MEDICINE

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЧОЛОВІЧОЇ ІНФЕРТИЛЬНОСТІ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

Ломейко Олена Олександрівна, *асистент*
кафедра акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/28022020/6926

ARTICLE INFO

Received: 19 December 2019
Accepted: 21 February 2020
Published: 28 February 2020

KEYWORDS

male infertility,
spermogenesis,
secretory infertility,
morphofunctional state of sperm,
production environment,
pathogenesis.

ABSTRACT

The main diagnostic criteria for determining male infertility are provided in the article. The authors considered the mechanisms of impaired spermogenesis under the influence of unfavourable professional factors on the example of the evaluation of endocrine status, spermogram indicators and ultrasound examination of blood flow in the main testicular vessels of 187 patients who were exposed to low (43) or high (38) temperatures during their professional activity, worked under conditions of prolonged stress (58 people), were in contact with agricultural fertilizers and toxic chemicals (48 people) and 25 healthy men (control group). The results of the study conducted by the authors indicate a number of disorders of the morpho-functional state of sperm in men, depending on the specific production environment. The data obtained can be further used to develop a scientifically proven algorithm for correction of the discussed pathology, which is of great practical importance for family doctors, specialists in reproductologists, urologists and doctors dealing with occupational diseases.

Citation: Ломейко О. О. (2020) Diagnostic Criteria for Male Infertility: Literature Review and the Results of Author's Observations. *World Science.* 2(54), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/28022020/6926

Copyright: © 2020 **Ломейко О. О.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Важливою та актуальною задачею репродуктології є патогенетичне обґрунтування алгоритму діагностики чоловічого безпліддя з урахуванням несприятливого зовнішнього фактору, що впливає на здоров'я чоловіків в процесі професійної діяльності. В статті наведені основні діагностичні критерії визначення чоловічої інфертильності. Також на прикладі оцінки стану ендокринного статусу, показників спермограмми та ультразвукове дослідження кровотоку в основних судинах яєчка 187 пацієнтів, які впродовж професійної діяльності знаходились під впливом низьких (43 чол.) або високих (38 чол.) температур, працювали в умовах тривалого стресорного навантаження (58 чол.), контактували з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами (48 чол.) та 25 здорових чоловіків (група контролю) автори розглянули механізми порушення спермогенезу за умовах несприятливих професійних чинників. Результати проведеного авторами дослідження свідчать про наявність низки порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів у чоловіків в залежності від специфіки виробничого середовища. Отримані дані в подальшому можуть бути використані для розробки науково-обґрунтованого алгоритму корекції обговорюваної патології, що має велике практичне значення для лікарів-сімейної медицини, спеціалістів з репродуктології, лікарів-урологів, та професійних захворювань.

Важливою та актуальною задачею репродуктології є патогенетичне обґрунтування алгоритму діагностики чоловічого безпліддя з урахуванням несприятливого зовнішнього фактору, що впливає на здоров'я чоловіків в процесі професійної діяльності [1, 2, 3]. Добре відомо, що зовнішні умови мають серйозний внесок у розвиток захворювань репродуктивного апарату чоловіків, хоча їх причина та структура досі викладаються нечітко, є суперечливими, незважаючи на переконливий перелік чинників, що порушують сперматогенез [4].

Розглядаючи клінічні причини етіології даного патологічного стану, варто, насамперед, нагадати основні регуляторні ланки. Ендокринним центром регуляції є гіпоталамус, який виробляє гонадотропін-рилізинг гормон, індукуючи або пригнічуючи синтез лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, які зв'язуються в яєчках зі специфічними рецепторами на клітинах Лейдига та Сертоли. Тобто «вища» регуляція здійснюється з боку центральної нервової системи, зворотня регуляція проводиться яєчками [5, 6].

Периферична регуляція відбувається за рахунок виробки тестостерону, який секретується в клітинах Лейдига. Надалі, метаболізм тестостерону може відбуватись двома шляхами – за рахунок перетворення в дигідротестостерон (андроген) або в естрадіол (естроген), що відбувається в периферичних тканинах. Андрогени та естроген пригнічують секрецію лютеїнізуючого гормону, що відбувається незалежно [7].

Продукція ФСГ регулюється за механізмом зворотного зв'язку, тому ізольоване підвищення даного гормону − важливий маркер несприятливого прогнозу щодо розвитку інфертильності та стану сім'яної тканини яєчок [8].

