутність в районних центрах.

***Перенесені захворювання***

Ми зібрали дані анамнезу у 118 пацієнтів з патоспермією згідно з якими, найчастіше серед перенесених захворювань у них зустрічалися інфекційно-запальні захворювання статевих органів - у 54 (45,8%), варикоцеле - у 71,0 (60,2%), крипторхізм - у 23 (19,5%). Як бачимо, лідерами в причинно – слідчої ситуації щодо патоспермії є порушення кровообігу, що призводить в остаточному підсумку до ендокринної недостатності. Останнім часом відзначається збільшення інфекційно-запальних захворювань статевої системи, яке, як відомо, є однією з найбільш розповсюджених причин порушень чоловічої репродуктивної функції. Інфекційний процес і його ускладнення можуть впливати ізольовано або одночасно на різні органи сечостатевої системи: простату, сімʼяні міхурці, сімʼявиносні протоки, яєчки та їх придатки, токсично діє на сперматогенний епітелій, порушуючи гематотестікулярний бар'єр.

Наявність метаболічного синдрому та збільшений показник ОТ діагностували у 100% пацієнтів. Приєднання підвищеного АТ зафіксували у 41 (70,7%) пацієнтів першої групи та 42 (70,0%) – другої, резистентність до інсуліну – у 8 (13,7%) та 10 (16,7%), коефіцієнт атерогенності перевищував норму у 55 (94,8%) та 55 (91,7%) пацієнтів відповідно (Табл.2.3).

Таблиця 2.3

Загальна характеристика пацієнтів з ОАТЗ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | І група  (n=58) | | ІІ група  (n=60) |
| ІМТ, кг/м2 | 33,2±3,7 | | |
| Метаболічний синдром, абс/% | 58 /100% | 60 /100% | |
| ОТ > 94 см , абс/% | 58/ 100% | 60 /100% | |
| Підвищення АТ, абс/% | 41/70,7% | 42/70,0% | |
| КА >3,0, абс./% | 55/94,8% | 55/91,7% | |
| Прояви інсулінорезистентності, абс./% | 8/13,8% | 10/16,7% | |

**2.2. Методи обстеження**

Клініко-лабораторні обстеження пацієнтів включало збір анамнезу, фізикальне обстеження, дослідження еякуляту, визначення рівня гормонів сироватки крові, ультразвукове дослідження органів мошонки, передміхурової залози, сімʼяних міхурців.

При зборі даних анамнезу у пацієнта ми звертали увагу на вік, професію, наявність хронічних захворювань, перенесених травм і захворювань статевих органів, тривалість безпліддя в шлюбі.

Фізикальний огляд включає загальний огляд і обстеження статевих органів. При загальному огляді пацієнтів оцінювали фізичний розвиток, пропорціональність статури, розподіл підшкірної жирової клітковини, характер обволосіння, стан скелетно-м'язової системи [13].

Обстеження статевих органів включало огляд статевого члена і мошонки, дослідження передміхурової залози і сімʼяних міхурців. При огляді статевого члена відмічали вади розвитку (гіпоспадія, епіспадія), стан крайньої плоті і зовнішнього отвору сечовипускального каналу. При обстеженні мошонки звертали увагу на її розміри, міру відвисання, вираженість складчастості і пігментації. Методом пальпації визначається положення яєчок в мошонці, консистенція, наявність новоутворень яєчок і придатків, їх хворобливість.

При пальпації сім'яного канатика досліджували товщину і гладкість сім'явивідних проток, наявність розширення вен. Пальцьове дослідження передміхурової залози і сімʼяних міхурців проводилося в колінно-ліктьовому положенні і в положенні на боці. При пальпації обстежувалися поверхня залози, її форма, консистенція, наявність утворень, рубцевих змін.

***Дослідження еякуляту***

Для діагностики функціональних порушень статевих залоз, оцінки фертильності чоловіків, вивчення динаміки параметрів спермограми під час обстеження та лікування проводили макроскопічне і мікроскопічне дослідження. Еякулят отримували в умовах медичної установи шляхом мастурбації в спеціально обладнаному приміщенні після 3-5 - денної стриманості. При макроскопічному дослідженні визначали час розрідження, в'язкість, колір, запах, об'єм еякулята.

Нормальний час розрідження - 10-30 хвилин; в'язкість - не більше 2 см; колір нормального еякуляту - від молочно-білого до сірувато-жовтого. Об'єм еякуляту після 3-5 днів стриманості повинен складати 2-6 мл При мікроскопічному дослідженні визначали концентрацію і кількість сперматозоїдів, ступінь їх рухливості, морфологічні якості, життєздатність, а також наявність і класифікацію клітин, наявних в еякуляті окрім сперматозоїдів.

Підрахунок кількості клітин і визначення рухливості проводили в рахунковій камері при малому збільшенні (×100), морфологічні дослідження - на забарвлених мазках (×400). Для визначення життєздатності застосовували тест з еозином. Нормальні параметри еякуляту, згідно з методичними вказівками ВООЗ (2010) : концентрація - 20 млн/мл, загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті - 40, рухливість - 70% сперматозоїдів з поступальною ходою вперед (астенозооспермія - доля малорухомих і нерухомих сперматозоїдів більше 30%; тератозооспермія - кількість аномальних сперматозоїдів більше 50%), життєздатність - 50% і живих сперматозоїдів.

Діагноз олігоастенотератозооспермії верифікували за результатами спермограми (концентрація сперматозоїдів ≤ 15 млн/мл, зменшення показника нормальної морфології нижче рівня 4 %, та сумарна відсоткова кількість фракції «А+В» меньше 32 %)

Визначення результатів показників «строгої» морфології здійснювали за методом Крюгера. Оцінку рухливості сперміїв виконували із застосуванням сперманалізатора MMC Sperm 2.2. Сперматологічне оцінювання здійснювали відповідно до рекомендацій ВООЗ (2010 г.) [1].

***Дослідження статевих гормонів пацієнтів***

Рівні загального тестостерону (норма 11,0 - 33,0 нмоль/л), естрадіолу (норма 7,63-42.59 пг/мл), фолікулостимулюючого гормону (норма 1.5-12.4 мМЕ/мл), лютеінізуючого гормону (норма 1.7-8.6 мМЕ/мл), пролактину (норма 86.0-324.0 мМЕ/мл), ліпідного профілю в сироватці крові здійснювалося електрохемілюмінісцентним методом з використанням автоматичного імуноферментного аналізатора Cobas E 411 методом посиленої хемілюмінесценції.

***Дослідження ліпідного профілю***

До протоколу обстеження входило отримання даних лабораторних досліджень (визначення гормонального статусу, ліпідного профілю – холестерин (ХС), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА)), показник артеріального тиску (АТ). При аналізі рівня ліпідів , виявлено, що середні значення ліпідного профілю пацієнтів з ОАЗТ звертає увагу, що за винятком рівнів ЛПДНЩ та ТГ, усі показники мали негативні значення (Табл.2.4).

Таблиця 2.4

Межі нормальних показників ліпідного профілю

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Норма |
| Холестерин, ммоль/л | < 5.2 – Відсутність ризику  5.2 - 6.2 – Умовний ризик  ≥6.2 – Високий ризик |
| Тригліцериди, ммоль/л | <2.26 |
| Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ммоль/л | > 1.45 – Відсутність ризику  0.90 - 1.45 – Умовний ризик  <0.90 – Високий ризик |
| Ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) , ммоль/л | > 2.59 – оптимальний рівень  2.59 - 3.34 - вище оптимального рівня  3.37 - 4.12 - пригранично-високий рівень  4.14 - 4.89 – високий рівень  ≥4.92 – дуже високий рівень |
| Ліпопротеїди дуже низької щільності, ммоль/л | 0.26 - 1.00 |
| Коефіцієнт атерогеннсті (КА), Од | <3.0 |

***Антропометричні дослідження***

Вимірювали ріст та вагу, після чого підраховували індекс маси тіла за формулою: ІМТ = вага (кг)/зріст(см)2.

Показник ІМТ < 18,5 – нижче нормальної ваги

ІМТ ≥ 18.5 та < 25 – нормальна вага

ІМТ ≥ 25 та < 30 - надмірна вага

ІМТ ≥ 30 та < 35 – ожиріння І ступеня

ІМТ ≥ 35 та < 40 – ожиріння ІІ ступеня

ІМТ ≥ 40 – ожиріння ІІІ ступеня.

Також опитували пацієнтів з приводу їхньої фізичної активності та визначали її рівень:

1. **Низький рівень інтенсивності фізичної активності** - найменший рівень інтенсивності фізичної активності, коли пацієнт взагалі не займається фізичними вправами.

2. **Середній рівень інтенсивності фізичної активності** - коли не менше трьох днів на тиждень пацієнт займається фізичними вправами високої інтенсивності тривалістю не менше 20 хвилин або пʼять та більше днів на - помірної інтенсивності або ходьби, тривалістю не менше 30 хвилин.

3. **Високий рівень інтенсивності фізичної активності** – коли не менше 3 днів на тиждень пацієнт займається фізичними вправами високої інтенсивності тривалістю не менше 40 хвилин або пʼять та більше днів на - помірної інтенсивності або ходьби, тривалістю не менше 60 хвилин.

***Методика ультразвукового дослідження***

Всім хворим виконували ультрасонографічне дослідження передміхурової залози та органів калитки. Ультразвукове допплерівське дослідження чоловіків проводилося на апараті ВК MEDICALG 60 S з датчиком частотою 5–10 МГц. Оцінювали об’єм яєчок, стан та ехогенність паренхіми, оболонок, додатків, контури та симетричність, наявність додаткових структур калитки, тобто параметри, що дають важливу інформацію про морфофункціональний стан органу та мають прогностичне значення в лікуванні патоспермії. У режимі кольорового доплерівського картування, а також в імпульсно-хвильовому режимі, досліджували характер кровообігу, структуру судинного дерева яєчок з наступним графічним зображенням спектра доплерівського зсуву частот та швидкостей у обраній судині паренхіми яєчка. Якісними показниками гемодинаміки вважалися пікова систолична швидкість (ПСШ), кінцева діастолична швидкість (КДШ) та як об'єктивний критерій стану внутріорганной гемодинаміки використовували індекс резистивності– ІР, який визначали за формулою IP = ПСШ – КДШ/ПСШ.

У нашому дослідженні, для артеріального кровообігу яєчок був характерним низький загальний периферичний опір. Спектр кровотоку представлений широкою систолічною і досить високою діастолічною складовими. Капсулярні та паренхіматозні артерії яєчка мали нізькорезистентний доплерівський спектр кровотоку з високою діастолічною фазою. За даними різних авторів індекс резистентності в інтрапаренхіматозних судинах яєчка в середньому у дорослих пацієнтів дорівнює 0,57±0,09 см/с. Його коливання можуть бути в межах від 0,48 до 0,72 см\сек. За даними А.Р.Зубарева і співавторів, показники пікової систолічної швидкості у внутрішньояєчкових артеріях знаходяться в межах від 8 см/с до 26 см/с (в середньому 12 см/с), індекс резистивності складає від 0,5 до 0,73 (в середньому 0,59)[14].

***Оцінка симптомів андрогенного дефіциту***

Для оцінки симптомів андрогенного дефіциту ми використовували "Опитувальник симптомів андрогенної недостатності" (GSAD Questionnaire on symptoms of androgend eficiency).

Клінічну картину оцінювали за допомогою різних опитувальників по визначенню андрогенного статусу чоловіків: опитувальник виявлення андрогенного дефіциту; шкала оцінки зниження рівня андрогенів (за Morley). Шкала оцінки зниження рівня андрогенів (за Morley, 1997) застосовується при обстеженні пацієнтів з метою встановлення клінічних проявів андрогенного дефіциту. Для оцінки зниження рівня андрогенів пацієнтам пропонується відповісти на 10 питань. Позитивний результат опитування визначається при відповіді «так» на питання 1, 7 або будь-які інші три питання [20].

***Опитувальник симптомів старіння чоловіків (AMS).***

Опитувач за шкалою AMS містить 17 питань для оцінки симптомів, які можуть бути пов'язані з проявами зниження концентрації андрогенів у чоловіків під час старіння. На кожне запитання можна відповісти від 1 до 5.

Всі питання розподіляються на 3 домента – психологічні, соматовегетативні та сексуальні, а загальна оцінка складається з суми балів за всіма доменами.

Психологічний домен містить питання щодо депресивного настою, вигорання, підвищеної дратівливості, тривожності та нервозності; соматовегетативний - відбиває скарги пацієнта щодо долю в суглобах, підвищеного потовиділення, потреби у більш тривалому часі для сну, слабкості мʼязів, фізичного виснаження, зменшення кількості волос; сексуальний домен містить запитання щодо порушень потенції, кількості ранкових ерекцій, зниження лібідо та відчуття необхідності статевого життя.

Загальна оцінка, яка наближаться до 27 балів визначає наявність дефіциту андрогенів.

***Шкала вираженості еректильної дисфункції (міжнародний індекс еректильної дисфункції, МІЕФ-5)***

Еректильну функцію хворих оцінювали за значенням Міжнародного індексу еректильної функції. Опитувач включає 5 питань, що дозволяють оцінювати наступні 5 компонентів статевої функції у чоловіків: ерекцію, оргазм, статеве ваблення, задоволення від статевого акту і загальне сексуальне задоволення. Далі розраховували сумарний бал для кожного з цих компонентів; крім того, використовували спеціальний алгоритм для клінічної інтерпретації бальної оцінки. Основними перевагами опитувача МІЕФ-5 вважають відносну стислість і простоту використання, багатофакторну оцінку статевої функції, достовірність і відтворюваність кількісних даних. Опитувач МІЕФ-5 використовували для проведення диференціального діагнозу між хворими, що мають і не мають порушення ерекції, а також для клінічно значущої оцінки тяжкості виявлених симптомів.

Згідно прийнятої градації, значення МІЕФ-5 в межах 21-25 балів відповідало нормальній еректильній функції, 16-20 балів - легкої форми ЕД, 11-15 балів – помірної форми ЕД, 5-10 балів – важкої форми ЕД.

***Шкала депресії Бека*** ***(BDI).***

Шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory) запропонована А.Т. Беком в 1961 р і розроблена на основі клінічних спостережень, що дозволило виявити обмежений набір найбільш релевантних і значущих симптомів депресії і скарг, що найбільш часто пред'являються пацієнтами. Після співвіднесення цього списку параметрів з клінічними описами депресії, що містяться у відповідній літературі, був розроблений опитувальник, що включає в себе 21 категорію симптомів і скарг. Кожна категорія складається з 4-5 тверджень, відповідних специфічним проявам / симптомів депресії. Ці твердження ранжовані по мірі збільшення питомого вкладу симптому в загальний ступінь тяжкості депресії.

Відповідно до ступеня вираженості симптому, кожному пункту привласнені значення від 0 (симптом відсутній, або виражений мінімально) до 3 (максимальна вираженість симптому). Деякі категорії включають в себе альтернативні затвердження, що володіють еквівалентною питомою вагою.

Показник по кожній категорії розраховується наступним чином: кожен пункт шкали оцінюється від 0 до 3 відповідно до збільшення тяжкості симптому. Сумарний бал становить від 0 до 62 і знижується відповідно до поліпшенням стану.

***Методи лікування***

Пацієнти були розподілені на дві групи. До першої увійшли 58 чоловіків, що отримували комплексне лікування, а саме: рекомендації щодо зниження ваги збільшення фізичного навантаження, нормалізація сну та уникання стресових ситуацій, зменшення калорійності їжі), судинні препарати (пентоксифиллин ретард 600 мг/добу, екстракт гінко білоба 40 мг 4 рази/добу), статіни (розувастатин 20 мг/добу).

Пацієнтам другої групи (n=60) вищезгадана терапія була доповнена ХГЛ за метою покращення ендокринної функції яєчок (1500 МО 1 раз кожні 4 доби) на период 12 тижнів. Дозу препарату вважали адекватною при підвищенні рівня загального тестостерону до норми і/або на 50% від вихідних нормальних мінімальних значень після 3-5 ін'єкцій препарату (1500 ОД на одну ін'єкцію).

Результати лікування оцінювали через 12 тижнів (саме такий термін зумовлює повний циклом сперматогенезу - 72-74 доби).

Усі пацієнти, які мали ІМТ>30 кг/м2 консультувалися у ендокринолога з приводу констатації фактору ожиріння. Тому лікувальні рекомендації передбачали додавання до терапевтичної схеми цукрознижувальних препаратів класу бігуанідів у середній добовій дозі 1000 мг (табл.2.5).