Ми провели дослідження стану ендокринного статусу, показників спермограмми та ультразвукове дослідження показників кровотоку в основних судинах яєчка 187 пацієнтів, які впродовж професійної діяльності знаходились під впливом низьких (43 чол.) або високих (38 чол.) температур, працювали в умовах тривалого стресорного навантаження (58 чол.), контактували з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами (48 чол.) та 25 здорових чоловіків (група контролю), впродовж 2013-2017 рр. на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного університету та комунальної установи «Обласний медичний центр репродукції людини». Ми виявили у чоловіків, що працюють в умовах високих температур, підвищення вмісту лютеїнізуючого гормону на 46,5 % (p=0,013), тенденцію до зниження загального та вільного тестостерону (на 17,9 % та 7,6 %), пролактіну (на 10,8 %), підвищення вмісту фолікулостимулюючого гормону (на 9,7 %) та кортизолу (на 11,2 %). Подібну закономірність відмічено в групі чоловіків, що працюють в умовах низьких температур – підвищення вмісту лютеїнізуючого (14,6 %) і фолікулостимулюючого гормонів (4,4 %), кортизолу (на 5,6 %), а також зниження рівня загального (на 9,9%) і вільного тестостерону (на 17,6 %). Обстежені пацієнти, що працюють в умовах стресу, у порівнянні з контролем, було документовано вірогідне зменшення вмісту загального (на 50,6 %, $p<0,05$) та вільного (на 45,9 %, $p<0,05$) тестостерону, а також вірогідне підвищення рівня кортизолу (на 31,4 %, $p<0,05$). У чоловіків, що працюють в умовах контакту з отрутохімікатами було доведено вірогідне зниження загального та вільного тестостерону ($p<0,05$), підвищення показників лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів ($p<0,05$).

Сім'яні канальці яєчок складають до 85-90% їх об'єму та утримують клітини герміногенного епітелію та клітини Сертоли на різних стадіях диференціації. Ці структури − м'язові клітини перитубулярного простору та щільні з'єднання клітин Сертолі формують гемато-тестикулярний бар'єр [9, 10]. Функція гемато-тестикулярного бар'єру полягає в створенні мікрооточення, що забезпечує імунологічну ізольованість яєчка, необхідну для нормального сперматогенезу.

При обстеженні нашої когорти пацієнтів були встановлені різні значні порушення показників кровотоку в основних судинах яєчка в залежності від характеристики патогенетичного чинника. Так, у чоловіків, що працюють в умовах високих та низьких температур було встановлено помірне зменшення всіх швидкостей кровотоку в паренхімі яєчка (середньої максимальної швидкості кровотоку – на 31,6% та 22,5% ($p<0,05$), середньої мінімальної швидкості кровотоку – на 21,2% та 14,5% ($p<0,05$), підвищення показників, що характеризують резистентність та опір яєчкової артерії − індексу резистентності (на 21,1% та 9,8%, $p<0,05$) та пульсаційного індексу (на 56,0% та 13,8%, $p<0,05$). Зазначено, що в умовах високих температур вірогідні достовірні ($p<0,05$) зміни середньої максимальної швидкості кровотоку та середньої мінімальної швидкості кровотоку були виявлені в яєчковій артерії на рівні паренхіми. В той же час, при роботі в умовах низьких температур, зміни лінійних показників кровотоку в яєчковій артерій були виявлені як на рівні

паренхіми, так і в сім'яному канатику ($p<0,05$). Обстежені чоловіки, які працюють в умовах стресу мали вірогідне збільшення індексів опору та резистентності яєчкової артерій встановлено в обох групах – при роботі в умовах високих та низьких температур ($p<0,05$). В яєчковій артерій на рівні сім'яного канатика встановлено суттєве та вірогідне зниження як середньої максимальної, так і середньої мінімальної швидкостей кровотоку (см/с) $p<0,05$. Виявлено, що при тривалій роботі в умовах стресового навантаження має місце вірогідне збільшення показників індексу резистентності та пульсаційного індексу (ум. од.) в яєчковій артерії, $p<0,05$. За оцінки даних ультразвукового доплерографічного обстеження в умовах контакту з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами було відмічено вірогідне зниження максимальної, мінімальної швидкості кровотоку в яєчковій артерій як на рівні сім'яного канатика, так і на рівні паренхіми яєчка. Зниження середньої максимальної та середньої мінімальної швидкостей кровотоку в артерії яєчка на рівні сім'яного канатика (см/с) становило 11,8% ($p<0,05$) та 19,0% ($p<0,05$) відповідно. На рівні паренхіми зниження середньої максимальної та середньої мінімальної швидкостей кровотоку (см/с) в умовах контакту з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами становило 20,1% та 20,4% ($p<0,05$). Окрім того, при тривалій роботі в умовах контакту з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами виявлено вірогідне збільшення показників індексу резистентності (на 11,5%) та пульсаційного індексу (на 24,8%) в артерії яєчка, $p<0,05$.

Так, розглянувши основні фізіологічні ланки формування, розвитку та диференціації сперматозоїдів, їх ендокринну регуляцію, що також були підтверджені результатами власних спостережень, можна зробити спробу відносно обґрунтування етіології чоловічого безпліддя.

За загальним формулюванням − будь-яка форма чоловічого безпліддя зумовлена нездатністю проникнення сперматозоїда в зрілу жіночу яйцеклітину. Оскільки в процесі запліднення основними етапами є продукція сперматозоїдів та транспорт до яйцеклітини, всі форми чоловічого безпліддя розподіляються на: 1) секреторну форму (відсутність або порушення продукції сперматозоїдів); 2) екскреторну форму − порушення транспорту сперміів по сім'явивідним шляхам.

Секреторне безпліддя обумовлено однією з двох причин: 1) патологія яєчок (вроджена або набута); 2) локально-судинна реакція з порушенням кровообігу (варикоцеле, системні важкі інфекції, інтоксикації). В останньому випадку особливу увагу слід звернути на екологічний чинник, який є актуальним в умовах промислового міста. Ці процеси впливають на функцію герміногенного епітелію яєчок, призводячи до олігоспермії (зниження кількості сперматозоїдів), астеноспермії (наявність неактивних, малорухомих клітин), патоспермії (наявність патологічних форм) [11]. Також до групи екскреторного безпліддя входять патологічні стани та процеси, які порушують здатність до нормального статевого акту – вроджені (недорозвиток, атрезія уретри) та набуті патологічні процеси (травми та пухлини статевого члена, еректильна та еякуляторна дисфункції, аспермія внаслідок ураження нервової системи, емоційно-стресового фактору) [12].

Екскреторне безпліддя обумовлено однією з двох причин або їх окмбінацією: 1) патологічні процеси, що впливають на транспорт сперматозоїдів за сім'явивідними шляхами – обструкція внаслідок інфекційно-запальних захворювань, травм та хірургічних втручань; 2) втрата сперматозоїдами рухливості та здатності до акросомальної реакції при попаданні в агресивне середовище (інфекційно-запальні захворювання, токсичні чинників, які впливають на порушують життєздатність, активність та морфологію статевих клітин). Останній фактор також повинен розглядатися як патогенетчино значимим у чоловіків в умовах великого промислового міста [13].

Алгоритм діагностики чоловічої інфертильності є комплексним та проводиться за чітко визначеною послідовністю. Обов'язковими є анамнестичний, клінічний та лабораторний методи дослідження. Лабораторні методи включають загальний і клінічний аналізи крові та сечі, визначення рівня гормонів сироватки крові, бактеріологічне обстеження та застосовуються для диференційної діагностики та виявлення можливих причин порушення репродуктивної функції. Спеціальні методи відображають оцінку показників спермограми відповідно до рекомендацій ВООЗ 2010 р. Інфертильним станом вважається відсутність зачаття дитини парою при регулярному статеву житті впродовж 12 місяців без застосування усіх видів контрацепції [14, 15, 16].

Вважається, що ефективність настання вагітності залежить від відсотка прогресивно-рухливих сперматозоїдів, тому рухливість чоловічих статевих клітин оцінюється відразу після розрідження зразка (максимум до 60 хв.), тому що після 1,0 год. після забору на якість спермограми та рухливість сперматозоїдів впливатиме розвиток обезводнення клітин, зміна pH та температурні коливання [17].

На сьогодні запропоновано наступну класифікацію рухливості чоловічих статевих клітин: 1) прогресивно-рухливі (PR, progressive motility) – сперматозоїди – активний лінійних рух, або рух по колу великого радіусу,; 2) непрогрессивно-рухливі сперматозоїді (NP, non − progressive motility) – непрогресивний «плаваючий» рух по колу невеликого радіусу, утруднення зміщення голівки джгутиком, в деяких випадках - лише коливання джгутика; 3) нерухомі сперматозоїді (IM, immotility) з відсутністю руху [18].

Виявлено, що зниження рухливості сперматозоїдів відзначається в еякулятах з «нормозооспермією», хоча вже відбувається зменшення кількості сперматозоїдів зі швидким прогресивним рухом вперед. При електронній мікроскопії таких сперматозоїдів можна звернути уваги на те, що на ультраструктурному рівні виявляється потовщені шийки, які містять гіперплазовану ядерну мембрану. Інші органели у таких сперматозоїдів зазвичай не змінені. Слід зазначити, що в літературі питання щодо значення гіперплазованої ядерної мембрани висвітлено недостатньо. Екологічні чинники довкілля та робота в умовах шкідливих виробничих факторів згубно впливають на ядерну мембрану, змінюють мембранний потенціал та фізико-хімічні властивості [19].

За результатами одних досліджень вказується, що дані фактори можуть вплинути на компактизацію хроматину під час дозрівання статевих клітин, що, на фоні зміненого мембранного потенціалу та фізико-хімічних властивостей призводить до «надмірності» мембрани, знижуючи рухливість спермазозоїдів та загальну фертильність спермограми. Морфологічно в даному випадку виявляються феномени зміщення частина цитоплазми в каудальном напрямку разом з мітохондріями та ділянками надмірної ядерної мембрани. Дані структури займають усю шийку сперматозоїда. Іншим варіантом є формування «цитоплазматичної краплі», що локалізується в ділянці середньої частини джгутика та нижньої частини голівки сперматозоїда. Все це істотно обмежує його рухливість [20, 21]. Якщо мітохондрії були видимі, то вони зазвичай були не змінені, рухливість таких сперматозоїдів залишалася в межах норми, але зі зниженням питомої ваги категорії «А».