Таблиця 2.5

Лікувальні схеми у групах

|  |  |
| --- | --- |
| **1 група** | **2 група** |
| 1. рекомендації щодо зниження ваги (збільшення фізичного навантаження, нормалізація сну та уникання стресових ситуацій, зменшення калорійності їжі); 2. пентоксифиллин ретард 600 мг/добу, 3. екстракт гінко білоба 40 мг 4 рази/добу), 4. статіни (розувастатин 20 мг/добу 5. метформін 1000 мг/добу | 1. рекомендації щодо зниження ваги (збільшення фізичного навантаження, нормалізація сну та уникання стресових ситуацій, зменшення калоражу їжі); 2. пентоксифиллин ретард 600 мг/добу, 3. екстракт гінко білоба 40 мг 4 рази/добу), 4. статіни (розувастатин 20 мг/добу 5. метформін 1000 мг/добу 6. ХГЛ за метою покращення ендокринної функції яєчок (1500 МО 1 раз кожні 4 доби). |

**2.3. Статистична обробка результатів**

Статистична обробка даних, отриманих в процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft») і програми Statistica 10.0 ( «StatSoft»). Кількісні дані представлені у вигляді M ± SD, де М - вибіркове середнє, SD (standard deviation) - стандартне відхилення. Підпорядкування кількісних даних закону нормального розподілу оцінювалося за допомогою критерію Калмагорова-Смірнова. Для порівняння середніх значень показників в трьох незалежних групах застосовувався дисперсійний аналіз (ANOVA). У разі отримання статистично значущої різниці проводилося парне порівняння груп з використанням T критерію Стьюдента з поправкою Бонферроні при оцінці значень р. Якісні дані представлялися у вигляді часток (%). Порівняння якісних ознак в двох групах проводилось за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона.

Розділ 3

**РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**3.1. Ретроспективний аналіз виявлення патоспермії на тлі підвищеного індексу маси тіла у Кліниці репродуктивної медицини імені академіка В.І.Грищенка**

Ретроспективно, за період з березня 2012 по грудень 2015 в клініці репродуктивної медицини ім. акад. В. І.Грищенко було обстежено 4880 чоловіків, у яких виконання спермограми супроводжувалося формуванням карти пацієнта із занесенням параметрів фізикального дослідження, що у результаті дозволяє диференціювати усіх обстежених чоловіків за ІМТ : 1 група з нормальною масою тіла (<24,9 кг/м2), ІІ група - з надмірною масою тіла (25-29,9 кг/м2) і ІІІ група з ожирінням І ст. (≥30-35 кг/м2).

В результаті аналізу отриманих даних, нормоспермія виявлена у 894 (18,31%) обстежених. Середнє значення ІМТ у цих чоловіків склало 27,3 ±0,9 балів, середній вік - 35,4±3,4 року.

Патоспермія діагностована у 3986 (81,68 %) випадків. Середнє значення ІМТ у цих чоловіків дорівнювало 27,19, що достовірно не відрізнялося від групи з нормоспермією (р=0,17). Середній вік обстежених - 36,06 років. На підставі t -критерія Стьюдента було встановлене, що в групі з патосперміями середній вік був достовірно вищий (р=0,002).

Згідно з параметрами розподілу пацієнтів на групи за ІМТ до першої групи увійшли 2026 чоловік, до другої - 1372 і до третьої - 1482 чоловіка.

З 2026 (41,5%) пацієнтів першої групи з ІМТ <24,9 кг/м2 азооспермія була виявлена у 355 (17,5 %), олігоастенотератозооспермія (ОАТЗ) - у 728 (35,9%), астеноспермія - у 539 (26,6%), нормоспермія - у 404 (19,9%) чоловіків.

Другу групу чоловіків з індексом маси тіла 26-29,9 кг/м2 склали 1372 (28,1 %) людини. Азооспермія була виявлена у 248 чоловік (17,7%), ОАТЗ - у 550 (40,0%), астеноспермія - у 331 (24,1%) чоловік, нормоспермія - у 243 (17,7%) чоловік.

З 1482 чоловіків з патоспермією і ІМТ>30-35 кг/м2, азооспермія була виявлена у 243 осіб (16,4 %), ОАТЗ була виявлена у 611 (41,2%) чоловік, астеноспермія діагностована у 381 (25,7%) чоловіка, нормоспермія визначена у 247 (16,7 %) чоловік (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Показники спермограм чоловіків залежно від ІМТ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники спермо-грам | 1 група  (n=2026)  ІМТ<24,9 кг/м2 | | 2 група  (n=1372)  ІМТ 26-29,9 кг/м2 | | 3 група  (n=1482)  ІМТ>30-35 кг/м2 | | χ2 | P |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Азоо-спермія | 355 | 17,6 | 248 | 18,1 | 243 | 16,4 | χ21-2=37,9  χ21-3=41,9  χ22-3=0,1 | p1-2<0,001  p1-3<0,001  p2-3=0,8 |
| ОАТЗ | 728 | 35,9 | 550 | 40,1 | 611 | 41,2 | χ21-2=49,6  χ21-3=20,4  χ22-3=6,4 | p1-2<0,001  p1-3<0,001  p2-3=0,01 |
| Астено-спермія | 539 | 26,6 | 331 | 24,1 | 381 | 25,7 | χ21-2=99,5  χ21-3=54,3  χ22-3=7,0 | p1-2<0,001  p1-3<0,001  p2-3=0,009 |
| Нормо-спермія | 404 | 19,9 | 243 | 17,7 | 247 | 16,7 | χ21-2=80,1  χ21-3=75,7  χ22-3=0,07 | p1-2<0,001  p1-3<0,001  p2-3=0,8 |

Примітка: n- кількість пацієнтів, χ2-хі квадрат Пірсона, р - достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Аналізуючи отримані дані, ми не знайшли достовірних змін частоти азооспермій і астеноспермій зі збільшенням показника ІМТ, проте частота діагностування і питома вага ОАТЗ в досліджуваних групах прямо пропорційно підвищуються зі збільшенням показника ІМТ - з 35,9% в групі з ІМТ<24,9 кг/м2 до 41,2 % в групі з ІМТ >30-35 кг/м2 (χ21-2=49,6; χ21-3=20,4; χ22-3=6,4) (Рис.3.1).

Рис. 3.1. Зміна частоти патоспермий залежно від ІМТ (%)

**Резюме**. Таким чином, ретроспективний аналіз залежності частоти виявлення різних видів патоспермій та ІМТ, свідчить про певну тенденцію погіршення показників спермограми зі збільшенням ІМТ. Пацієнти з ІМТ від 26 до 29,9 кг/м2 також знаходяться в зоні ризику по стартових зниженнях показників спермограми, що потребує детального вивчення цієї тенденції надалі.

*Результати досліджень даного підрозділу наведено в таких публікаціях:*

1. Антонян И.М., Березная Т.В., Патоспермия у пациентов с высоким индексом массы тела. Annali d’Italia. 2021; 17 (1): 28-31
2. Антонян И.М., Березная Т.В., Чепенко А.В. Влияние индекса массы тела на развитие патоспермии. В: «Урологія, андрологія, нефрологія – 2016»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24-25 травня 2016 р. / ред. кол. : В. М. Лісовий, І. М. Антонян, Н. М. Андон’єва [та ін.]. Харків, 2016; 109.

3.2. **Оцінка рівнів статевих гормонів та ліпідного профілю у чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індекса маси тіла**

У цьому підрозділі представлені результаті вивчення змін гормонального статусу і ліпідного профілю у пацієнтів з патоспермією на тлі МС та підвищеного ІМТ в залежності від проведеного виду лікування.

На початку шляху вивчення метаболічного синдрому вчені відзначили, що поєднання підвищеного артеріального тиску, ожиріння, цукрового діабету і підвищеного вмісту холестерину в крові призводить до збільшення ризику розвитку серцево-судинної патології. Визначення цих чотирьох основних складових метаболічного синдрому послужило основою виникнення ще однієї назви МС - «смертельний квартет». Сьогодні поняття МС включає набагато більше, ніж чотири ознаки, які легко діагностуються за допомогою лабораторних та інструментальних методів дослідження в ході рутинних методик лікувальних установ.

Для практичної медицини важливо раннє виявлення МС, в зв'язку з цим актуально виділення групи ризику, серед якої висока ймовірність виявлення МС. До групи ризику відносять пацієнтів, у яких виявляються такі порушення: гіпертонія, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, еректильна дисфункція, хропіння (симптом, який може супроводжувати як мінімум порушення дихання уві сні, а також важку форму синдрому апное уві сні, що є загрозливим станом для життя).

В цілому метаболічний синдром призводить до раннього старіння чоловічого організму, до прогресування атеросклеротичного процесу. Відомі патофізіологічні механізми ураження серцево-судинної системи точно так само ставляться і до пенильной судинній системі. Судинні порушення в поєднанні з артеріальною гіпертензією призводять до ендотеліальної дисфункції судин, яка відіграє важливу роль в патогенезі еректильної дисфункції. Крім того, важливу роль в патогенезі еректильної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом грає зниження рівня тестостерону в зв'язку з його надмірною ароматизацией в жировій тканині.

Таким чином, метаболічний синдром у чоловіків призводить не тільки до високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань, але і є фактором ризику раннього виникнення еректильної дисфункції, стимулює раннє настання андропаузи, тим самим значно погіршуючи якість життя цих пацієнтів.

Незважаючи на величезну кількість досліджень в області вивчення МС, до сих пір недостатньо вивчено вплив метаболічних порушень на стан чоловічої репродуктивної системи [6]. Порушення фертильності у чоловіків репродуктивного віку з МС є важливою медичною і соціальною проблемою, оскільки даний стан часто призводить до погіршення якості життя пацієнтів, збільшення кількості безплідних шлюбів, малодітних сімей, що може сприяти розлучень і погіршення демографічних показників країни.

Наявність метаболічного синдрому та збільшений показник ОТ діагностували у 100% пацієнтів до початку лікування. Приєднання підвищеного АТ зафіксували у 23 (71,9%) пацієнтів першої групи та 25 (71,4%) – другої, резистентність до інсуліну – у 5 (15,6%) та 6 (17,1%), коефіцієнт атерогенності перевищував норму у 31 (96,9%) та 32 (91,4%) пацієнтів відповідно (табл. 3.2).

Завдяки результатам проведеної терапії можна відмітити зменшення кількості чоловіків з проявами метаболічного синдрому (на 18,7% у першій групі та на 31,4% - у другій), з гіпертонічною хворобою (на 15,6% та 31,4%), нормалізацію коефіцієнту атерогенності (37,5% та 51,4% пацієнтів відповідно). Необхідно відзначити, що у пацієнтів другої групи зафіксовано суттєве зменшення ваги, при призвело до достовірного зниження ІМТ (з 33,2±3,7 до 24±1,9 30-35 кг/м2).

Але у пацієнтів другої групи, включених у дослідження, терапія хоріонічним гонадотропіном призвела до статистично значущого збільшення секреції загального тестостерону порівняно з першою групою. Так, від початку у пацієнтів рівень тестостерону становив 18,6±0,25 нмоль/л, а на тлі терапії хоріонічним гонадотропіном в другій групі дорівнював 31,4±4,3 нмоль/л (р<0,05).

Таблиця 3.2

Загальна характеристика пацієнтів з ОАТЗ до та після лікування

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | До лікування | | Після лікування | |
| І група  (n=58) | ІІ група  (n=60) | І група  (n=58) | ІІ група  (n=60) |
| Вік, роки | 32,7±3,6 | | | |
| Тривалість непліддя, роки | 3,9±1,2 | | | |
| ІМТ,кг/м2 | 33,2±3,7 | | 28±2,4 | 24±1,9\* |
| Метаболічний синдром, абс/% | 32 /100 | 35 /100 | 26/81,3 | 22/62,9 |
| Обʼєм талії > 94 см , абс/% | 32/ 100 | 35 /100 | 28/87,5 | 24/68,6 |
| Підвищення АТ, абс/% | 23/71,9 | 25/71,4 | 18/56,3 | 14/40\* |
| КА >3,0, абс./% | 31/96,9 | 32/91,4 | 19/59,4 | 14/40\* |
| Прояви інсулінорезистентності, абс./% | 5/15,6 | 6/17,1 | 4/12,5 | 5/14,3 |

\* p<0,05 – достовірне збільшення параметрів порівняно з даними 1-ї групи

Аналізуючи данні гормонального статусу, можна відміти збільшення рівня тестостерону водночас з і зниженням концентрацій маркерних гормонів, ФСГ, ЛГ (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Динаміка показників рівня статевих гормонів пацієнтів з ОАТЗ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | До лікування  (n=118) | Після лікування | | P |
| І група  (n=58) | ІІ група  (n=60) |
| Загальний тестостерон, нмоль/мл | 18,6±0,25 | 26,8±4,2 | 31,4±4,3 | **p1-2=0,006**  **p1-3<0,004**  p2-3=0,04 |
| ЛГ, мМО/мл | 8,2±0,62 | 5,4±1,2 | 3,1±0,8 | **p1-2=0,007**  **p1-3=0,002**  **p2-3=0,005** |
| ФСГ, мМО/мл | 9,1±0,54 | 6,2±0,8 | 4,1±04 | **p1-2=0,005**  **p1-3<0,003**  **p2-3=0,007** |
| Пролактин, мМО/л | 272,4±12,1 | 266±16,1 | 291±16,5 | p1-2=0,06  **p1-3=0,008**  **p2-3=0,006** |
| Естрадіол, пг/мл | 29±2,52 | 41,1±4,2 | 58±6,7 | **p1-2=0,005**  **p1-3=0,003**  **p2-3=0,008** |

Примітки: Виділені жирним шрифтом зміни при p <0,01, які вважали достовірними.

Але у пацієнтів другої групи, включених у дослідження, терапія хоріонічним гонадотропіном призвела до статистично значущого збільшення секреції загального тестостерону порівняно з першою групою. Так, від початку у пацієнтів рівень тестостерону становив 18,6±0,25 нмоль/л, а на тлі терапії хоріонічним гонадотропіном в другій групі дорівнював 31,4±4,3 нмоль/л (p1-3<0,004).

Аналізуючи середні значення ліпідного профілю пацієнтів з ОАЗТ перед початком лікування звертає увагу, що за винятком рівнів ЛПДНЩ та ТГ, усі показники мали негативні значення

Що до корекції показників ліпідного профілю, то можна відзначити статистично достовірну нормалізацію рівня ХС (з 7,68±1,31 до 3,1±0,7 ммоль/л, p1-3=0,003), майже вдвічі зниження показника ЛПДНЩ (з 0,83±0,12 до 0,42±0,08 ммоль/л, p1-3=0,005) та коефіцієнту атерогенності у другій групі (з 6,38±1,31 до 3,1±0,6 Од, p1-3=0,007).

Таблиця 3.4

Зміни показників ліпідного профілю пацієнтів з ОАТЗ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | До лікування  (n=118) | Після лікування | | Р |
| І група  (n=58) | ІІ група  (n=60) |
| ХС, ммоль/л | 7,68±1,31 | 4,9±0,8 | 3,1± 0,7 | **p1-2=0,004**  **p1-3=0,003**  p2-3=0,04 |
| ТГ, ммоль/л | 1,52±0,22 | 1,8±0,22 | 1,5±0,18 | p1-2=0,03  p1-3=0,2  p2-3=0,02 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,04±0,16 | 1,02±0,14 | 0,98±0,15 | p1-2=0,08  p1-3=0,07  p2-3=0,08 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 5,81±0,33 | 3,45±0,8 | 3,11±0,6 | **p1-2=0,004**  **p1-3=0,003**  p2-3=0,08 |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,83±0,12 | 0,66±0,11 | 0,42±0,08 | p1-2=0,04  **p1-3=0,005**  **p2-3=0,007** |
| КА, Од | 6,38±1,31 | 4,1±0,6 | 3,1±0,6 | **p1-2=0,009**  **p1-3=0,007**  **p2-3=0,004** |

Примітки: Виділені жирним шрифтом зміни при p <0,01, які вважали достовірними.

**Резюме**. Результати отриманих даних переконливо доводять, що терапія хоріонічним гонадотропіном може бути ефективною в плані нормалізації базових параметрів гормонального статусу, що, в свою чергу, є потенційно необхідною умовою по забезпеченню високоякісного сперматогенезу у пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла при нормальній або зниженою продукції ЛГ і ФСГ.

*Результати досліджень даного підрозділу наведено в таких публікаціях:*

1. Антонян І. М., Березна Т. В., Чепенко А. В. Оцінка рівнів статевих гормонів та ліпідного профілю у чоловіків із безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індексу маси тіла. *Міжнародний медичний журнал.* 2016; 4:42-45.

3.3. **Можливості кольорового ультразвукового доплерівського картування та імпульсної доплерографії в діагностиці та ефективності комплексної терапії чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому**

Удосконалення апаратів ультразвукового дослідження дозволяє оптимізувати діагностичний та лікувальних алгоритм в багатьох галузях медицини. Зокрема, при визначенні змін в статевих органах чоловіків з патоспермією згідно протоколам обстеження, почали широко використовувати ультразвукове дослідження, а для оцінки гемодінамики яєчок - кольорове доплерівське картування [13]. Необхідно відмітити, що зображення та візуалізація судин яєчок значно покращуються при використанні методики енергетичного доплера, яка дає більш багате й насічене зображення судин, тканин яєчка та його додатку у всіх відділах.