За даними інших робіт, можуть зустрічатися важчі порушення рухливості сперматозоїдів. В даному випадку, як вказують дослідники, патологічні зміни відбуваються в мітохондріях. Іншим варіантом є поєднання патологічних зміни мітохондрій з гіперплазією ядерної мембрани [22, 23].

Дослідниками та клініцистами вважається, що мітохондрії є найбільш уразливішими органелами, порівняно з іншими ультраструктурами. Цьому сприяє ряд особливостей. По-перше в мітохондріях є автономна ДНК [24]. В разі дії вільних радикалів можуть виникати точкові мутації, з наступним порушенням мітохондріальної функції дихання. Мітохондріальне дихання та адекватне енергетичне забезпечення є необхідним для проліферації клітин на ранніх стадіях сперматогенезу, в подальшому для руху зрілих сперматозоїдах. [25, 26]. Ще одним фактором уразливості мітохондрій є їх локалізація. При зміні положення та набряку мітохондрій, а також недостатній кількість порушується механізм передачі енергії для руху статевих клітин − виникає астенозооспермія різного ступеня вираженості [27, 28, 29]. Ще одним морфологічним феноменом є зміни мітохондрій у вигляді гіпертрофії, або, навпаки, ущільнення та зменшення в розмірах. Патологічними ознаками є мітохондрій є порушення деструкція крист, двоконтурності мембран, гомогенізація, спустошення, просвітлення, зміщення мітохондрій [30].

Тому метод електронно-мікроскопічного дослідження, за рекомедаціями дослідників та клініцистів, повинен включатися при верифікації типу чоловічої інфертильності. Зокрема, при цій методиці є можливим встановити характер компактизації хроматину в ядрах сперматозоїдів [31]. Під час ультраструктурного дослідження ядро голівки зрілого сперматозоїда складається зі слабко верифікуємої ядерної оболонки та гомогенної, гіаліноподібної маси хроматину, в якій не виявляються окремі гранули та волокна. Дослідниками введено поняття «незрілий хроматин», що відповідає терміну «аномальна конденсація» та презентується в наявності грубогранулярного та фібрилярного компонентів нуклеоплазми. Автори вказують, що сперматозоїди з патологічним, низько конденсованим хроматином вірогідно частіше зустрічаються при чоловічій інфертильності [32]. При цьому недостатня кількість білків-протамінів може зумовлювати порушення компактизації хроматину [33, 34]. Vilfan I. D. та співав. [35] підкреслюють, що складу білків-протамінів входить цистеїн, функцією якого є стабілізаця нуклеопротеїдних комплексів. Окрім того, в протамінах міститься значна кількість позитивно заряджених амінокислот. Ці ж автори зазначають, що дані фактори можуть бути передумовою конденсації ДНК, оскільки ДНК має значний негативний заряд [35].

В інших роботах зазначено, що при низькому ступені конденсації хроматину більш вірогідною є наявністю в ядрі сперматозоїда хромосомної аберації [36, 37]. Baccetti B. та ін. [38] відмічають, що в ряді випадків є можливим виявлення аномального хроматину в сперматозоїдах з нормальною морфологією. Ця патологія не вважається генетично обумовленою та може коригуватись терапевтичними методами [38, 39].

Під час дослідження морфологічних параметрів сперматозоїдів в обов'язковому порядку проводиться оцінка стану акросоми, яка виявляється на передньому кінці голівки сперматозоїда, займаючи 40-70% площі. В літературі вказується на цілу низьку функціональних тестів та спеціальних фарбувань, що використовуються для оцінки змін акросоми [40, 41]. До таких тестів відноситься електронна мікроскопія. Електронно-мікроскопічним методом, на відміну від світлової мікроскопії, можна виявити дефекти акросоми – деформацію, дуплікацію акросоми, гіпоплазію та агенезію, відходження її від ядра та наявність внутрішньоакросомних вакуолей. Агенез акросоми призводить до повного безпліддя, незважаючи на нормальні показники спермограми. Причиною є нездатність прикріплюватися до мембрани ооциту таких сперматозоїдів [42].

Джгутик сперматозоїду має складну, але універсальну будову. Основою джгутика є аксонема, що розташована по усій його довжині. Аксонема складається з 1 центральної пари мікротрубочок і 9 периферичних, що з'єднуються між собою денеїновими сполученнями. В середньому відділі аксонема оточена шаром з 9 додаткових волокон, оточених мітохондріями. При світлооптичному дослідженні можливі наступні дефекти джгутика: короткі, множинні, зламані, нерівномірної товщини, закручені або будь-яка їх комбінація. Електронно-мікроскопічне дослідження дозволяє виявити ультраструктурні порушення джгутиків і віддиференціювати генетично обумовлену астенозооспермію від астенозооспермії, яка викликана скороминучими функціональними розладами [43].

На думку Hector E. Chemes [44] наступною структурою, яку потрібно досліджувати при чоловічому безплідді в обов'язковому порядку є патологічні дефекти шийки. Серед цих станів, в першу чергу, можна виділити порушення зв'язку між шийкою і голівкою сперматозоїда. Як наслідок − утворюються ацефалічні сперматозоїди. Цитологічною основою формування дефекту є порушення міграції центріолі до хвостового полюса ядра в процесі сперматогенезу. Морфологічною ознакою дефекту є наявність джгутиків без голівки. Пацієнти є інфертильними, окрім того, застосування репродуктивних технологій в даній групі є малоефективним – навіть в разі запліднення подальший розвиток зиготи неможливий внаслідок порушення формування центріолярного комплексу [44]. Дослідження центріолей можливе тільки за допомогою електронного мікроскопу. Центріолі запускають процес поділу зиготи, управляють клітинним діленням більшості клітин. За даними Sathananthan A.H. [45], порушення цього процесу є ознакою центріолярної дисфункції, яка виявляється у вигляді дефектів будови центріолі. Цей стан, у більшості випадків, як вважає Afzelius B.A. та співав. [46], призводять до багатопроїдності та мозаїцизму, може бути причиною ранньої втрати ембріона та корелює з частотою анеуплоплоїдій [45, 46, 47]. Найчастіше дефекти центріолі пов'язані з інфекціями урогенітального тракту, з дією несприятливих чинників довкілля, зокрема хімічного та промислового факторів [48].

У когорті обстежених нами пацієнтів, ті чоловіки, які працювали в умовах впливу високих та низьких температур мали вірогідно меншу ($p<0,05$) кількість сперматозоїдів, як загальну, так і в 1 мл еякуляту, у порівнянні зі здоровими. Найнижчі значення кількості сперматозоїдів верифіковані в групі, що піддівалася дії високих температур. Показник кількості рухливих сперматозоїдів ($p<0,05$), був найбільш «вразливим» при впливі низьких температур. Окрім того, у чоловіків з безпліддям, які працюють в умовах низьких температур виявлено зворотній кореляційний зв'язок між кількістю рухливих сперматозоїдів у еякуляті та тривалістю професійного анамнезу. Для високих температур більш «вразливими» параметрами були зменшення загальної кількості в 1 мл еякуляту менше 15,0% (78,9%) та зменшення кількості живих сперматозоїдів менше 58,0% (65,8%), а також - зменшення кількості сперматозоїдів з поступальним рухом менше 32,0% (60,5%). Також частота виявлення патозооспермії була більшою при дії високих температур з чутливістю 81,6 [66,5-90,8], специфічністю - 96,0[80,5-99,3]. При дії низьких температур діагностична цінність виявлення патозооспермії була нижчою. Дефект акросоми при дії високих та низьких температур не був характерною ознакою.

За абсолютними кількісними показниками спермограми у чоловіків при роботі в умовах тривалого стресорного навантаження було отримано вірогідне зниження кількості сперматозоїдів з поступальним рухом на 68,4 % ($p<0,05$), а також відповідну тенденцію щодо зменшення загальної

кількості сперматозоїдів на 3,96 % (p>0,05), кількості сперматозоїдів у 1 мл еякуляту на 7,93 % (p>0,05), загальної кількості рухливих сперматозоїдів з поступальним та непоступальним рухом – на 10,1 % (p>0,05). Аналізуючи особливості змін кількісних показників спермограми в групі спостереження чоловіків, що працюють в умовах тривалого стресорного навантаження було зменшення загальної кількості сперматозоїдів у 1 мл еякуляту менше 15,0 %, зменшення кількості живих сперматозоїдів менше 58,0 % – у 14 чоловіків (24,1 %), зменшення кількості рухливих сперматозоїдів у еякуляті менше 40,0 % – у 32 пацієнтів (55,1 %), зменшення кількості сперматозоїдів з поступальним рухом менше 32,0 % – у 38 чоловіків (65,5 %). При роботі в умовах стресових факторів кількість нормальних за морфологією сперматозоїдів (суворий критерій Крюгера) зафіксована лише у 16 пацієнтів (27,6 %), патозооспермія верифікувалась у 42 хворих (72,4 %), патологія акросоми сперматозоїдів у 33 чол. (56,9 %), патологія джгутика у 36 чол. (62,1 %). В ряді випадків зустрічалась патологія голівок сперматозоїдів (18 чол., 31,0 %). Щодо кількісних показників спермограми при роботі в умовах стресу виявлено зменшення загальної кількості сперматозоїдів в 1 мл еякуляту менше 15,0% у 17,2% пацієнтів (низька чутливість - 17,2[9,64-28,9], висока вірогідність хибно-негативного тесту- 82,8[71,1-90,4]), зменшення кількості живих сперматозоїдів менше 58,0% встановлено у 24,1% чоловіків (чутливість − 24,1[14,9-36,5]), зменшення кількості рухливих сперматозоїдів у еякуляті менше 40,0% верифіковано у 55,1% пацієнтів (чутливість - 55,2[42,4-67,3], проте висока специфічність − 88,0[70,0-95,8]), зменшення кількості сперматозоїдів з поступальним рухом менше 32,0% діагностовано у 65,5% (висока чутливість - 65,5 [52,6-76,4] та специфічність – 88,0 [70,0-95,8]). При вивченні якісних показників спермограми у чоловіків з безпліддям кількість нормальних за морфологією сперматозоїдів була зафіксована лише у 27,6% пацієнтів (невисока чутливість − 27,9[17,8-40,2], висока вірогідність хибно-негативного тесту − 72,4[59,8-82,3]), патозооспермія верифікувалась у 72,4% хворих. Серед якісних порушень домінувала патологія акросоми сперматозоїдів (56,9%) та наявність патології джгутика (62,1%)а також наявність патології голівок сперматозоїдів (31,0%). Психоемоційне навантаження, депресії та хронічний стрес можуть суттєво змінювати стан чоловічої фертильності. Доведено, що окислювальний стрес, який супроводжує психоемоційний стрес є неодмінним супутником аномалій сперматогенезу. Окрім того, існує теорія, що несприятливі психоемоційні фактори можуть впливати на рівні тестостерону та лютеїнізуючого гормону, пригнічуючи тестостерон продукуючу активність яєчок. Тобто, механізм впливу емоційного стресу на репродуктивну функцію є достатньо складним та не до кінця зрозумілим: по-перше, можуть запускатися загальні механізми розвитку окислювального стресу, по-друге – можуть змінюватися центральні регуляторні механізми гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, індукуючи порушення у взаємодії між гіпофізом та сім'яниками [49].