Мета дослідження цього розділу було визначення можливостей кольорового ультразвукового доплерівського картування та імпульсної доплерографії в діагностиці та ефективності комплексної терапії чоловіків з патоспермією на тлі МС.

У нашому дослідженні, для артеріального кровообігу яєчок був характерним низький загальний периферичний опір. Спектр кровотоку представлений широкою систолічною і досить високою діастолічною складовими. Капсулярні та паренхіматозні артерії яєчка мали нізькорезистентний доплерівський спектр кровотоку з високою діастолічною фазою. За даними різних авторів індекс резистентності в інтрапаренхіматозних судинах яєчка в середньому у дорослих пацієнтів дорівнює 0,57±0,09 см/с. Його коливання можуть бути в межах від 0,48 до 0,72 см\сек. За даними А.Р.Зубарева і співавторів, показники пікової систолічної швидкості у внутрішньояєчкових артеріях знаходяться в межах від 8 см/с до 26 см/с (в середньому 12 см/с), індекс резистивності складає від 0,5 до 0,73 (в середньому 0,59) [14].

На початку лікування у пацієнтів 1-ї групи середній об’єм правого яєчка склав 17,1±0,42 мл, лівого - 16,2±0,34 мл. При вимірюванні об'єму яєчок після 12 тижнів терапії ми отримали об’єм праворуч - 17,3±0,41 мл, ліворуч - 16,4±0,28 мл. На старті лікувальних заходів у пацієнтів 2-ї групі об’єм правого яєчка дорівнював 16,1±0,41 мл, лівого - 17,1±0,42 мл. Після лікування об’єм правого яєчка збільшився до 16,9±0,39 мл, лівого – до 17,7±0,42, що демонструє більш виражене збільшення параметрів сумарного об’єму при використанні в комплексній терапії ХГЛ (табл.3.5)

Таблиця 3.5.

Динаміка ультразвукових показників кровотоку у хворих на ОАТЗ на тлі МС

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники кровотоку | Група контролю (n=30) | Ліве яєчко | | Праве яєчко | |
| до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| *1 група (n=32)* | | | | | |
| Сумарний об’єм яєчок, мл | 18,0±0,51 | 16,2±0,34 | 16,4±0,28 | 17,1±0,42 | 17,3±0,41 |
| ПСШ, см\с | 8,9±0,29 | 7,7 ±0,24 | 8,2±0,24 | 7,2±0,25 | 7,6±0,25 |
| КДШ, см\с | 4,5±0,36 | 3,2±0,32 | 3,4±0,25 | 3,1±0,28 | 3,5±0,35 |
| ІР | 0,57±0,09 | 0,48±0,08 | 0,50±0,04 | 0,52±0,04 | 0,54±0,7 |
| *2 група (n=35)* | | | | | |
| Сумарний об’єм яєчок, мл | 18,0±0,51 | 17,1±0,42 | 17,7±0,42\* | 16,1±0,41 | 16,9±0,39 |
| ПСШ, см\с | 8,9±0,29 | 7,4±0,33 | 8,7±0,35\* | 6,5±0,28 | 8,0±0,44\* |
| КДШ, см\с | 4,5±0,36 | 3,2±0,41 | 4,2±0,25\* | 3,3±0,35 | 4,6±0,33\* |
| ІР | 0,57±0,09 | 0,52±0,08 | 0,62±0,8 | 0,51±0,09 | 0,61±0,04 |

\* p<0,05 – достовірне збільшення параметрів порівняно з даними 1-ї групи

Відповідно, зростання сумарного обсягу яєчка в 1-й групі ліворуч склало 1,2%, праворуч - 1,1%, що не може розглядатися як достовірна динаміка зростання показників об’єму яєчок. Приріст сумарного об’єму в 2-й групі склав: ліворуч - 3,5%, праворуч - 4,9%, що перевищує аналогічні показники в 1-й групі.

При аналізі артеріального кровотоку в систолічній фазі, а саме пікової систолічної швидкості у пацієнтів 1-ї групи, цей показник у правому яєчку дорівнював 7,2±0,25 см/с до лікування та 7,6±0,25 см/с - після лікування. Аналогічний швидкісний приріст відбувся ліворуч, до лікування - 7,7±0,24 см/с, після лікування - 8,2±0,24 см/с. Більш виражене збільшення ПСШ продемонстровано в 2-й групі. Якщо до початку дослідження показник дорівнював праворуч 6,5±0,28 см/с, а ліворуч - 7,4±0,33 см/с, то після 12 тижнів лікування він збільшився праворуч до 8,0±0,44 см/с, а ліворуч - до 8,7± 0,35 см/с.

КДШ у пацієнтів 1-ї групи у лівому яєчку зафіксована на рівні 3,2±0,32 см/с до лікування та 3,4±0,25 см/с після лікування, праворуч - склала 3,1±0,28 см/с до лікування та 3,5±0,35 см/с після лікування. Подібна тенденція відмічена в зростанні показника КДШ у 2-й групі. Якщо стартовий показник складав праворуч 3,3±0,35 см/с, а ліворуч - 3,2±0,41 см/с, то після 12 тижнів лікування він збільшився праворуч до 4,6±0,33\* см/с, а ліворуч - до 4,2±0,25\* см/с (p<0,05).

У відсотковому значенні збільшення ПСШ у 1-й групі досягло 5,5% праворуч та 6,5% - ліворуч. Але у 2-й групі підсумковий приріст ПСШ був більш вираженим і дорівнював у правому яєчку 23,1%, у лівому - 17,6%.

Таку саму тенденцію зафіксували по відношенню до показника КДШ: у 1-й групі праворуч – 12,9%, ліворуч - 6,2%. Так саме збільшення показника КДШ у 2-й групі праворуч – 39,4%, ліворуч – 31,2%.

Аналізуючи отримані дані, ми не знайшли достовірних змін в зростанні об'єму яєчок у пацієнтів першої групи, проте у пацієнтів групи, де в терапію патоспермії вводився хоріонічний гонадотропін людини, зростання об’єму яєчок носило демонстративний характер.

При аналізі показників ПСШ, нами було виявлено достовірне збільшення параметрів кровообігу у пацієнтів 2-ї групи, що свідчить про патогенетичну спрямованість рекомендованої терапії.

Вивчення ефективності та впливу препаратів хоріонічного гонадотропіну у чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому може мати значні перспективи у визначенні шляхів та методів лікування чоловіків з безплідністю. Для підтвердження цієї гіпотези необхідні подальші клініко–діагностичні дослідження з вивченням кореляцій між ступенями патоспермії та методиками корекції та впливу на кровообіг та, відповідно, на ендокринну та екзокринну функцію яєчка.

**Резюме**. Таким чином, аналіз зміни показників кровообігу за допомогою кольорового допплерівського картування демонструє перспективну методику контролю, що дозволяє провести і вивчити ефективність і результативність рекомендованої патогенетичної терапії у пацієнтів з патоспермією на тлі метаболічного синдрому з підвищеним індексом маси тіла.

*Результати досліджень даногопід розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Антонян І.М., Березна Т.В., Чепенко А.В. Шляхи корекції чоловічого безпліддя на тлі метаболічного синдрому та високого індексу маси тіла. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».* 2016; 16; 1:55-57.
2. Антонян І.М., Березна Т.В. Зміни кровообігу у чоловіків на тлі метаболічного синдрому та явищ патоспермії. В: Матеріали конференції «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів», м. Київ, 27-29 квітня 2017 р. *Урологія*. 2017; 21; 2:105-106.

3.4. **Корекція андрогенного статусу чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індекса маси тіла**

Метою дослідження цього підрозділу була оцінкавпливу комплексної терапії пацієнтів з патоспермією на тлі метаболічного синдрому на динаміку та позитивні зміни показників андрогенного статусу, покращення показників еретильної функції та нормалізацію психологічного стану.

Аналізуючи динаміку результатів шкали оцінки зниження рівня андрогенів (за Morley) була виявлена значна кількість пацієнтів з дефіцитом тестостерону 82,35% пацієнтів у першій групі (р<0,01), 86,36% - у другій групі (р<0,01) (рис.3.2). При оцінюванні рівня андрогенів після лікування виявилося зниження показника андрогенного дефіциту в обох групах, але більш значного зниження вдалося досягти в другій групі пацієнтів. У порівнянні з першою групою цей показник склав 61,32% (р <0,01) через 3 місяці лікування, в другій групі 43,22% (р <0,01). Надалі, динамічно цифри знизилися у першій групі до 59,31% та 40,02% за період 6 місяців (р <0,01), та 56,54% і 38,11% відповідно за 12 місяців (р <0,01)

Рис.3.2. Динаміка показників шкали оцінки зниження рівня андрогенів

(за Morley), %

При оцінюванні даних опитувальника симптомів старіння чоловіків (AMS) після лікування виявилося зниження цих показників в обох групах, але очікуваного значного зниження вдалося досягти в другій групі пацієнтів. В першій групі показник склав 39,0±1,07 через 3 місяці лікування (р <0,01), у порівнянні з другою групою 25,55±2,11 (р <0,01). Через 6 місяців лікування цей показник в першій групі склав 38,1±1,01, а в другій 23±2,10. По завершенню 12 місяців ми отримали розходження по цифрах майже вдвічі: 31,3±1,09 та 18,02±1,05 (р <0,01) (рис.3.3.).

Рис. 3.3. Динаміка показників AMS опитувальника симптомів старіння чоловіків

Симптоми дефіциту андрогенів середньої вираженості за даними AMS опитувальника симптомів старіння чоловіків були також зареєстровані у пацієнтів як першої 41,0 ± 1,10 (р <0,01), так і другої групи 45,53 ± 2,61 (р <0,01).

Таким чином, застосування патогенетичної терапії доведено демонструє нормалізацію еректильної функції чоловіків, корегує прояви андрогенного дефіциту, що, в головному, позитивно вливає на репродуктивний чоловічий потенціал.

Прояви еректильної дисфункції були також відзначені на старті лікування і дорівнювали 15,0 ±1,03 балів в першій групі та 15,02±1,09 балів - у другій групі, що відповідає легкому ступеню еректильної дисфункції. При оцінюванні еректильної дисфункції після лікування виявилося значне підвищення цих показників в обох групах. У першій групі показник склав 17,0±1,07 через 3 місяці лікування, 19,3±1,09 - через 6 місяців та 21,88±1,03 через 12 місяців лікування. У порівнянні, в другій групі на початку лікування індекс еректильної дисфункції становив 15,02 ± 1,09, через 3 місяці - 18,06 ± 1,01, через 6 місяців - 20,01 ± 1,02, та у фіналі - 23,02±1,04 (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Динаміка показників шкали вираженості еректильної дисфункції МІЕФ-5

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Перша група  (n=58) | Друга група  (n=60) |
| Початок лікування | 15,0 ± 1,03 | 15,02 ± 1,09 |
| Через 3 місяці | 17,0 ± 1,07 | 18,06 ± 1,01 |
| Через 6 місяців | 19,3±1,09\* | 20,01 ± 1,02\* |
| Через 12 місяців | 21,88±1,03\* | 23,02±1,04\* |

\* p<0,05 – достовірне збільшення параметрів порівняно з даними до початку лікування

При оцінці за шкалою депресії Бека в обох групах до лікування була зафіксована депресія середньої тяжкості, показник якої складав 20,36±1,87 у першій групі та 22,33±1,93 - у другій. При оцінюванні депресивної складової після лікування виявилося суттєве зниження цих показників в обох групах: у першій групі показник дорівнював 15,38±1,55 через 3 місяці, 14,38±1,44 - через 6 місяців, та 13,88±1,41 - через рік лікування (р <0,05). Демонстративно значні зміни зареєстровані у другій групі: 15,33±1,78 через 3 місяці лікування, 11,20± 1,75 - через 6 місяців лікування та 9,02± 1,21 - через рік призначень (р<0,05) (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Динаміка показників шкала депресій Бека

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Перша група  (n=58) | Друга група  (n=60) |
| Початок лікування | 20,36 ± 1,87 | 22,33± 1,73 |
| Через 3 місяці | 15,38 ± 1,55 | 15,33± 1,78 |
| Через 6 місяців | 14,38 ± 1,44 | 11,20± 1,75 |
| Через 12 місяців | 13,88 ± 1,41\* | 9,02± 1,21\* |

\* p<0,05 – достовірне збільшення параметрів порівняно з даними до початку лікування

Негативне значення в порушенні репродуктивного здоров’я чоловіків має надмірне та незбалансоване харчування, що є однією з головних причин розвитку ожиріння. Лікування чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому залежить від рівня індексу маси тіла, важкости загальних проявів МС, його тривалості, порушень статевої функції.

**Резюме**. На тлі комплексної терапії, яка була доповнена хоріонічним гонадотропіном людини, з метою нормалізації ендокринної функції яєчок, відбулося суттєве покращення показників опитувальників по визначенню андрогенного статусу чоловіків, зокрема шкали оцінки зниження рівня андрогенів (за Morley), опитувальника симптомів старіння чоловіків (AMS), шкали вираженості еректильної дисфункції та шкала депресії Бека.

*Результати досліджень даного підрозділу наведено в таких публікаціях:*

1. Березна Т. В. Корекція андрогенного статусу чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індекса маси тіла. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія.* 2018;18; 1:5-9.
2. Антонян І. М. Корекція андрогенного статусу чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індекса маси тіла. В: «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення»: матеріали ювілейної науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24-25 травня 2018 р. / ред. кол. : В. М. Лісовий, І. М. Антонян, Н. М. Андон’єва [та ін.]. Харків, 2018; 118‒120.

**3.5. Зміни показника «строгої морфології за Крюгером» як результат лікування чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому**

Мета цього розділу дослідження - представлення змін в результатах спермограм, зокрема зміни при оцінюванні строгої морфологї, у співвідношеннях фракцій рухомості у пацієнтів з патоспермією на тлі МС та підвищеного ІМТ в залежності від проведеного виду лікування.

Аналізуючи дані рухливості, можна відзначити зростання показників фракції «А», практичну нормалізацію показників фракції «В» у першій групі (табл.8), але у пацієнтів другої групи терапія хоріонічним гонадотропіном призвела до статистично значущого збільшення зростання рухливості у всіх фракціях порівняно з першою групою. Так, у фіналі лікувального періоду у пацієнтів першої групи рівень рухливості за фракцією «А» дорівнював 5,8% (р=0,004), за фракцією «В» - 9,4% рухливих сперміїв (р=0,007). Однак на тлі терапії хоріонічним гонадотропіном у другій групі цей показник за фракцією «А» становив 8,4 % (р<0,001), за фракцією «В» - 11,1 % (р=0,005).

Аналізуючи середні значення рухливості сперміїв у пацієнтів з ОАЗТ перед початком лікування та по завершенню терапевтичного періоду, звертає увагу, що зміни відбулися як стосовно показників рухливості, так і стосовно показників «строгої» морфології сперміїв (табл.3.8).

Таблиця 3.8

Динаміка показників рухомості спермієв у пацієнтів з ОАТЗ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | До лікування  (n=118) | Після лікування | | Р |
| І група  (n=58) | 2 група  (n=60) |
| Рухливість за фракцією «А», % | 2,6±0,25 | 5,8±0,2 | 8,4±0,3 | **p1-2=0,004**  **p1-3<0,001**  **p2-3=0,007** |
| Рухливість за фракцією «В», % | 7,2±0,33 | 9,4±1,2 | 11,1±0,8 | **p1-2=0,007**  **p1-3=0,005**  **p2-3=0,008** |
| Рухливість за фракцією «С», % | 19,1±0,28 | 11,2±0,8 | 14,1±0,4 | **p1-2<0,001**  **p1-3<0,001**  **p2-3=0,002** |
| Рухливість за фракцією «D», % | 71,1±12,1 | 73,6±26,1 | 66, 3± 2,2 | p1-2=0,8  p1-3=0,07  p2-3=0,3 |

Примітки: Виділені жирним шрифтом зміни при p <0,01, які вважали достовірними.

Таблиця 3.9

Зміни показників «строгої » морфології у пацієнтів з ОАТЗ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | До лікування  (n=118) | Після лікування | |
| І група  (n=58) | І група  (n=60) |
| «Строга» морфологія | 1,2 ± 0,67 | 3,2 ± 0,8 | 5 ,1 ± 0,7\* |

\* p<0,05 – достовірне збільшення параметрів порівняно з даними до початку лікування

У всіх досліджуваних пацієнтів до початку лікування спостерігалися комбіновані зміни морфологічної структури голіки, шийки та хвостика (Рис.3.4, Рис.3.5, Рис.3.6). Вищевказані зміни поєднувалися зі зниженими показниками концентрації та рухливості в обох групах.

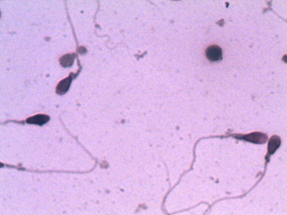


Рис. 3.4 Деформація хвостика та голівки.

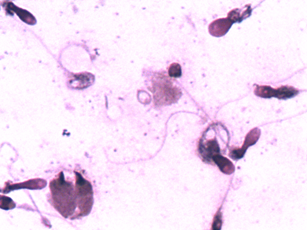


Рис. 3.5. Поєднані деформації хвостика і голівки.

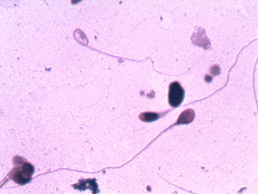


Рис. 3.6. Поєднані деформації хвостика, шийки та голівки.

Аналіз змін спермограми після проведеного лікування свідчить про поступове зростання морфологічніх показників у поєднанні із збільшенням рухливості (Рис. 3.7). Більш суттєві зміни зареєстровані у групі, де у складні комплексного лікування було введено хоріонічний гонадотропін людини (Рис. 3.8).



Рис. 3.7. Поступове покращення спермограми (після лікування у 1 групі).

Особливе значення має факт збільшення кількісних показників: концентрація, загальна кількість зразка з урахуванням запланованої ДРТ у парах із чоловічим фактором та можливістю формування додаткових резервних криодоз еякуляту.Зростання параметрів рухливості та «строгої» морфології сперміїв надало можливість розпочати програми ДРТ у 54 пар пацієнтів з другої групи, та у 48 пар з першої групи.

Позитивний тест ХГЧ з реєстрацією внутришньоматкової локалізації ембріонів підтверджено у 26 з 54 (48,14 %) жінок, направлених на програми ДРТ з діагнозом ОАТЗ у чоловіків в другій групі, та у 18 з 48 (37,5%) жінок з першої групи.



Рис. 3.8. Збільшення кількості нормальних сперматозоїдів зі зростанням показника концентрації (група 2).

Результати отриманих даних переконливо доводять, що терапія хоріонічним гонадотропіном може бути ефективною в плані нормалізації базових параметрів гормонального статусу, що, в свою чергу є потенційно необхідною умовою по забезпеченню високоякісного сперматогенезу у пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла при нормальній або зниженою продукції ЛГ і ФСГ.

**Резюме.** динаміка показників рухливості та «строгої » морфології сперміїв до та після проведеного лікування (комбінація судинних препаратів, статинів, препаратів хоріонічного гонадотропіну людини), нормалізація ліпідного обміну, дотримання чітких рекомендацій пацієнтами щодо зниження ваги, корекції режиму та способу життя, демонструє перспективну методику комплексного лікування патоспермії у чоловіків на тлі МС та підвищеного ІМТ (рис. 3.9). Результативність програм індукції сперматогенезу з включенням препаратів хоріонічного гонадотропіну відображається в показниках частоти настання вагітностей в парах з чоловічим фактором безпліддя.

*Результати досліджень даного підрозділу наведено в таких публікаціях:*

1. Антонян І.М., Березна Т.В. Зміни показника «строгої морфології за Крюгером» як результат лікування чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому. *Norwegian journal of development of the international science*. 2021; 58 (1): 12-16. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*
2. Антонян І.М., Березна Т.В. Зміни показника «строгої морфології за Крюгером» як результат лікування чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому. В: «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 30-31 травня 2019 р. / ред. кол. : В. М. Лісовий, І. М. Антонян, Н. М. Андон’єва [та ін.]. Харків, 2019; 136.

*Клінічне обстеження:*

* дослідження еякуляту (розгорнута спермограма)
* МАР-тест (виявлення імунологічних причин безпліддя)
* вимір росту і маси тіла, обчислення ІМТ
* визначення наявності ознак гіпоандрогенія, гінекомастії;
* андрологічне обстеження геніталій, пахової області і передміхурової залози.

*Анамнез:*

* кількість шлюбів; первинне / вторинне безпліддя; тривалість безпліддя; попереднє обстеження і лікування з приводу безпліддя
* системні захворювання (цукровий діабет, нервові і психічні захворювання, туберкульоз)
* лікарські та інші методи терапії, що впливають на фертильність
* оперативні втручання на органах урогенітального тракту
* інфекції, що передаються статевим шляхом
* вроджена і набута патологія репродуктивної системи
* сексуальна і еякуляторна дисфункція
* екологічні фактори, професійні шкідливості та шкідливі звички (куріння, алкоголь, наркотики)

**Перша консультація**

*Генетичний скринінг (для виключення фактора спадковості):*

* каріотип
* мікроделеції AZF-локуса У-хромосоми
* мутації CFTR-гена (муковісцидоз)

*Лабораторні методи:*

* клінічні аналізи крові та сечі
* біохімічний аналіз крові
* коагулограма
* аналіз секрету простати.
* інфекційний скринінг

*Додаткові методи дослідження:*

* ультразвукове та доплерографічне дослідження органів мошонки й простати
* визначення рівнів пролактину, фолікулостимулюючого гормону, тестостерону, естрогену, лютеїнизуючого гормону
* ліпідний профіль
* гормони щитовидної залози (ТТГ, Т3, Т4)
* проба з ХГЛ
* інгібін В
* рекомендації щодо зниженя ваги (збільшення фізичного навантаження, нормалізація сну та уникання стресових ситуацій, зменшення калорійності їжі)
* пентоксифілін ретард 600 мг / добу
* екстракт гінкго білоба 40 мг 4 рази / добу)
* статини (розувастатин 20 мг / добу)
* метформін 1000 мг / добу
* ХГЛ за метою покращення ендокринної функції яєчок (1500 МО 1 раз кожні 4 доби)

**ДРТ**

**Запліднення, вагітність**

Рис. 3.9. Алгоритм діагностичної та лікувально-профілактичної тактики у пацієнтів з патоспермією на тлі метаболічного синдрому на підвищеного індексу маси тіла.

**АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Останніми роками метаболічний синдром (МС) привертає усю більшу увагу фахівців майже усіх медичних спеціальностей через взаємозв’язок з розвитком інсулиннезалежного цукрового діабету, високим ризиком серцево-судинних та онкологічних захворювань, інсультів тощо. МС позиціонується як плеяда порушень, що включають ожиріння (з вісцелярним розподілом жирової клітковини), дисліпідемію, артеріальну гіпертензію та порушення метаболізму глюкози, що асоціюється з інсулинорезистентністю [Dandona P., 2015; Тюзиков И.А., 2013].

Поширеність МС коливається від 5 до 30% серед населення планети. За даними різних авторів, його поширеність в індустріальних країнах серед населення старше 30 років дорівнює 10-20% [Kahn R., Buse J., 2009; Hammarsten J., Peeker R., 2011].

У деяких роботах було показано, що у чоловіків з проявами МС є дефіцит тестостерона, проте досі не вивчений вплив метаболічних змін на стан чоловічої репродуктивної системи. На сьогодні лише в небагатьох дослідженнях вивчався взаємозв'язок між об'єктивними показниками ожиріння (маса, ІМТ, індекс талія/ стегно) і якістю сперми [Fejes I., Koloszar S., 2015; Magnusdottir E.V., Torsteinsson T., 2014]. У декількох з них виявлена негативна кореляція ІМТ з кількістю і якістю еякуляту, але недостатньо вивчені види сперміологіних змін у (оліго-, астено-, тератозоо-, азооспермія), а також кореляційна залежність розвитку ступенів патоспермії від гормонального статусу пацієнтів, ІМТ та клінічних проявів МС. Крім того, лише поодинокі работи присвячені особливостям кровообігу в яєчках у чоловіків на тлі підвищеного ІМТ та МС, що є одним з важливих факторов розвитку патоспермій [Robeva R., Kirilov G.,, 2016; Sexton W.J., Jarow J.P.2017].

Вивчення порушення фертильності у чоловіків з метаболічним синдромом, а також розробка алгоритму діагностики та лікування цієї групи пацієнтів обумовлює актуальність обраної теми, вирішення якої є важливою медичною проблемою у зв'язку з тим, що цей стан сприяє погіршенню якості життя пацієнтів. Крім того, вивчення цієї проблеми має соціальне значення, оскільки порушення фертильності призводить до зростання числа безплідних шлюбів та сприяє погіршенню демографічних показників країни.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики та лікування чоловіків з патоспермією, що виникла внаслідок метаболічного синдрому і підвищеного індексу маси тіла, шляхом розробки оптимальної лікувально-профілактичної тактики.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити взаємозвʼязок індексу маси тіла та видів патоспермії.
2. Вивчити зміни гормонального і ліпідного профілю у пацієнтів з олігоастенотератозооспермією (ОАЗТ) на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла, оцінити вплив запропонованого лікувального комплексу на динаміку цих показників.
3. Проаналізувати динаміку ультразвукових показників кровотоку яєчка у пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому протягом періоду лікування
4. Дослідити особливості змін показників андрогенного статусу, еректильної функції та рівня депресивності у пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому.
5. Оцінити зміни спермограм пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла при застосуванні комплексних лікувально-діагностичних заходів.
6. Розробити алгоритм комплексного лікування пацієнтів з ОАЗТ в залежності від вираженості метаболічного синдрому.

Першим етапом дослідження став ретроспективний аналіз 4880 чоловіків, яких було обстежено у 2012-2015 рр. у клініці репродуктивної медицини імені академіка В.І. Грищенко з приводу безпліддя. Виконання спермограми супроводжувалося формуванням карти пацієнта із занесенням параметрів фізикального дослідження, що у результаті дозволило диференціювати усіх обстежених чоловіків за ІМТ: І група з нормальною масою тіла (<24,9 кг/м2), ІІ група - з надмірною масою тіла (25-29,9 кг/м2) і ІІІ група з ожирінням І ст. (≥30-35 кг/м2 та більше).

У 2015-2018 рр. в клініці репродуктивної медицини імені академіка В.І.Грищенко на лікуванні та під спостереженням перебували 118 чоловіків з олігоастенотератозооспермією (ОАТЗ) на тлі МС з ІМТ в межах 30-35 кг/м2. Середній вік пацієнтів становив 32,7±3,6 року (від 29 до 45 років), тривалість захворювання від 10 місяців до 5 років (в середньому 3,9±1,2 року).

Основним з критеріїв вилучення пацієнтів із нашого дослідження був негативний результат проби з введенням хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). Також критеріями вилучення пацієнтів були: цукровий діабет 1 типу, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, гіперкортицизм, гіперпролактинемія, пухлини, гострі або хронічні захворювання печінки, обтураційні форми безпліддя, генетично зумовлене безпліддя, наявність урологічних і/або інфекційно-запальних захворювань в стадії загострення, варикоцеле, прийом інших гормональних препаратів, захворювання нирок з нирковою недостатністю, тромбози в анамнезі і/або підвищення згортання крові, а також вплив професійних і/або побутових токсичних факторів.

Пацієнти були розподілені на дві групи. До першої увійшли 58 чоловіків, що отримували комплексне лікування, а саме: рекомендації дієтолога щодо зниження ваги (збільшення фізичного навантаження, нормалізація сну та уникання стресових ситуацій, зменшення калорійності їжі); судинні препарати, статини. Пацієнтам другої групи (n=60) вищезгадана терапія була доповнена ХГЛ за метою покращення ендокринної функції яєчок (1500 МО 1 раз кожні 4 доби) на період 12 тижнів. Дозу препарату вважали адекватною при підвищенні рівня загального тестостерону до норми і/або на 50% від вихідних нормальних мінімальних значень після 3-5 ін'єкцій препарату.

Усі пацієнти, які мали ІМТ>30 кг/м2 консультувалися у ендокринолога з приводу констатації фактору ожиріння. Тому лікувальні рекомендації передбачали додавання до терапевтичної схеми цукрознижувальних препаратів класу бігуанідів у середній добовій дозі 1000 мг.

Результати лікування оцінювали через 12 тижнів (саме такий термін зумовлює повний цикл сперматогенезу - 72-74 доби).

Діагноз верифікували за результатами спермограми (концентрація сперматозоїдів ≤20 млн/мл). Визначення результатів показників «строгої» морфології здійснювали за методом Крюгера. Оцінку рухливості сперміїв виконували із застосуванням сперманалізатора MMC Sperm 2.2. Сперматологічне оцінювання здійснювали відповідно до рекомендацій ВООЗ (2010 г.)

До протоколу обстеження входило вимірювання об’єму талії (ОТ), визначення ІМТ, дані лабораторних досліджень (визначення гормонального та ліпідного профілю – холестерин (ХС), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА), показник артеріального тиску (АТ).

Визначення показників гормонального та ліпідного профілю в сироватці крові здійснювалося електрохемілюмінісцентним методом з використанням автоматичного імуноферментного аналізатора Cobas E 411 методом посиленої хемілюмінесценції.

Клінічну картину оцінювали за допомогою різних опитувальників по визначенню андрогенного статусу чоловіків: опитувальник виявлення андрогенного дефіциту (за Morley); опитувальник симптомів старіння чоловіків (AMS); шкала вираженості еректильної дисфункції (міжнародний індекс еректильної дисфункції, МІЕФ-5); шкала депресії Бека (BDI).

Ультразвукове доплерівське дослідження передміхурової залози та органів калитки у чоловіків проводилося на апараті ВК MEDICALG 60 S з датчиком 5–10 МГц. Оцінювали об’єм яєчок, стан та ехогенність паренхіми, оболонок, придатків, контури та симетричність, наявність додаткових структур калитки, тобто параметри, що дають важливу інформацію про морфофункціональний стан органу та мають прогностичне значення в лікуванні патоспермії. У режимі кольорового доплерівського картування, а також в імпульсно-хвильовому режимі, досліджували характер кровообігу, судинну структуру яєчок з наступним графічним зображенням спектра доплерівського зсуву частот та швидкостей у обраній судині паренхіми яєчка. Якісними показниками гемодинаміки вважалися пікова систолічна швидкість (ПСШ) та кінцева діастолична швидкість (КДШ), як об'єктивний критерій стану внутрішньоорганної гемодинаміки використовували індекс резистивності – ІР, який визначали за формулою IP = ПСШ – КДШ/ПСШ.

Статистична обробка даних, отриманих в процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft») і програми Statistica 10.0 ( «StatSoft»). Кількісні дані представлені у вигляді M ± SD, де М - вибіркове середнє, SD (standard deviation) - стандартне відхилення. Підпорядкування кількісних даних закону нормального розподілу оцінювалося за допомогою критерію Калмагорова-Смірнова. Для порівняння середніх значень показників в трьох незалежних групах застосовувався дисперсійний аналіз (ANOVA). У разі отримання статистично значущої різниці проводилося парне порівняння груп з використанням T критерію Стьюдента з поправкою Бонферроні при оцінці значень р. Якісні дані представлялися у вигляді часток (%). Порівняння якісних ознак в двох групах проводилось за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона.

У результаті ретроспективного аналізу отриманих даних 4880 пацієнтів, нормоспермія виявлена у 894 (18,31%) обстежених. Середнє значення ІМТ у цих чоловіків дорівнювало 27,3±0,9 балів, середній вік - 35,4±3,4 роки.

Патоспермія діагностована у 3986 (81,68%) випадків. Середнє значення ІМТ у цих чоловіків дорівнювало 27,19, що достовірно не відрізнялося від групи з нормоспермією (р=0,17). Середній вік обстежених - 36,06 років. На підставі t-критерія Стьюдента було встановлене, що в групі з патосперміями середній вік був достовірно вищий (р=0,002).

Згідно з параметрами розподілу пацієнтів на групи за ІМТ до першої групи увійшли 2026 чоловік, до другої - 1372 і до третьої - 1482 чоловіка.

З 2026 (41,5%) пацієнтів першої групи з ІМТ <24,9 кг/м2 азооспермія була виявлена у 355 (17,5 %), олігоастенотератозооспермія (ОАТЗ) - у 728 (35,9%), астеноспермія - у 539 (26,6%), нормоспермія - у 404 (19,9%) чоловіків.

Другу групу чоловіків з індексом маси тіла 26-29,9 кг/м2 склали 1372 (28,1 %) людини. Азооспермія була виявлена у 248 чоловік (17,7%), ОАТЗ - у 550 (40,0%), астеноспермія - у 331 (24,1%) чоловік, нормоспермія - у 243 (17,7%) чоловік.

З 1482 чоловіків з патоспермією і ІМТ>30-35 кг/м2, азооспермія була виявлена у 243 осіб (16,4 %), ОАТЗ була виявлена у 611 (41,2%) чоловік, астеноспермія діагностована у 381 (25,7%) чоловіка, нормоспермія визначена у 247 (16,7 %) чоловік.