У чоловіків, що тривало контактували з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, спостерігалось вірогідне зменшення всіх досліджуваних параметрів: загальної кількості сперматозоїдів на 22,1% (p<0,05), кількості сперматозоїдів у 1 мл еякуляту на 29,3% (p<0,05), кількості сперматозоїдів з поступальним на 33,7% (p<0,05) та непоступальним рухом на 52,8% (p<0,05). Патозооспермія та наявність аномальних сперматозоїдів була чутливою ознакою при діагностиці безпліддя у чоловіків, що працюють в умовах контакту з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами: чутливість 77,0%[63,4-86,6], специфічність - 96,0%[80,4-99,2], відношення шансів - 80,7%[9,8-666,2], area under ROC curve − 86,5%[79,5-93,6]. Аналіз діагностичної цінності виявлення патології голівок сперматозоїдів у чоловіків при контакті з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами показав, що даний показник не відрізнявся високою чутливість (52,0[38,3-65,5]), проте характеризувався високою вірогідністю хибно-негативного тесту (47,9[34,4-61,6]), area under ROC curve сягало 72,0[63,2-80,9]. Виявлення патології акросоми сперматозоїдів у чоловіків, які контактують з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, порівняно з контрольною групою було вірогідною та високоспецифічною ознакою (96,0[80,4-99,2]), проте відрізнялось високою вірогідністю хибно-негативного тесту (72,9[59,0-83,4]), на тлі невисокої чутливості 27,0[16,5-41,0] та area under ROC curve на рівні 61,5%[54,2-68,9]. Доведено, що в інфертильних чоловіків, які працюють у сільському господарстві, мав місце багаторазовий контакт з пестицидами [50, 51]. Більшість пестицидів наділені репродуктивною токсичністю та мають, принаймні, один агент, здатний викликати порушення чоловічої репродуктивної функції. Хлорорганічні сполуки порушують окисно-відновні процесси в тканинах, наслідок цього − киснева недостатність. Окислювальний стрес викликає апоптоз та некроз клітин, впливають на клітини Лейдіга, які відповідають за синтез тестостерону, зв'язуватися з нейромедіаторів, які відповідають за створення ерекцію [52].

Висновки. Таким чином, обстеження на виявлення чоловічої інфертильності регламентовано чітким алгоритмом. В той же час, слід зазначити, що не існує жодного теста, за допомогою якого можна було б передбачити запліднюючий потенціал еякулята in vivo або in vitro з високою точністю. Винятки складають лише глибокі порушення, до яких відноситься азооспермія. Стосовно порівняльного аналізу морфофункціонального стану сперматозоїдів та можливість подальшого прогнозування чоловічої фертильності на основі цих тестів, фактично, не висвітлено. Для прикладу, індекси фертильності, які використовуються для прогнозування вірогідності запліднення мають відносний та умовний характер. Результати проведеного нами дослідження дозволи з'ясувати особливості порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів у чоловіків в залежності від специфіки виробничого середовища, що в подальшому сприятиме розробці науково-обґрунтованого алгоритму корекції обговорюваної патології.