Аналізуючи отримані дані, ми не знайшли достовірних змін частоти азооспермій і астеноспермій зі збільшенням показника ІМТ, проте частота діагностування і питома вага ОАТЗ в досліджуваних групах прямо пропорційно підвищуються зі збільшенням показника ІМТ - з 35,9% в групі з ІМТ<24,9 кг/м2 до 41,2 % в групі з ІМТ >30-35 кг/м2 (χ21-2=49,6; χ21-3=20,4; χ22-3=6,4).

Таким чином, ретроспективний аналіз залежності частоти виявлення різних видів патоспермій та ІМТ, свідчить про певну тенденцію погіршення показників спермограми зі збільшенням ІМТ. Пацієнти з ІМТ від 26 до 29,9 кг/м2 також знаходяться в зоні ризику по стартових зниженнях показників спермограми, що потребує детального вивчення цієї тенденції надалі. Наявність метаболічного синдрому та збільшений показник обʼєму талії діагностували у 100% пацієнтів до початку лікування. Приєднання підвищеного АТ зафіксували у 23 (71,9%) пацієнтів першої групи та 25 (71,4%) – другої, резистентність до інсуліну – у 5 (15,6%) та 6 (17,1%), коефіцієнт атерогенності перевищував норму у 31 (96,9%) та 32 (91,4%) пацієнтів відповідн.

Завдяки результатам проведеної терапії можна відзначити зменшення кількості чоловіків з проявами метаболічного синдрому (на 18,7% у першій групі та на 31,4% - у другій), з гіпертонічною хворобою (на 15,6% та 31,4%), нормалізацію коефіцієнту атерогенності (37,5% та 51,4% пацієнтів відповідно). Необхідно зазначити, що у пацієнтів другої групи зафіксовано суттєве зменшення ваги, що призвело до достовірного зниження ІМТ (з 33,2±3,7 до 24±1,9 кг/м2). Аналізуючи дані гормонального статусу, можна відзначити збільшення рівня тестостерону водночас зі зниженням концентрацій маркерних гормонів, ФСГ, ЛГ.

Але у пацієнтів другої групи, включених у дослідження, терапія хоріонічним гонадотропіном призвела до статистично значущого збільшення секреції загального тестостерону порівняно з першою групою. Так, від початку у пацієнтів рівень тестостерону становив 18,6±0,25 нмоль/л, а на тлі терапії хоріонічним гонадотропіном в другій групі дорівнював 31,4±4,3 нмоль/л (p1-3<0,004).

Аналізуючи середні значення ліпідного профілю пацієнтів з ОАЗТ перед початком лікування звертає увагу, що за винятком рівнів ЛПДНЩ та ТГ, усі показники мали негативні значення. Що до корекції показників ліпідного профілю, то можна відзначити статистично достовірну нормалізацію рівня ХС (з 7,68±1,31 до 3,1±0,7 ммоль/л, p1-3=0,003), майже вдвічі зниження показника ЛПДНЩ (з 0,83±0,12 до 0,42±0,08 ммоль/л, p1-3=0,005) та коефіцієнту атерогенності у другій групі (з 6,38±1,31 до 3,1±0,6 Од, p1-3=0,007). Результати отриманих даних переконливо доводять, що терапія хоріонічним гонадотропіном може бути ефективною в плані нормалізації базових параметрів гормонального статусу, що, в свою чергу, є потенційно необхідною умовою щодо забезпечення високоякісного сперматогенезу у пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла при нормальній або зниженій продукції ЛГ і ФСГ.

У нашому дослідженні, для артеріального кровообігу яєчок був характерним низький загальний периферичний опір. Спектр кровотоку представлений широкою систолічною і досить високою діастолічною складовими. Капсулярні та паренхіматозні артерії яєчка мали низькорезистентний доплерівський спектр кровотоку з високою діастолічною фазою. За даними різних авторів індекс резистентності в інтрапаренхіматозних судинах яєчка в середньому у дорослих пацієнтів дорівнює 0,57±0,09 см/с. Його коливання можуть бути в межах від 0,48 до 0,72 см/с.

На початку лікування у пацієнтів 1-ї групи середній об’єм правого яєчка склав 17,1±0,42 мл, лівого - 16,2±0,34 мл. При вимірюванні об'єму яєчок після 12 тижнів терапії ми отримали об’єм праворуч - 17,3±0,41 мл, ліворуч - 16,4±0,28 мл. На старті лікувальних заходів у пацієнтів 2-ї групі об’єм правого яєчка дорівнював 16,1±0,41 мл, лівого - 17,1±0,42 мл. Після лікування об’єм правого яєчка збільшився до 16,9±0,39 мл, лівого – до 17,7±0,42, що демонструє більш виражене збільшення параметрів сумарного об’єму при використанні в комплексній терапії ХГЛ (табл.5)

Відповідно, зростання сумарного обсягу яєчка в 1-й групі ліворуч склало 1,2%, праворуч - 1,1%, що не може розглядатися як достовірна динаміка зростання показників об’єму яєчок. Приріст сумарного об’єму в 2-й групі склав: ліворуч - 3,5%, праворуч - 4,9%, що перевищує аналогічні показники в 1-й групі. При аналізі артеріального кровотоку в систолічній фазі, а саме пікової систолічної швидкості у пацієнтів 1-ї групи, цей показник у правому яєчку дорівнював 7,2±0,25 см/с до лікування та 7,6±0,25 см/с - після лікування.

Аналогічний швидкісний приріст відбувся ліворуч, до лікування - 7,7±0,24 см/с, після лікування - 8,2±0,24 см/с. Більш виражене збільшення ПСШ продемонстровано в 2-й групі. Якщо до початку дослідження показник дорівнював праворуч 6,5±0,28 см/с, а ліворуч - 7,4±0,33 см/с, то після 12 тижнів лікування він збільшився праворуч до 8,0±0,44 см/с, а ліворуч - до 8,7±0,35 см/с.

КДШ у пацієнтів 1-ї групи у лівому яєчку зафіксована на рівні 3,2±0,32 см/с до лікування та 3,4±0,25 см/с після лікування, праворуч - склала 3,1±0,28 см/с до лікування та 3,5±0,35 см/с після лікування. Подібна тенденція відмічена в зростанні показника КДШ у 2-й групі. Якщо стартовий показник складав праворуч 3,3±0,35 см/с, а ліворуч - 3,2±0,41 см/с, то після 12 тижнів лікування він збільшився праворуч до 4,6±0,33\* см/с, а ліворуч - до 4,2±0,25\* см/с (p<0,05).

У відсотковому значенні збільшення ПСШ у 1-й групі досягло 5,5% праворуч та 6,5% - ліворуч, але у 2-й групі підсумковий приріст ПСШ був більш вираженим і дорівнював у правому яєчку 23,1%, у лівому - 17,6%. Таку саму тенденцію зафіксували по відношенню до показника КДШ: у 1-й групі праворуч – 12,9%, ліворуч - 6,2%, а у 2-й групі праворуч – 39,4%, ліворуч – 31,2%. Аналізуючи отримані дані, ми не знайшли достовірних змін в зростанні об'єму яєчок у пацієнтів першої групи, проте у пацієнтів групи, де в терапію патоспермії вводився хоріонічний гонадотропін людини, зростання обʼєму яєчок носило демонстративний характер. При аналізі показників ПСШ, нами було виявлено достовірне покращення параметрів кровообігу у пацієнтів 2-ї групи, що свідчить про патогенетичну спрямованість рекомендованої терапії.

Вивчення ефективності та впливу препаратів хоріонічного гонадотропіну у чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому може мати значні перспективи у визначенні шляхів та методів лікування чоловіків з безплідністю. Для підтвердження цієї гіпотези необхідні подальші клініко–діагностичні дослідження з вивченням кореляцій між ступенями патоспермії та методиками корекції та впливу на кровообіг та, відповідно, на ендокринну та екзокринну функцію яєчка. Таким чином, аналіз зміни показників кровообігу за допомогою кольорового допплерівського картування демонструє перспективну методику контролю, що дозволяє провести і вивчити ефективність і результативність рекомендованої комплексної терапії у пацієнтів з патоспермією на тлі метаболічного синдрому з підвищеним індексом маси тіла.

Аналізуючи динаміку результатів шкали оцінки зниження рівня андрогенів (за Morley) була виявлена значна кількість пацієнтів з дефіцитом тестостерону 82,35% пацієнтів у першій групі (р<0,01), 86,36% - у другій групі (р<0,01). При оцінюванні рівня андрогенів після лікування виявилося зниження показника андрогенного дефіциту в обох групах, але більш значного зниження вдалося досягти в другій групі пацієнтів. У порівнянні з першою групою цей показник склав 61,32% (р <0,01) через 3 місяці лікування, в другій групі 43,22% (р <0,01). Надалі, динамічно цифри знизилися у першій групі до 59,31% та 40,02% за період 6 місяців (р <0,01), та 56,54% і 38,11% відповідно за 12 місяців (р <0,01).

При оцінюванні даних опитувальника симптомів старіння чоловіків (AMS) після лікування виявилося зниження цих показників в обох групах, але очікуваного значного зниження вдалося досягти в другій групі пацієнтів. В першій групі показник склав 39,0±1,07 через 3 місяці лікування (р <0,01), у порівнянні з другою групою 25,55±2,11 (р <0,01). Через 6 місяців лікування цей показник в першій групі склав 38,1±1,01, а в другій 23±2,10. По завершенню 12 місяців ми отримали розходження по цифрах майже вдвічі: 31,3±1,09 та 18,02±1,05 (р <0,01).

Таким чином, застосування патогенетичної терапії доведено демонструє нормалізацію еректильної функції чоловіків, корегує прояви андрогенного дефіциту, що, в головному, позитивно вливає на репродуктивний чоловічий потенціал.

Прояви еректильної дисфункції були також відзначені на старті лікування і дорівнювали 15,0 ±1,03 балів в першій групі та 15,02±1,09 балів - у другій групі, що відповідає легкому ступеню еректильної дисфункції. При оцінюванні еректильної дисфункції після лікування виявилося значне підвищення цих показників в обох групах. У першій групі показник склав 17,0±1,07 через 3 місяці лікування, 19,3±1,09 - через 6 місяців та 21,88±1,03 через 12 місяців лікування. У порівнянні, в другій групі на початку лікування індекс еректильної дисфункції становив 15,02 ± 1,09, через 3 місяці - 18,06 ± 1,01, через 6 місяців - 20,01 ± 1,02, та у фіналі - 23,02±1,04.

При оцінці за шкалою депресії Бека в обох групах до лікування була зафіксована депресія середньої тяжкості, показник якої складав 20,36±1,87 у першій групі та 22,33±1,93 - у другій. При оцінюванні депресивної складової після лікування виявилося суттєве зниження цих показників в обох групах: у першій групі показник дорівнював 15,38±1,55 через 3 місяці, 14,38±1,44 - через 6 місяців, та 13,88±1,41 - через рік лікування (р <0,05). Демонстративно значні зміни зареєстровані у другій групі: 15,33±1,78 через 3 місяці лікування, 11,20± 1,75 - через 6 місяців лікування та 9,02± 1,21 - через рік призначень (р<0,05).

На тлі комплексної терапії, яка була доповнена хоріонічним гонадотропіном людини, з метою нормалізації ендокринної функції яєчок, відбулося суттєве покращення показників опитувальників по визначенню андрогенного статусу чоловіків, зокрема шкали оцінки зниження рівня андрогенів (за Morley), опитувальника симптомів старіння чоловіків (AMS), шкали вираженості еректильної дисфункції та шкала депресії Бека.

Аналізуючи дані рухливості, можна відзначити зростання показників фракції «А», практичну нормалізацію показників фракції «В» у першій групі (табл.8), але у пацієнтів другої групи терапія хоріонічним гонадотропіном призвела до статистично значущого збільшення зростання рухливості у всіх фракціях порівняно з першою групою. Так, у фіналі лікувального періоду у пацієнтів першої групи рівень рухливості за фракцією «А» дорівнював 5,8% (р=0,004), за фракцією «В» - 9,4% рухливих сперміїв (р=0,007). Однак на тлі терапії хоріонічним гонадотропіном у другій групі цей показник за фракцією «А» становив 8,4 % (р<0,001), за фракцією «В» - 11,1 % (р=0,005).

Аналізуючи середні значення рухливості сперміїв у пацієнтів з ОАЗТ перед початком лікування та по завершенню терапевтичного періоду, привертають увагу зміни, що відбулися як стосовно показників рухливості, так і стосовно показників «строгої» морфології сперміїв. У всіх досліджуваних пацієнтів до початку лікування спостерігалися комбіновані зміни морфологічної структури голівки, шийки та хвостика. Вищевказані зміни поєднувалися зі зниженими показниками концентрації та рухливості в обох групах.

Аналіз змін спермограми після проведеного лікування свідчить про поступове зростання морфологічніх показників у поєднанні із збільшенням рухливості (рис. 6). Більш суттєві зміни зареєстровані у групі, де у складі комплексного лікування було введено хоріонічний гонадотропін людини (рис. 7). Особливе значення має факт збільшення кількісних показників: концентрація, загальна кількість зразка з урахуванням запланованої ДРТ у парах із чоловічим фактором та можливістю формування додаткових резервних кріодоз еякуляту. Збільшення параметрів рухливості та «строгої» морфології сперміїв надало можливість розпочати програми ДРТ у 54 пар пацієнтів з другої групи, та у 48 пар з першої групи.

Позитивний тест ХГЧ з реєстрацією внутрішньоматкової локалізації ембріонів підтверджено у 26 з 54 (48,14 %) жінок, направлених на програми ДРТ з діагнозом ОАТЗ у чоловіків в другій групі та у 18 з 48 (37,5%) жінок з першої групи. Результати отриманих даних переконливо доводять, що терапія хоріонічним гонадотропіном може бути ефективною в плані нормалізації базових параметрів гормонального статусу, що, в свою чергу є потенційно необхідною умовою щодо забезпечення високоякісного сперматогенезу у пацієнтів з ОАЗТ на тлі метаболічного синдрому та підвищеного індексу маси тіла при нормальній або зниженій продукції ЛГ і ФСГ.

Таким чином, динаміка показників рухливості та «строгої » морфології сперміїв до та після проведеного лікування (комбінація судинних препаратів, статинів, препаратів хоріонічного гонадотропіну людини), нормалізація ліпідного обміну, дотримання чітких рекомендацій пацієнтами щодо зниження ваги, корекції режиму та способу життя, демонструє перспективну методику комплексного лікування патоспермії у чоловіків на тлі МС та підвищеного ІМТ (рис. 8). Результативність програм індукції сперматогенезу з включенням препаратів хоріонічного гонадотропіну відображається в показниках частоти настання вагітностей в парах з чоловічим фактором безпліддя.