REFERENCES

1. Ravitsky V, Sarah K. "The forgotten men: rising rates of male infertility urgently require new approaches for its prevention, diagnosis and treatment." Biology of reproduction 101.5 (2019): 872-874.
2. Eisenberg, Michael L., et al. "Relationship between physical occupational exposures and health on semen quality: data from the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study." *Fertility and sterility* 103.5 (2015): 1271-1277.
3. Mehrpour, Omid, et al. "Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review." *Toxicology letters* 230.2 (2014): 146-156.
4. Ozelci, Runa, et al. "Seasonal variation of human sperm cells among 4,422 semen samples: A retrospective study in Turkey." *Systems biology in reproductive medicine* 62.6 (2016): 379-386.
5. Хеффнер, Л. Г. *Половая система в норме и патологии*. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
6. Lai, Tsung-Hsuan, et al. "SEPT12–NDC1 complexes are required for mammalian spermiogenesis." *International journal of molecular sciences* 17.11 (2016): 1911.
7. Вайнбойер, Дж Ф., Дж Громолл, М. Симонии. "Физиология мужских половых желез-Андрология." *Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: пер. с англ. М.: Медицинское информационное агентство* (2005): 29-74.
8. Chandrapal, Jason C., et al. "Characterising the safety of clomiphene citrate in male patients through prostate-specific antigen, haematocrit, and testosterone levels." *BJU international* 118.6 (2016): 994-1000.
9. Liu, Jianbing, et al. "Low levels of PRSS37 protein in sperm are associated with many cases of unexplained male infertility." *Acta biochimica et biophysica Sinica* 48.11 (2016): 1058-1065.
10. Alimardanian, L, et al. "Analysis of partial azoospermia factor c deletion and DAZ copy number in azoospermia and severe oligozoospermia." *Andrologia* 48.9 (2016): 890-894.
11. Teppa-Garran, A. D., and A. Palacios-Torres. "Current evaluation of male infertility." *Investigacion clinica* 45.4 (2004): 355-370.
12. Nieschlag, E., et al. "Role of FSH in the regulation of spermatogenesis: clinical aspects." *Clinical endocrinology* 51.2 (1999): 139-146.
13. Hetherington, Louise, et al. "Deficiency in Outer Dense Fiber 1 is a marker and potential driver of idiopathic male infertility." *Molecular & Cellular Proteomics* 15.12 (2016): 3685-3693.
14. Köhn, F. M., and G. Haidl. "Andrological diagnostics." *Der Urologe. Ausg. A* 46.11 (2007): 1557-1572.
15. Ярман, ВВ, Шпиленя ЕС., Михайличенко ВВ. "Значение индексов и типов половой конституции для прогнозирования динамики изменения показателей спермограммы у мужчин в бесплодном браке." *Андрология и генитальная хирургия* 10.1 (2009): 54-57.
16. Роживанов, РВ, Калинченко СЮ. "Скрининговые методы диагностики нарушений половой функции у мужчин." *Сексология и сексопатология.* 12 (2003): 2–5.
17. Luddi, Alice, et al. "Single nucleotide polymorphisms of USP26 in azoospermic men." *Systems biology in reproductive medicine* 62.6 (2016): 372-378.
18. Olesen, Inge Ahlmann, et al. "Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility." *Fertility and sterility* 16 (2017): 62835-62842.
19. Chen, Su-Ren, et al. "The control of male fertility by spermatid-specific factors: searching for contraceptive targets from spermatozoon's head to tail." *Cell death & disease* 7.11 (2016): e2472-e2472.
20. Elsamanoudy, Ayman Z., et al. "Spermatozoal cell death-inducing DNA fragmentation factor-α-like effector A (CIDEA) gene expression and DNA fragmentation in infertile men with metabolic syndrome and normal seminogram." *Diabetology & metabolic syndrome* 8.1 (2016): 76.
21. Plana-Ripoll, Oleguer, et al. "Reproductive function in the sons of women who experienced stress due to bereavement before and during pregnancy: a nationwide population-based cohort study." *Fertility and sterility* 16 (2016): 62934-62935.
22. Kałuża, Anna, et al. "Preliminary MALDI-TOF-MS analysis of seminal plasma N-glycome of infertile men." *Carbohydrate research* 435 (2016): 19-25.
23. Boeri, Luca, et al. "Low birth weight is associated with a decreased overall adult health status and reproductive capability–results of a cross-sectional study in primary infertile patients." *PloS one* 11.11 (2016): 0166728.
24. Shamsi, Monis Bilal, et al. "Mitochondrial DNA mutations in etiopathogenesis of male infertility." *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India* 24.2 (2008): 150 –154.

25. Venkatesh, S., et al. "Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility." *Indian Journal of Medical Research* 129.2 (2009): 127-137.
26. Wang, Xia, et al. "Alterations in mitochondria membrane potential and oxidative stress in infertile men: a prospective observational study." *Fertility and sterility* 80 (2003): 844-850.
27. Wang X., Sharma R.K., Gupta A., George V., Thomas A.J., Falcone T., Agarwal A. Alterations in mitochondria membrane potential and oxidative stress in infertile men: a prospective observational study. Fertil Steril. 2003 Sep;80 Suppl 2:844-50.
28. Venkatesh, S., et al. «Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility». *Indian Journal of Medical Research* 129.2 (2009):127-137.
29. Sun, Z. M., et al. "Ultrastructure and function of mitochondria in idiopathic asthenospermia: study of 151 cases." *Zhonghua yi xue za zhi* 87.18 (2007): 1263-1265.
30. Ventimiglia, Eugenio, et al. "When to perform karyotype analysis in infertile men? Validation of the European Association of Urology guidelines with the proposal of a new predictive model." *European urology* 70.6 (2016): 920-923.
31. Тулакина Л.Г., Пичугова С.В., Бейкин Я.Б., Клейн А.В. «Варианты ультраструктурной патологии сперматозоидов при мужском бесплодии». *Вестник уральской медицинской академической науки* 1 (2012): 72-75.
32. Bianchi P.G., Gian Carlo Manicardi G.C., Francoise Urner F., Aldo Campana A.,
33. Bianchi, Patrizia Grace, et al. «Chromatin packaging and morphology in ejaculated human spermatozoa: evidence of hidden anomalies in normal spermatozoa». *MHR: Basic science of reproductive medicine* 2.3 (1996): 139-144.
34. Aoki, Vincent W., et al. «Protamine levels vary between individual sperm cells of infertile human males and correlate with viability and DNA integrity». *Journal of Andrology* 27.6 (2006): 890-898.
35. de Yebra, Lluïsa, et al. «Detection of P2 precursors in the sperm cells of infertile patients who have reduced protamine P2 levels». *Fertility and sterility* 69.4 (1998): 755-759.
36. Vilfan, Igor D., Christine C. Conwell, and Nicholas V. Hud. "Formation of native-like mammalian sperm cell chromatin with folded bull protamine." *Journal of Biological Chemistry* 279.19 (2004): 288-295.
37. Kalousek, D. K. «Pathology of abortion: chromosomal and genetic correlations». *Monographs in pathology* 33 (1991): 228-256.
38. Wiland, E., and M. Kurpisz. «Chromosomal anomalies as a predisposing factor for male infertility» *Folia histochemica et cytobiologica* 35.2 (1997): 55-62.
39. Baccetti, B., et al. "The effect of follicle stimulating hormone therapy on human sperm structure (Notulae seminologicae 11)." *Human reproduction (Oxford, England)* 12.9 (1997): 1955-1968.
40. Phenotypes of sperm pathology: genetic and acquired forms in infertile men. J.Androl., 2000, 21: 799-780.
41. Chemes HE. "Phenotypes of sperm pathology: genetic and acquired forms in infertile men." *Journal of andrology* 21.6 (2000): 799-808.
42. Flörke-Gerloff, S., et al. «On the Teratogenesis of Round-Headed Spermatozoa: Investigations with Antibodies Against Acrosin, an Intraacrosomally Located Acrosin-Inhibitor, and the Outer Acrosomal Membrane.» *Andrologia* 17.2 (1985): 126-138.
43. Fuse H, Okumura M, Sakamoto M, Kazama T, Katayama T. Acrosome-reacted sperm in infertile and fertile men using the triplestain technique. Arch Androl. 1993,1-2: 41-45.
44. Liu, D. Y., and H. W. G. Baker. «Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI". *Asian journal of andrology* 4.4 (2002): 281-286.
45. Брагина ЕЕ, Бочарова ЕН, Абдумаликов РА, Шилейко ЛВ, Курило ЛФ. «Патозооспермия: электронно-микроскопическая диагностика генетически обусловленных и приобретенных форм мужского бесплодия». *Андрология и генитальная хирургия.* 3-4 (2003): 31-35.
46. Chemes HE. "Phenotypes of sperm pathology: genetic and acquired forms in infertile men." *Journal of andrology* 21.6 (2000): 799-808.
47. Sathananthan, AH. «Human centriole: origin, & how it impacts fertilization, embryogenesis, infertility & cloning». *Indian Journal of Medical Research* 129.4 (2009): 348-351.
48. Afzelius BA, Eliasson R. «Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa». *The Journal of cell biology* 66.2 (1975): 225-232.
49. Wolf D., Feneux D., Escalier D., Rodrigues D., Frydman R., Jouannet P. Pregnancy after subzonal insemination with spermatozoa lacking dynein arms. J. Reprod.Fertil. 1993, 97: 487492.
50. Aitken RJ, Clarkson JS, Hargreave TB, Irvine SD, Wu FC. «Analysis of the relationship between defective sperm function and the generation of reactive oxygen species in cases of oligozoospermia» *Journal of Andrology* 10.3 (1989): 214-220.
51. Castañeda Cortés, Diana C., Valerie S. Langlois, and Juan I. Fernandino. "Crossover of the hypothalamic pituitary–adrenal/Interrenal,–thyroid, and–gonadal axes in testicular development." *Frontiers in endocrinology* 5 (2014): 139.
52. Inhorn MC, Pasquale P. «Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century». *Human reproduction update* 21.4 (2015): 411-426.
53. Tavares, R. S., et al. «The non-genomic effects of endocrine-disrupting chemicals on mammalian sperm». *Reproduction* 151.1 (2016): R1-R13.
54. Asadi, Nematollah, et al. «The impact of oxidative stress on testicular function and the role of antioxidants in improving it: a review». *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 11.5 (2017): IE01- IE5.