**ВИСНОВКИ**

1. Підвищення ефективності діагностики та лікування чоловіків з патоспермією, що виникла внаслідок метаболічного синдрому і підвищеного індексу маси тіла, шляхом розробки оптимальної лікувально-профілактичної тактики є актуальним науково-практичним завданням урології. Ретроспективним дослідженням доведено достовірне підвищення частоти виявлення патоспермії зі збільшенням індексу маси тіла з 35,9% до 41,2 % (p<0,05).
2. У пацієнтів з патоспермією, що виникла внаслідок метаболічного синдрому і підвищеного індексу маси тіла, під впливом патогенетичної комплексної терапії відзначалося статистично достовірне зниження рівня ХС (p1-3=0,003), майже вдвічі зниження показника ЛПДНЩ (p1-3=0,005) та коефіцієнту атерогенности (p1-3=0,007), а також підвищення рівня тестостерону (р<0,004) в групі, що отримувала ХГЛ.
3. Шляхом проведення доплерографічного ультразвукового дослідження встановлено збільшення сумарного обʼєму яєчок (на 12%) та їх кровообігу (на 23,1%), що свідчить про патогенетичну спрямованість запропонованої комплексної терапії.
4. Застосування запропонованої патогенетичної комплексної терапії патоспермії, що виникла внаслідок метаболічного синдрому і підвищеного індексу маси тіла, сприяє достовірному зниженню показників андрогенного дефіциту, нормалізації еректильної дисфункції, корегує прояви симптомів старіння чоловіків та достовірно знижує показник депресії (p<0,05).
5. Комплексна терапія патоспермії, що виникла внаслідок метаболічного синдрому і підвищеного індексу маси тіла сприяє достовірному підвищенню рівня рухливості сперматозоїдів за фракцією «А» (р<0,001) та «В» (р=0,005). Збільшення параметрів рухливості та «строгої» морфології сперміїв надало можливість розпочати програми ДРТ у 86,4% випадків.
6. Застосування алгоритму діагностики та запропонованої комплексної терапії пацієнтів з патоспермією, що виникла внаслідок метаболічного синдрому і підвищеного індексу маси тіла, дозволяє оптимізувати лікувальний процес та забезпечити індукцію сперматогенезу.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Бернштейн Л.М. Метформин и онкологическая заболеваемость // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 66–70.
2. Ворслов Л.О., Калинченко С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия, легко диагностировать, трудно лечить // Эффективная фармакотерапия. 2013. Урология. № 1. С. 32–37.
3. Ворслов Л.О., Тишова Ю.А., Калинченко С.Ю. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть вторая: дефицит тестостерона – стратегия проведения заместительной гормональной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2013. Урология. № 2. С. 18–22.
4. Громенко Д.С. Особенности патогенеза идиопатической патозооспермии при мужской инфертильности: Автореф. дисc. … докт. мед. наук. – СПб.; 2007. 43 с.
5. Данкович Н.А. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения / Н.А. Данкович, В.Н. Воробей-Виховская // Здоровье женщины. – 2013. – № 3. – С. 192–197.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
7. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні в 2013 році // www.uarm.org.ua
8. Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А., Гадзиева И.В. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты // Эффективная фармакотерапия. 2012. Урология. № 1. С. 54–59.
9. Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014.
10. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. //М.: Практическая медицина, 2009. - 400 с.
11. Купер Т.Г. Физиология созревания сперматозоидов и оплодотворение/Т.Г. Купер, Ч.Х. Юнг//Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: пер. с англ./под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. - М.: Медицинское информационное агентство, 2005. -Гл. 4. -С. 75-98.
12. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕД-пресс-информ, 2007.
13. Мужское бесплодие в Украине, статистика и тенденции //І.Горпинченко, К.Р. Нуриманов, И.О. Сайдакова, Г.Е. Кононова, А.А. Онискив - ГУ «Институт урологии АМН Украины» г. Киев
14. Павлова З.Ш., Тишова Ю.А., Калинченко С.Ю. и др. Актуальные проблемы XXI века: мужское бесплодие, ожирение, дефицит витамина D – есть ли взаимосвязь? // Московский уролог. 2014. № 6. С. 19–21.
15. Панков Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции // Биохимия. 1999. Т. 64. № 5. С. 725–734.
16. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
17. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. (ред.). Бесплодный брак. /Руководство. М.: ГЭОТАРМедиа, 2010. - 784 с.
18. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование) // Материалы Международного конгресса «Мужское здоровье». Минск, 2014. С. 90–92.
19. Тюзиков И.А. Идиопатическое мужское бесплодие: есть ли «свет в конце туннеля» современной стандартной диагностики? Материалы Региональной научной конференции «Мужское здоровье в Сибири». Томск, 2011. С. 100–3.
20. Тюзиков И.А. Инсулинорезистентность и мужское бесплодие: диагностика и возможности медикаментозной коррекции. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии-2011». М., 2011. С. 148–9.
21. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 2. С. 5-10.
22. Тюзиков И.А. Патология мужских половых органов как маркер сахарного диабета // Материалы пленума Российского общества урологов. Краснодар, 2010. С. 292.
23. Тюзиков И.А. Системная метаболическая терапия мужского бесплодия, ассоциированного с ожирением и инсулинорезистентностью. Материалы Пленума Российского общества урологов. Кисловодск, 2011. С. 415–6.
24. Тюзиков И.А. Скрытые нарушения метаболизма как возможная причина мужской инфертильности // Международная научно-практическая конференция, посвященная 100летию кафедры урологии и андрологии С-ПбМАПО «Актуальные вопросы урологии и андрологии». Сборник материалов. Санкт-Петербург, 2011. - С. 227-230.
25. Тюзиков И.А., Бажина О.В. Некоторые аспекты эндокринного бесплодия у мужчин. Заочные электронные конференции РАЕ. URL: http://article\4728 (дата обращения 13.10. 2010).
26. Тюзиков И.А., Греков Е.А. Новая метаболическая концепция патогенеза идиопатического мужского бесплодия. Здравоохр Таджикистана 2011;3:392–4.
27. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи и кто, когда и как должен диагностировать и лечить их? // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 68–75.
28. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Марто в А.Г. Роль коррекции метаболического статуса при репродуктивных нарушениях у мужчин. Материалы X Всероссийского Форума с международным участием «Мужское здоровье и долголетие». М., 2012. С. 95–6.
29. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Мартов А.Г. Роль коррекции метаболического статуса при репродуктивных нарушениях у мужчин // Материалы X Всероссийского форума с международным участием «Мужское здоровье и долголетие». М., 2012. C. 95–96.
30. Ультразвуковая диагностика (практическое руководство). Допплерография / Под ред. В.В.Митькова.— М: Видар,1999.— С. 46.
31. Эндокринология. Национальное руководство. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
32. Abdali, D. , Samson, S. E. , & Grover, A. K. (2015). How effective are antioxidant supplements in obesity and diabetes? Medical Principle and Practice, 24(3), 201–215. 10.1159/000375305 - DOI - PMC - PubMed
33. Adamson G.D., Baker V.L. Subfertility: causes, treatment and outcome. Best Pract. Res. // Clin. Obstet. Gynaecol. – 2003. ¦17. – P.169-185.
34. Agarwal, A. , & Wang, S. M. (2017). Clinical relevance of oxidation‐reduction potential in the evaluation of male infertility. Urology, 104, 84–89. 10.1016/j.urology.2017.02.016 - DOI - PubMed
35. Aggerholm A, Thulstrup A, Toft G, Ramlauhansen C, Bonde J. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? Fertil Steril. 2008;90:619–26. - PubMed
36. Ahima, R. S. (2009). Connecting obesity, aging and diabetes. Nature Medicine, 15(9), 996–997. 10.1038/nm0909-996 - DOI - PubMed
37. Akingbemi B.T. Estrogen regulation of testicular function // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2005. – ¦3. – P.51.
38. Ali S.T., Shaikh R.N., Siddiqi A.N., Siddiqi P.Q. Semen analysis in insulindependent/noninsulin-dependent diabetic men with/without neuropathy. Arch Androl 1993;30(1):47–54.
39. Alvarez-Castro P, Pena L, Cordido F. Ghrelin in Obesity, Physiological and Pharmacological Considerations. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2013;13(4):541-552. doi: 10.2174/1389557511313040007
40. Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. Fertility and Sterility. 2011;95(5):1700-1704. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.044
41. Barratt CL, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance–challenges and future research opportunities. Hum Reprod Update. 2017;23:1–21. -
42. Barrett-Connor E., Khaw K.T., Yen S.S. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus // Am. J. Epidemiol. – 1990. – 132 (5) – P.895-901.
43. [Baydilli N, Selvi İ, Akınsal EC, Zararsız GE, Ekmekçioğlu O. How does **body** **mass** **index** affect semen parameters and reproductive hormones in infertile males?](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053100/) Turk J Urol. 2020 Feb 7;46(2):101-107. doi: 10.5152/tud.2020.19243.
44. Belloc, S. , Hazout, A. , Zini, A. , Merviel, P. , Cabry, R. , Chahine, H. , Benkhalifa, M. (2014). How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. Maturitas, 78(1), 22–29. 10.1016/j.maturitas.2014.02.011 - DOI - PubMed
45. Bendayan M, Alter L, Swierkowski-Blanchard N, Caceres-Sanchez L, Selva J, Robin G, Boitrelle F. Environment and lifestyle: Impacts on male fertility?. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Jan;46(1):47-56. doi: 10.1016/j.gofs.2017.11.003.
46. Bener A., Al-Ansari A.A., Zirie M., Al-Hamaq A.O. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? Int Urol Nephrol 2009;41(4):777–84.
47. Bieniek JM, Kashanian JA, Deibert CM, Grober ED, Lo KC, Brannigan RE, et al. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. Fertil Steril. 2016;106:1070–5. - PubMed
48. Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen de!ciency // Aging Male. – 2003. –6 (1). – P.1-7.
49. Brannian J.D. Obesity and fertility. S D Med 2011;64(7):251–4.
50. Brüning J.C., Gautam D., Burks D.J. et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science 2000;289(5487):2122–5.
51. Busetto GM, Del Giudice F, Virmani A, Sciarra A, Maggi M, Ferro M, Porreca A, Chung BI, Agarwal A, De Berardinis E. [**Body** **mass** **index** and age correlate with antioxidant supplementation effects on **sperm** quality: Post hoc analyses from a double-blind placebo-controlled trial.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017167/) Andrologia. 2020 Apr;52(3):e13523. doi: 10.1111/and.13523. Epub 2020 Feb 4.PMID: 32017167
52. Busetto, G. M. , Agarwal, A. , Virmani, A. , Antonini, G. , Ragonesi, G. , Del Giudice, F. , De Berardinis, E. (2018). Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo‐astheno‐teratozoospermia, with and without varicocele: A double‐blind placebo‐controlled study. Andrologia, 50(3), e12927 10.1111/and.12927 - DOI - PubMed
53. Cabler S, Agarwal A, Flint M, Du Plessis SS. Obesity: modern man’s fertility nemesis. Asian Journal of Andrology. 2010;12(4):480-489. doi: 10.1038/aja.2010.38
54. Cao Y X, Zhang Z G. A successful pregnancy outcome using testicular sperm from an infertile male pretreated with HCG. Arch Androl.- 2007; 53(1):1-3.
55. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkeblek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ. 1992;305:609–13. - PMC - PubMed
56. Caro J.F., Kolaczynski J.W., Nyce M.R., et al. Decreased cerebrospinaluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance // Lancet. – 1996. – ¦348 (9021). P.159-161.
57. Chang T.C., Tung C.C., Hsiao Y.L. Hormonal changes in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the hormonal relationships to abdominal adiposity // Gerontology. – 1994. – ¦40 (5). – P.260-267.
58. Chavarro J.E., Toth T.L., Wright D.L. et al. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. Fertil Steril 2010;93(7):2222–31.
59. Colagiuri S. Diabesity: therapeutic options // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 6. P. 463–473.
60. Corona G., Mannucci E., et al. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction // Eur. Urol. – 2006. – ¦50 (3) – P.595-604.
61. Crujeiras A.B., Casanueva F.F. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge // Hum. Reprod. Update. 2015. Vol. 21. № 2. P. 249–261.
62. Demir T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. International Journal of Urology. 2006;13(4):385-388. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01310.x
63. Depenbusch M, von Eckardstein S, Simoni M, Nieschlag E. Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone. Eur J Endocrinol 2002; 147(5): 617-24.
64. Dhindsa S., Prabhakar S., et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes // J. Clin. Endorinol. Metab. – 2004. – ¦89 (11). – P.5462-5468.
65. Di Gregorio LM, Zambrotta E, Di Guardo F, Gulino FA, Musmeci G, Capriglione S, Angioli R, Palumbo M. Effects of Body Mass Index and Biochemical Lipid Levels on Reproductive Outcomes during An Intracytoplasmic Sperm Injection: A Retrospective Study. Int J Fertil Steril. 2019 Oct;13(3):190-195. doi: 10.22074/ijfs.2019.5614.
66. Dohle G.R., Diemer T., Giwercman A. et al. Male Infertility Guideline. EAU, 2012. 68 р.
67. Donato JJ, Cravo RM, Frazao R, Elias CF. Hypothalamic Sites of Leptin Action Linking Metabolism and Reproduction. Neuroendocrinology. 2011;93(1):9-18. doi: 10.1159/000322472
68. Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. Nature Reviews Urology. 2010;7(3):153-161. doi: 10.1038/nrurol.2010.6
69. Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clement P, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. Asian Journal of Andrology. 2013;15(5):622- 625. doi: 10.1038/aja.2013.65
70. Dupont J, Maillard V, Coyral-Castel S, Rame C, Froment P. Ghrelin in Female and Male Reproduction. International Journal of Peptides. 2010;2010:1-8. doi: 10.1155/2010/158102
71. Durairajanayagam D. [Lifestyle causes of male infertility.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713532/) Arab J Urol. 2018 Feb 13;16(1):10-20. doi: 10.1016/j.aju.2017.12.004. eCollection 2018 Mar.PMID: 29713532
72. Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM. [The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24306102/) Hum Reprod. 2014 Feb;29(2):193-200. doi: 10.1093/humrep/det428.
73. El-Sakka A.I. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients // Int. J. Androl. 2003. Vol. 26. № 6. P. 329–334.
74. Engin-Ustun Y, Yılmaz N, Akgun N, Aktulay A, Tuzluoğlu AD, Bakırarar B. Body Mass Index Effects Kruger's Criteria in Infertile Men. Int J Fertil Steril. 2018 Jan;11(4):258-262. doi: 10.22074/ijfs.2018.4888.
75. Esposito K., Giugliano F., et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome // Diabetes Care. – 2005. – ¦28 (5). – P.1201-1203.
76. Examination and processing of human semen. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010. 286 р.
77. Fejes I., Koloszár S., Szöllosi J. et al. Is semen quality affected by male body fat distribution? Andrologia 2005;37(5):155–9.
78. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile Dysfunction and Coronary Risk Factors: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. Preventive Medicine. 2000;30(4):328-338. doi: 10.1006/pmed.2000.0643
79. Flanagan J, Lehtihet M, Björndahl L, Arver S, Kvist U. 255 Impact of age, days of abstinence, and BMI on results of semen analysis from men of sub-fertile couples. Eur Urol Suppl. 2014;13:e255.
80. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Johnson C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. JAMA 2002;288(14):1723–7.
81. Fogari R., Zoppi A., et al. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males // Am. J. Hypertens. – 2002. – 15 (3). – P.217-221.
82. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: !ndings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. – 2002. – ¦287(3). – P.356-359.
83. Fullston T, Palmer NO, Owens JA, Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. Human Reproduction. 2012;27(5):1391-1400. doi: 10.1093/humrep/des030
84. Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffl er U. Diet-Induced Obesity in Male Mice Is Associated with Reduced Fertility and Potentiation of Acrylamide-Induced Reproductive Toxicity. Biology of Reproduction. 2009;82(1):96-104. doi: 10.1095/biolreprod.109.078915
85. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic Syndrome and Urologic Diseases. Rev Urol. 2010;12(4):e157-e180. PMC3020279
86. Goulis D.G., Tarlatzis B.C. Metabolic syndrome and reproduction: I. testicular function. Gynecol Endocrinol 2008;24(1):33–9.
87. Gregoriou O, Bakas P, Grigoriadis C, Creatsa M, Hassiakos D, Creatsas G. Changes in hormonal profile and seminal parameters with use of aromatase inhibitors in management of infertile men with low testosterone to estradiol ratios. Fertility and Sterility. 2012;98(1):48-51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.005
88. Hakonsen L, Thulstrup A, Aggerholm A, Olsen J, Bonde J, Andersen C, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? results from a cohort of severely obese men. Reproductive Health. 2011;8(1):24. doi: 10.1186/1742-4755-8-24.
89. Hammoud A.O., Wilde N., Gibson M. et al. Male obesity and alteration in sperm parameters. Fertil Steril 2008;90(6):2222–5.
90. Hammoud AO, Carrell DT, Gibson M, Matthew Peterson C, Wayne Meikle A. Updates on the relation of weight excess and reproductive function in men: sleep apnea as a new area of interest. Asian Journal of Andrology. 2011;14(1):77-81. doi: 10.1038/aja.2011.64
91. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. Fertility and Sterility. 2008;90(6):2222-2225. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.011
92. Hammoud AO. Obesity and Male Reproductive Potential. Journal of Andrology. 2006;27(5):619-626. doi: 10.2164/jandrol.106.000125
93. Han RY, Ma J, Ma J, Liu WJ, An XT, Zhang ZD, Wang SS. [Correlation of reproductive hormone levels and seminal plasma oxidative stress with semen quality in obese males.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171757/) Zhonghua Nan Ke Xue. 2018 May;24(5):419-424.PMID: 30171757 Chinese.
94. Hanafy S., Halawa F.A., Mostafa T., et al. Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males // Andrologia. – 2007. – 39 (5). – P.177-180.
95. Henkel, R. , Sandhu, I. S. , & Agarwal, A. (2019). The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? Andrologia, 51(1), e13162 10.1111/and.13162 - DOI - PubMed
96. Hofny ERM, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Kamal EE-D, Mohamed EE, Abd El-Azeem HG, et al. Semen parameters and hormonal profi le in obese fertile and infertile males. Fertility and Sterility. 2010;94(2):581-584. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.085
97. Human reproduction. - ESRE 2016, Helsinki, Finland. – 2016. – Vol.31, Suppl.1
98. Jensen T, Andersson A, Jorgensen N, Andersen A, Carlsen E, Petersen J, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. Fertil Steril. 2004;82:863–70. - PubMed
99. Jope T, Lammert A, Kratzsch J, Paasch U, Glander HJ. Leptin and leptin receptor in human seminal plasma and in human spermatozoa. International Journal of Andrology. 2003;26(6):335-341. doi: 10.1111/j.1365-2605.2003.00434.x
100. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R. et al. Male infertility guideline. EAU, 2012 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/15\_Male\_Infertility\_LR-II.pdf.
101. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R.A. et al. Male Infertility / In Guideline European Association of Urology, 2013. - 60 р.
102. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Rozhivanov R.V., Mskha­- laya G.J. Leptin and its negative influence on testosterone secretion in obese men with late onset hypogonadism // Abstract book of XVIII World Congress of the WAS, 1st World Congress for Sexual Health. Sydney, Australia, 2007. OP1-12.
103. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes and the metabolic syndrome in men. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14(3):226–34.
104. Kapoor D., Clarke S., Stanworth R. et al. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes // Eur. J. Endocrinol. 2007. Vol. 156. № 5. P. 595–602.
105. Kasperczyk A, Dobrakowski M, Czuba Z, Kapka-Skrzypczak L, Kasperczyk S. Environmental exposure to zinc and copper influences sperm quality in fertile males. Ann Agric Environ Med. 2015;23:138–43. - PubMed
106. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The Metabolic Syndrome and Male Infertility. Journal of Andrology. 2008;29(3):251-259. doi: 10.2164/jandrol.107.003731
107. Keltz J, Zapantis A, Jindal SK, Lieman HJ, Santoro N, Polotsky AJ. Overweight Men: clinical pregnancy after ART is decreased in IVF but not in ICSI cycles. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2010;27(9-10):539-544. doi: 10.1007/s10815-010-9439-y
108. Klenov V.E., Jungheim E.S. Obesity and reproductive function: a review of the evidence // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 26. № 6. P. 455–460.
109. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346(6):393–403.
110. Koloszar S, Fejes I, Zavaczki Z, Daru J, Szollősi J, Pal A. Effect of Body Weight on Sperm Concentration in Normozoospermic Males. Systems Biology in Reproductive Medicine. 2005;51(4):299-304. doi: 10.1080/01485010590919701
111. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE. Impact of Body Mass Index Values on Sperm Quantity and Quality. Journal of Andrology. 2006;27(3):450-452. doi: 10.2164/jandrol.05124
112. Kosopas NM, Maksymyuk GV, Lapovets LE, Odnorig LO. Metabolic syndrome and male infertility: A modern look at the problem. Bull Probl Biol Med. 2018;1:26.
113. Kozopas NM, Chornenka OI, Vorobets MZ, Lapovets LY, Maksymyuk HV. [**Body** **Mass** **Index** and **Sperm** Quality: Is there a Relationship?](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792758/) J Hum Reprod Sci. 2020 Apr-Jun;13(2):110-113. doi: 10.4103/jhrs.JHRS\_15\_20.
114. Kupelian V., Hayes F.J., Link C.L. et al. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(9):3403–10.
115. Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A.B. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. - 2006. - № 176. - Р. 222–226.
116. La Vignera S., Condorelli R., Vicari E. et al. Diabetes mellitus and sperm parameters. J Androl 2012;33(2):145–53.
117. Lampiao F, du Plessis SS. TNF-α and IL-6 aff ect human sperm function by elevating nitric oxide production. Reproductive Bio-Medicine Online. 2008;17(5):628-631. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60309-4
118. Le MT, Nguyen DN, Le DD, Tran NQT. [Impact of **body** **mass** **index** and metabolic syndrome on **sperm** DNA fragmentation in males from infertile couples: A cross-sectional study from Vietnam.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924004/) Metabol Open. 2020 Aug 20;7:100054. doi: 10.1016/j.metop.2020.100054. eCollection 2020 Sep.PMID: 32924004
119. Li M, Sloboda DM, Vickers MH. Maternal Obesity and Developmental Programming of Metabolic Disorders in Off spring: Evidence from Animal Models. Exp Diabetes Res. 2011;2011:1-9. doi: 10.1155/2011/592408
120. Lopez M, Wadden D, Cahill F, Amini P, Randell E, Vasdev S, et al. Serum Acylated Ghrelin Concentrations in Response to Short-Term Overfeeding in Normal Weight, Overweight, and Obese Men. PloS One. 2012;7(9):e45748. doi: 10.1371/journal.pone.0045748
121. Lozano-Hernández R, Gualdrón J, Camejo MI, Judith V, Antonio V. Markers of accessory glands and seminal parameters in infertile men with overweight and obesity. J Metab Syndr. 2017;6:1–4.
122. Luque EM, Tissera A, Gaggino MP, Molina RI, Mangeaud A, Vincenti LM, Beltramone F, Larcher JS, Estofán D, Fiol de Cuneo M, Martini AC. Body mass index and human sperm quality: neither one extreme nor the other. Reprod Fertil Dev. 2017 Apr;29(4):731-739. doi: 10.1071/RD15351.
123. Luukkaa V., Pesonen U., Huhtaniemi I. et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 9. P. 3243–3246.
124. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: A systematic review with meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16:293–311. - PubMed
125. Macdonald AA, Stewart AW, Farquhar CM. [Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones in New Zealand men: a cross-sectional study in fertility clinics.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129611/) Hum Reprod. 2013 Dec;28(12):3178-87. doi: 10.1093/humrep/det379. Epub 2013 Oct 15.PMID: 24129611
126. Mah P.M., Wittert G.A. Obesity and testicular function. Mol Cell Endocrinol 2010;316(2):180–6.
127. Makhside N. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy // J. Urol. – 2005. – 3 (174). – P.827-834.
128. Mallidis C., Czerwiec A., Filippi S. et al. Spermatogenic and sperm quality differences in an experimental model of metabolic syndrome and hypogonadal hypogonadism. Reproduction 2011;142(1):63–71.
129. Martini AC, Tissera A, Estofán D, Molina RI, Mangeaud A, de Cuneo MF, et al. Overweight and seminal quality: A study of 794 patients. Fertil Steril. 2010;94:1739–43. - PubMed
130. Mazur, D. J. , & Lipshultz, L. I. (2018). Infertility in the aging male. Current Urology Reports, 19(7), 54 10.1007/s11934-018-0802-3 - DOI - PubMed
131. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. Metabolism. 2013;62(4):457-478. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.012
132. Michalakis KG, Segars JH. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. Fertility and Sterility. 2010;94(6):1949-1957. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.010
133. Micic, S. , Lalic, N. , Djordjevic, D. , Bojanic, N. , Bogavac‐Stanojevic, N. , Busetto, G. M. , … Agarwal, A. (2019). Double‐blind, randomised, placebo‐controlled trial on the effect of L‐carnitine and L‐acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. Andrologia, 51(6), e13267 10.1111/and.13267 - DOI - PMC - PubMed
134. Mir J, Franken D, Andrabi SW, Ashraf M, Rao K. Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men. Andrologia. 2018;50:e12957. - PubMed
135. Miyamoto T, Tsujimura A, Miyagawa Y, Koh E, Namiki M, Sengoku K. Male Infertility and Its Causes in Human. Advances in Urology. 2012;2012:1-7. doi: 10.1155/2012/384520
136. Mokdad A.H., Serdula M.K., Dietz W.H., et al. "e spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998 // JAMA. 1999. – ¦282. – P.1519-1522.
137. Morgante G., Tosti C., Orvieto R. et al. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. Fertil Steril 2011;95(6):2150–2.
138. Nguyen R.H., Wilcox A.J., Skaerven R., Baird D.D. Men’s body mass index and infertility. Hum Reprod 2007;22(9):2488–93.
139. Nogueiras R, Barreiro ML, Caminos JE, Gaytan F, Suominen JS, Navarro VM, et al. Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. Journal of Cell Science. 2004;117(15):3247-3257. doi: 10.1242/jcs.01196
140. Ohwaki K., Endo F., Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. Andrologia 2009;41(2):100–4.
141. Oliveira JBA, Petersen CG, Mauri AL, Vagnini LD, Renzi A, Petersen B, Mattila M, Dieamant F, Baruffi RLR, Franco JG Jr. Association between body mass index and sperm quality and sperm DNA integrity. A large population study. Andrologia. 2018 Apr;50(3). doi: 10.1111/and.12889.
142. Ono T, Guthold R, Strong K. WHO Global comparable estimates infobase. Geneva: World Health Organization; 2005.
143. Osuna J.A., Gomez-Perez R., Arata-Bellabarba G., Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormonebinding- globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men // Arch. Androl. – 2006. –52(5). – P.355 –361.
144. Owecki M, Miczke A, Nikisch E, Pupek-Musialik D, Sowiński J. Serum Resistin Concentrations are Higher in Human Obesity but Independent from Insulin Resistance. Experimental and Clinical Endocrinology &amp; Diabetes. 2010;119(02):117-121. doi: 10.1055/s-0030-1263111
145. Oztekin U, Caniklioglu M, Sari S, Gurel A, Selmi V, Isikay L. [The impact of **body** **mass** **index** on reproductive hormones, testosterone/estradiol ratio and semen parameters.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782844/) Cent European J Urol. 2020;73(2):226-230. doi: 10.5173/ceju.2020.0020.
146. Palmer N.O., Bakos H.W., Owens J.A. et al. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012;302(7):768–80.
147. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. Spermatogenesis. 2012;2(4):253-263. doi: 10.4161/spmg.21362
148. Palmer NO, Fullston T, Mitchell M, Setchell BP, Lane M. SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet-induced obesity. Reproduction, Fertility and Development. 2011;23(7):929. doi: 10.1071/rd10326
149. Panner Selvam, M. K. , & Agarwal, A. (2019). Proteomic profiling of seminal plasma proteins in varicocele patients. World Journal of Mens Health, 37 10.5534/wjmh.180118 - DOI - PMC - PubMed
150. Pasquali R., Patton L., Gambineri A. Obesity and infertility. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14(6):482–7.
151. Pauli EM, Legro RS, Demers LM, Kunselman AR, Dodson WC, Lee PA. Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. Fertility and Sterility. 2008;90(2):346-351. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.046
152. Pavan-Jukic D, Starc A, Stubljar D, Jukic T. Obesity with High Body Mass Index Does Not Influence Sperm Retrieval in Males with Azoospermia. Med Sci Monit. 2020 May 30;26:e923060. doi: 10.12659/MSM.923060.
153. Perez-Crespo M., Pintado B., Gutierrez-Adan A. Scrotal heat stress effects on sperm viability, sperm DNA integrity, and the offspring sex ratio in mice // Mol. Reprod. Dev. 2008. Vol. 75. № 1. P. 40–47.
154. Pinborg, A. , Gaarslev, C. , Hougaard, C. O. , Nyboe Andersen, A. , Andersen, P. K. , Boivin, J. , & Schmidt, L. (2011) Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. Reproductive BioMedicine Online, 23(4), 490–499. - PubMed
155. Qi YN, Ma J, Han RY, Liu WJ, Wang SS. [Correlation of the levels of seminal plasma homocysteine, folate and cobalamin with semen parameters in obese men.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212442/) Zhonghua Nan Ke Xue. 2018 Oct;24(10):883-886.
156. Ramirez-Torres M.A., Carrera A., Zambrana M. High incidence of hyperestrogenemia and dyslipidemia in a group of infertile men // Ginecol. Obstet. Mex. – 2000. – ¦68 (1). – P.224- 229.
157. Ricardo LH. Spermatozoa – Facts and Perspectives. 6. London: InTech; 2018. Male Accessory Glands and Sperm Function.
158. Robeva R., Kirilov G., Tomova A., Kumanov P. Low testosterone levels and unimpaired melatonin secretion in young males with metabolic syndrome // Andrologia. – 2006. – ¦38 (6). P.216-220.
159. Rufus, O. , James, O. , & Michael, A. (2018). Male obesity and semen quality: Any association? International Journal of Reproductive Biomedicine (Yazd), 16(4), 285–290. 10.29252/ijrm.16.4.285 - DOI - PMC - PubMed
160. Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced Fertility Among Overweight and Obese Men. Epidemiology. 2006;17(5):520-523. doi: 10.1097/01.ede.0000229953.76862.e5
161. Sankhla M., Sharma T.K., Mathur K. et al. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome // Clin. Lab. 2012. Vol. 58. № 5–6. P. 385–392.
162. Sepidarkish M, Maleki-Hajiagha A, Maroufizadeh S, Rezaeinejad M, Almasi-Hashiani A, Razavi M. [The effect of **body** **mass** **index** on **sperm** DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949297/) Int J Obes (Lond). 2020 Mar;44(3):549-558. doi: 10.1038/s41366-020-0524-8. Epub 2020 Jan 16.PMID: 31949297
163. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. Hum Reprod Update. 2013;19:221–31. - PMC - PubMed
164. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. Hum Reprod Update. 2013;19:221–31. - PMC - PubMed
165. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, Van Wely M, Cao J, Martini AC, Eskandar M, Chavarro JE, Koloszar S, Twigt JM, Ramlau-Hansen CH, Borges E Jr, Lotti F, Steegers-Theunissen RP, Zorn B, Polotsky AJ, La Vignera S, Eskenazi B, Tremellen K, Magnusdottir EV, Fejes I, Hercberg S, Lévy R, Czernichow S. [BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242914/) Hum Reprod Update. 2013 May-Jun;19(3):221-31. doi: 10.1093/humupd/dms050. Epub 2012 Dec 12.
166. Sheriff D.S, Ali E.F. Perspective on plasma membrane cholesterol efflux and spermatozoa function. J Hum Reprod Sci 2010;3(2):68–75.
167. Shiraishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, refl ects testicular oxidative stress mediated apoptosis. World Journal of Urology. 2009;28(3):359- 364. doi: 10.1007/s00345-009-0462-5
168. Showell M.G., Brown J., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 1. CD007411.
169. Sigman M., Jarow J. Male infertility // Campbell’s Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders. – 2002. – P.1475-1531.
170. Singh K, Jaiswal D. Human Male infertility: A Complex Multifactorial Phenotype. Reproductive Sciences. 2011;18(5):418-425. doi: 10.1177/1933719111398148
171. Sloter, E. , Schmid, T. E. , Marchetti, F. , Eskenazi, B. , Nath, J. , & Wyrobek, A. J. (2006). Quantitative effects of male age on sperm motion. Human Reproduction, 21(11), 2868–2875. 10.1093/humrep/del250 - DOI - PubMed
172. Stewart T.M., Liu D.Y., Garrett C. et al. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. Hum Reprod 2009;24(7):1561–8.
173. Stewart T.M., Liu D.Y., Garrett C. et al. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24. № 7. P. 1561–1568.
174. Stewart TM, Liu DY, Garrett C, Brown EH, Baker HW. Recruitment bias in studies of semen and other factors affecting pregnancy rates in fertile men. Hum Reprod. 2009;24:2401–8. - PubMed
175. Suliga E, Głuszek S. [The relationship between diet, energy balance and fertility in men.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967104/) Int J Vitam Nutr Res. 2020 Oct;90(5-6):514-526. doi: 10.1024/0300-9831/a000577.
176. Sunderam S, Chang J, Flowers L, Kulkarni A, Sentelle G, Jeng G, Macaluso M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2006. MMWR Surveill Summ. 2009;58(5):1–25.
177. Svartberg J., von Möhlen D., Schirmer H. et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. Eur J Endocrinol 2004;150(1):65–71.
178. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The Question of Declining Sperm Density Revisited: An Analysis of 101 Studies Published 1934-1996. Environmental Health Perspectives. 2000;108(10):961-966. doi: 10.1289/ehp.00108961
179. Szucs M, Osvath P, Jakab A, Varga D, Varga B, Juhasz B [Hyaluronan bound mature **sperm** count (HB-MaSC) is a more informative indicator of fertility than conventional **sperm** parameters: Correlations with **Body** **Mass** **Index** (BMI).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772339/) Reprod Biol. 2019 Mar;19(1):38-44. doi: 10.1016/j.repbio.2019.02.002. Epub 2019 Feb 14.PMID: 30772339
180. Teerds KJ, de Rooĳ DG, Keĳ er J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. Human Reproduction Update. 2011;17(5):667-683. doi: 10.1093/humupd/dmr017
181. Thomsen, L. , Humaidan, P. , Bungum, L. , & Bungum, M. (2014). The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. Asian Journal of Andrology, 16(5), 749–754. 10.4103/1008-682X.125398 - DOI - PMC - PubMed
182. Tovar S, Nogueiras R, Tung LYC, Castaneda TR, Vazquez MJ, Morris A, et al. Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats. European Journal of Endocrinology. 2005;153(3):R1-R5. doi: 10.1530/eje.1.01999
183. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. Hum Reprod Update 2008;14(3):243–58.
184. Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. Andrologia. 2011;43(2):121-128. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.01032.x
185. Tzanetakou, I. P. , Katsilambros, N. L. , Benetos, A. , Mikhailidis, D. P. , & Perrea, D. N. (2012). "Is obesity linked to aging?": Adipose tissue and the role of telomeres. Ageing Research Reviws, 11(2), 220–229. 10.1016/j.arr.2011.12.003 - DOI - PubMed
186. Verón, G. L. , Tissera, A. D. , Bello, R. , Beltramone, F. , Estofan, G. , Molina, R. I. , & Vazquez‐Levin, M. H. (2018). Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics. Fertility and Sterility, 110(1), 68–75. 10.1016/j.fertnstert.2018.03.016 - DOI - PubMed
187. Villegas J., Schulz M., Soto L. et al. Influence of reactive oxygen species produced by activated leukocytes at the level of apoptosis in mature human spermatozoa // Fertil. Steril. 2005. Vol. 83. № 3. P. 808–810.
188. Wang EY, Huang Y, Du QY, Yao GD, Sun YP. [**Body** **mass** **index** effects **sperm** quality: a retrospective study in Northern China.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732109/) Asian J Androl. 2017 Mar-Apr;19(2):234-237. doi: 10.4103/1008-682X.169996.PMID: 26732109
189. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic. Obesity (Silver Spring). 2008;16(10):2323-2330. doi: 10.1038/oby.2008.351
190. Wise LA, Cramer DW, Hornstein MD, Ashby RK, Missmer SA. Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. Fertility and Sterility. 2011;95(3):1025-1030. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.006
191. World Health Organization (WHO) (2011). Fact Sheet Obesity and Overweight.
192. World Health Organization. WHO | Obesity and overweight WHO fact sheet. [Last accessed on 2018 Jan 12]. Available from: http//wwwwhoint/mediacentre/factsheets/fs311/en/
193. World Health Organization. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen Issue 10: World Health Organization. 2010:286.
194. World population ageing 1950-2050. Executive Summary. New York: United Nations Population Division, 2001.
195. Wright, C. , Milne, S. , & Leeson, H. (2014). Sperm DNA damage caused by oxidative stress: Modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. Reproductive Biomedicine Online, 28(6), 684–703. 10.1016/j.rbmo.2014.02.004 - DOI - PubMed
196. Yang Q, Zhao F, Hu L, Bai R, Zhang N, Yao G, et al. Effect of paternal overweight or obesity on IVF treatment outcomes and the possible mechanisms involved. Sci Rep. 2016;6:29787. - PMC - PubMed
197. Zhang J, Yang B, Cai Z, Li H, Han T, Wang Y. The Negative Impact of Higher Body Mass Index on Sperm Quality and Erectile Function: A Cross-Sectional Study Among Chinese Males of Infertile Couples. Am J Mens Health. 2019 Jan-Feb;13(1):1557988318822572. doi: 10.1177/1557988318822572.
198. Zhu G, Zhang Y, Dong J, Liu Y, Zhao F, Li T, Shi Z, Zhang Y, Song N, Song W, Lv Y. Association Between Body Mass Index and Male Sperm Apoptosis and Apoptosis-Related Factors Diabetes Metab Syndr Obes. 2021 Mar 9;14:1043-1051. doi: 10.2147/DMSO.S289923. eCollection 2021.PMID: 33727837
199. Zini, A. , San Gabriel, M. , & Baazeem, A. (2009). Antioxidants and sperm DNA damage: A clinical perspective. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 26(8), 427–432. 10.1007/s10815-009-9343-5
200. Zorn B., Vidmar G., Meden-Vrtovec H. Seminal reactive oxygen species as predictors of fertilization, embryo quality and pregnancy rates after conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection // Int. J. Androl. 2003. Vol. 26. № 5. P. 279–285.

**Додаток А**

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

***Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

1. Антонян І. М., Березна Т. В., Чепенко А. В. Оцінка рівнів статевих гормонів та ліпідного профілю у чоловіків із безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індексу маси тіла. *Міжнародний медичний журнал.* 2016; 4:42-45. *(Здобувачем особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовані отримані результати, написані основні розділи статті).*
2. Антонян І.М., Березна Т.В., Чепенко А.В. Шляхи корекції чоловічого безпліддя на тлі метаболічного синдрому та високого індексу маси тіла. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».* 2016; 16; 1:55-57. *(Здобувачем вивчені джерела літератури з досліджуваної теми, здійснений набір клінічного матеріалу та статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків, оформлення та написання статті)*.
3. Березна Т. В. Корекція андрогенного статусу чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індекса маси тіла. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія.* 2018;18; 1:5-9.
4. Антонян И.М., Березная Т.В., Патоспермия у пациентов с высоким индексом массы тела. Annali d’Italia. 2021; 17 (1): 28-31 *(Здобувачем вивчені джерела літератури з досліджуваної теми, здійснений набір клінічного матеріалу та статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків, оформлення та написання статті)*.
5. Антонян І.М., Березна Т.В. Зміни показника «строгої морфології за крюгером» як результат лікування чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому. *Norwegian journal of development of the international science*. 2021; 58 (1): 12-16. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*

***Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації***

1. Антонян И.М., Березная Т.В., Чепенко А.В. Влияние индекса массы тела на развитие патоспермии. В: «Урологія, андрологія, нефрологія – 2016»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24-25 травня 2016 р. / ред. кол. : В. М. Лісовий, І. М. Антонян, Н. М. Андон’єва [та ін.]. Харків, 2016; 109.
2. Антонян І.М., Березна Т.В. Зміни кровообігу у чоловіків на тлі метаболічного синдрому та явищ патоспермії. В: Матеріали конференції «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів», м. Київ, 27-29 квітня 2017 р. *Урологія*. 2017; 21; 2:105-106.
3. Антонян І. М. Корекція андрогенного статусу чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому та високого індекса маси тіла. В: «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення»: матеріали ювілейної науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24-25 травня 2018 р. / ред. кол. : В. М. Лісовий, І. М. Антонян, Н. М. Андон’єва [та ін.]. Харків, 2018; 118‒120.
4. Антонян І.М., Березна Т.В. Результати лікування патоспермії у чоловіків на тлі метаболічного синдрому. В: Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м. Дніпро, 4–5 жовтня 2018 р. *Урологія*. 2018; 22; 3: 127-128.
5. Антонян І.М., Березна Т.В. Зміни показника «строгої морфології за Крюгером» як результат лікування чоловіків з безпліддям на тлі метаболічного синдрому. В: «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 30-31 травня 2019 р. / ред. кол. : В. М. Лісовий, І. М. Антонян, Н. М. Андон’єва [та ін.]. Харків, 2019; 136.

**Додаток Б**

**Опитувальник вікових симптомів андрогенного дефіциту чоловіки**

**(AMS - Aging Male Screening)**

Які з нижчеперелічених симптомів Ви відчуваєте в даний момент?

Будь ласка, навпроти кожного симптому відмітьте той варіант відповіді, яка відноситься до Вас найбільше.

Якщо Ви не відчуваєте симптом, відмітьте варіант "немає".

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптоми | немає | слабкі | середні | сильні | надзвичайно сильні |
| 1. Погіршення загального самопочуття (стан здоров'я, суб'єктивне сприйняття здоров'я) |  |  |  |  |  |
| 2. Скарги на суглоби і м'язи (болі в попереку, суглобах, кінцівках, спині) |  |  |  |  |  |
| 3. Сильне потовиділення (несподіване/раптове потовиділення, відчуття жару незалежно від напруги) |  |  |  |  |  |
| 4. Порушення сну (порушення засипання, порушення процесу сну, занадто раннє пробудження з почуттям втоми, поганий сон, безсоння) |  |  |  |  |  |
| 5. Підвищена потреба уві сні, часта втома |  |  |  |  |  |
| 6. Дратівливість (Ви агресивні, легко гніваєтеся по дрібницях, знаходитеся у поганому настрої) |  |  |  |  |  |
| 7. Нервозність (внутрішня напруга, внутрішнє занепокоєння, неможливість усидіти на місці)  |  |  |  |  |  |
| 8. Тривожність (паніка)     |  |  |  |  |  |
| 9. Фізичне виснаження / зниження енергії (загальне зниження здатності займатися справами і досягати цілей, спад активності, відсутність бажання що-небудь робити, відчуття, що менше зроблене і досягнуте, необхідність примушувати себе що-небудь робити) |  |  |  |  |  |
| 10. Зниження м'язової сили (почуття слабкості)     |  |  |  |  |  |
| 11. Депресивний настрій (смуток, смуток, плаксивість, нестача мотивації, перепади настрою, відчуття безглуздя)      |  |  |  |  |  |
| 12. Відчуття, що вершина життєвого шляху позаду      |  |  |  |  |  |
| 13. Почуття фізичного спустошення, досягнута нижня межа |  |  |  |  |  |
| 14. Уповільнення росту волосся на обличчі   |  |  |  |  |  |
| 15. Зниження потенції     |  |  |  |  |  |
| 16. Понижене число уранішніх ерекцій   |  |  |  |  |  |
| 17. Послаблення статевого інтересу (задоволення в сексі, бажання займатися сексом)   |  |  |  |  |  |

**ШКАЛА ДЕПРЕСІЇ БЕКА**

У цьому опитувальнику містяться групи тверджень. Уважно прочитайте кожну групу тверджень. Потім визначте в кожній групі одне твердження, яке найкраще відповідає тому, як Ви себе почували цього тижня і сьогодні. Поставте галочку біля обраного затвердження. Якщо кілька тверджень з однієї групи здаються Вам однаково добре підходять, то поставте галочки біля кожного з них. Перш, ніж зробити свій вибір, переконайтеся, що Ви прочитали Всі твердження в кожній групі.

|  |  |
| --- | --- |
|  | 0 Я не відчуваю себе засмученим, сумним.  1 Я засмучений.  2 Я весь час засмучений і не можу від цього відключитися.  3 Я настільки засмучений і нещасливий, що не можу це витримати. |
|  | 0 Я не турбуюся про своє майбутнє.  1 Я відчуваю, що здивований будушем.  2 Я відчуваю, що мене нічого не чекає в майбутньому.  3 Моє майбутнє безнадійно, і ніщо не може змінитися на краще. |
|  | 0 Я не відчуваю себе невдахою.  1 Я відчуваю, що терпів більше невдач, ніж інші люди.  2 Коли я оглядаюся на своє життя, я бачу в ній багато невдач.  3 Я відчуваю, що як особистість я - повний невдаха. |
|  | 0 Я отримую стільки ж задоволення від життя, як раніше.  1 Я не отримую стільки ж задоволення від життя, як раніше.  2 Я більше не отримую задоволення ні від чого.  3 Я повністю не задоволений життям. і мені все набридло. |
|  | 0 Я не відчуваю себе в чому-небудь винуватим.  1 Досить часто я відчуваю себе винуватим.  2 Велику частину часу я відчуваю себе винуватим.  3 Я постійно відчуваю почуття провини. |
|  | 0 Я не відчуваю, що можу бути покараним за що-небудь.  1 Я відчуваю, що можу бути покараний.  2 Я очікую, що можу бути покараний.  3 Я відчуваю себе вже покараним. |
|  | 0 Я не розчарувався в собі.  1 Я розчарувався в собі.  2 Я собі огидний.  3 Я себе ненавиджу. |
|  | 0 Я знаю, що я не гірше інших.  1 Я критикую себе за помилки і слабкості.  2 Я весь час звинувачую себе за свої вчинки.  3 Я звинувачую себе у всьому поганому, що відбувається. |
|  | 0 Я ніколи не думав накласти на себе руки.  1 До мене приходять думки накласти на себе руки, але я не буду їх здійснювати.  2 Я хотів би накласти на себе руки.  3 Я б убив себе, якби випала нагода. |
|  | 0 Я плачу не більше ніж зазвичай.  1 Зараз я плачу частіше, ніж раніше.  2 Тепер я весь час плачу.  3 Раніше я міг плакати, а зараз не можу, навіть якщо мені хочеться. |
|  | 0 Зараз я дратівливий не більше, ніж зазвичай.  1 Я легше дратуюся, ніж раніше.  2 Тепер я постійно відчуваю, що роздратований.  3 Я став байдужий до речей, які мене раніше дратували. |
|  | 0 Я не втратив інтересу до інших людей.  1 Я менше цікавлюся іншими людьми, ніж раніше.  2 Я майже втратив інтерес до інших людей.  3 Я повністю втратив інтерес до інших людей. |
|  | 0 Я відкладаю прийняття рішення іноді, як і раніше.  1 Я частіше, ніж раніше, відкладаю прийняття рішення.  2 Мені важче приймати рішення, ніж раніше.  3 Я більше не можу приймати рішення. |
|  | 0 Я не відчуваю, що виглядаю гірше, ніж зазвичай.  1 Мене турбує, що я виглядаю старим і непривабливим.  2 Я знаю, що в моїй зовнішності відбулися істотні зміни, що роблять мене непривабливим.  3 Я знаю, що виглядаю потворно. |
|  | 0 Я можу працювати так само добре, як і раніше.  1 Мені необхідно зробити додаткове зусилля, щоб почати робити що-небудь.  2 Я насилу змушую себе робити що-небудь.  3 Я зовсім не можу виконувати ніякої роботи. |
|  | 0 Я сплю так само добре, як і раніше.  1 Зараз я сплю гірше, ніж раніше.  2 Я прокидаюся на 1-2 години раніше, і мені важко заснути знову.  3 Я прокидаюся на декілька годин раніше звичайного і більше не можу заснути. |
|  | 0 Я втомлююся не більш, ніж зазвичай.  1 Тепер я втомлююся швидше, ніж раніше.  2 Я втомлююся майже від усього, що я роблю.  3 Я не можу нічого робити через втому. |
|  | 0 Мій апетит не гірше, ніж зазвичай.  1 Мій апетит став гірше, ніж раніше.  2 Мій апетит тепер значно гірше.  3 У мене взагалі немає апетиту. |
|  | 0 Останнім часом я не схудла або втрата ваги була незначною.  1 За останній час я втратив більше 2 кг.  2 Я втратив більше 5 кг.  3 Я втратив більше 7 Кr.  Я навмисно намагаюся схуднути і їм менше (зазначити хрестиком).  ТА НІ\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
|  | 0 Я турбуюся про своє здоров'я не більше, ніж зазвичай.  1 Мене турбують проблеми мого фізичного здоров'я, такі, як болі, розлад шлунка, запори і т.д.  2 Я дуже стурбований своїм фізичним станом, і мені важко думати про щось інше.  3 Я настільки стурбований своїм фізичним станом, що більше ні про що не можу думати. |
|  | 0 Останнім часом я не помічав зміни свого інтересу до сексу.  1 Мене менше займають проблеми сексу, ніж раніше.  2 Зараз я значно менше цікавлюся сексуальними проблемами, ніж раніше.  3 Я повністю втратив сексуальний інтерес. |

**ОПИТУВАЧ ЗА ОЦІНКОЮ ВИРАЖЕНОСТІ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (МИЭФ - 5)**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_**Вік\_**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**Дата**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Надзвичайно важко;**  **майже ніколи**  **чи ніколи** | **Дуже важко;**  **рідко (рідше ніж у половині випадків)** | **Важко;**  **іноді ( приблизно у половині випадків )** | **Не дуже важко;**  **часто ( більше ніж у половині випадків)** | **Неважко;**  **майже завжди**  **або завжди** |
| 1 | Як часто у Вас виникала ерекція при сексуальній активності  останнім часом? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2 | Як часто у Вас останнім часом виникаюча ерекція була достатня для введення статевого члена (для початку статевого акту) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3 | Як часто Ви при спробі статевого акту могли здійснити введення статевого члена (почати статевий акт)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | Як часто Вам за останній час вдавалося зберегти ерекцію після початку статевого акту? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5 | Наскільки важко Вам було зберегти ерекцію під час та до кінця статевого акту ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| **Загальна сума балів ступеня вираженості еректильної дисфункції** | | | | | | |
| *Оцінка симптомів загальної суми балів :*  *21 – 25 балів - відсутність еректильна дисфункція (норма)*  *16 – 20 балів - легка еректильна дисфункція*  *11 – 15 балів - помірна еректильна дисфункція*  *5 – 10 балів - значна еректильна дисфункція* | | | | | | |

**Шкала оцінки зниження рівня андрогенів за Мorley (для виявлення ознак наявності дефіциту тестостерона)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Так | Ні |
| 1. Ви помітили зниження якості ерекції. |  |  |
| 2. Ви стали менш енергійними? |  |  |
| 3. Ви відзначаєте зниження статевого потягу, зниження задоволення від статевих актів, відсутність бажання сексуальних контактів? |  |  |
| 4. Ви відзначили зменшення фізичної сили і (або) витривалості? |  |  |
| 5. У Вас невелике зниження росту? |  |  |
| 6. Ви відзначаєте зниження задоволення від життя, відчуваєте, що життєвий максимальний пік уже пройдено. |  |  |
| 7. Ви стали дратівливим і /або сумним. |  |  |
| 8. Ви помітили погіршення здібностей до фізичного навантаження і фізкультури. |  |  |
| 9. Вас хилить в сон після обіду. |  |  |
| 10. У Вас знизилася працездатність. |  |  |