

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Наконечний Йосиф Андрійович

УДК: 616.147.22-007.64-06:616.699]-89-036-037

ДИСЕРТАЦІЯ

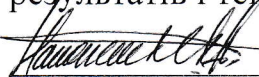
Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування

222 – медицина

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

 Наконечний Й.А.

Науковий керівник: Воробець Дмитро Зіновійович, професор, доктор медичних наук, професор кафедри урології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Наконечний Й.А. Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

У дисертації викладено клініко-статистичний аналіз результатів діагностики та оперативного лікування 214 хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. у віці від 19 до 33 років зі супутньою суб- або інфертильністю впродовж одного року. Пацієнтів обстежували та лікували на базі урологічного відділення з кабінетом літотрипсії КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» з 2012 по 2019 роки: до лікування – I етап та не швидше як через 3 місяці після лапароскопічної резекції лівої внутрішньої сім'яної вени – II етап. Усім 214 хворим на лівобічне варикоцеле II-III ст. до оперативного лікування виконували дослідження еякуляту та повний спектр соноеластографічних досліджень. Серед обстежених до операції простим випадковим відбором виділено три підгрупи. Підгрупа 1В охоплювала 67 чоловіків, яким додатково проводили спектр біохімічних досліджень сироватки крові з внутрішньої сім'яної (sv) і кубітальної вен, а також сперматозоїдів (s). Серед останніх виокремлено: 2 підгрупу (1Im), яким, окрім вищевказаних обстежень, виконували імунологічне дослідження крові та сім'яної рідини (sp) – 36 пацієнтів та 3 підгрупу (1F), яким визначали фрагментацію ДНК сперматозоїдів та ще додатково низку біохімічних параметрів сім'яної рідини – 27 пацієнтів.

На II етапі 193 чоловікам виконували соноеластографічне обстеження та спермограму. У підгрупі 2В, а це 62 пацієнти, проводили комплекс біохімічних досліджень сироватки крові з кубітальної вени і сперматозоїдів (s). У підгрупі 2Im виконували комплекс імунологічних досліджень у крові та сім'яній рідині (sp) –

25 чоловіків. Та у підгрупі 2F визначали біохімічні показники у сім'яній рідині та фрагментацію ДНК сперматозоїдів – 15 пацієнтів.

Контрольну групу N склали 25 практично здорових чоловіків у віці від 19 до 33 років, які не мали захворювань, що можуть спричинювати непліддя, а 47% з них мали дітей. Останнім виконували спермограму, а також соноеластографічні та біохімічні дослідження сироватки крові та сперматозоїдів. У контрольній групі виокремили підгрупу NIm чисельністю 23 чоловіки, яким додатково провели імунологічні дослідження сироватки крові та сім'яної рідини, а також підгрупу NF з 12 добровольців, у яких вивчали біохімічні показники у сім'яній рідині і фрагментацію ДНК сперматозоїдів.

Обстеження хворих починали зі збору скарг, анамнезу та пальпації органів калитки і сім'яного канатика. УЗД з ефектом Допплера та якісною компресійною еластографією органів калитки виконували як комплексне сонологічне обстеження. За даними УЗД з доплерографією визначали об'єм яєчок (VT, мл), індекс резистентності (RI) в інтратестикулярних артеріях та діаметр варикозно-розширених вен лівого сім'яного канатика (гроноподібного сплетення) у стані спокою у горизонтальному положенні на спині з піднятим головним кінцем на 15° (VD, мм) і під час проби Valsalva у вертикальному положенні (VDvm, мм). Під час проби Valsalva оцінювали також тривалість (DVR, с) і швидкість (VRFvm, см/с) венозного рефлюксу (ретроградного кровоплину) крові в дилатованих венах. Одночасно з УЗД виконували еластографію лівого (Es) та контралатерального яєчок (Ed).

Аналіз еякуляту проводили згідно зі стандартами оцінки морфологічних характеристик сперми BOOЗ 2010 року. Серед них оцінювали об'єм (Vs, мл), абсолютну кількість сперматозоїдів (Qs, млн), відсоток (%) прогресивно рухливих (Ms), живих (Ls) та з нормальною морфологією (NMs), а також частку фрагментації ДНК сперматозоїдів (TUNEL).

При біохімічних дослідженнях визначали активність про-/антиоксидантів у сироватці крові кубітальної і лівої внутрішньої сім'яної вен, а також у сперматозоїдах. Зокрема, визначали активності глутатіонпероксидази (GP),

глутатіонредуктази (GR) і глутатіон S-трансферази (GT), а також концентрації відновленого глутатіону (GSH) та малонового діальдегіду (MDA). Окрім цього, в сперматозоїдах досліджували активності аргінази (Arg), конститутивної (cNOS) та індукцибельної (iNOS) ізоформ синтази оксиду азоту (NO-синтази), а також активності йон-транспортувальних систем натрій, калієвої (Na^+, K^+ -ATPase) та кальцій, магнієвої аденозинтрифосфатаз ($\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase). У сім'яній рідині визначали загальну антиоксидантну здатність (TAC), активності каталази (CAT), супероксиддисмутази (SOD) і α -глюкозидази (α -Glu), а також концентрації малонового діальдегіду (spMDA), фруктози (Fr) і лимонної кислоти (CA).

У сироватці периферійної крові та сім'яній рідині визначали концентрації цитокінів: IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , TGF- β 1, IFN- γ . У цільній периферійній крові вивчали абсолютні (Г/л) та відносні (%) значення популяцій лімфоцитів: Т-лімфоцитів CD3 $^+$, В-лімфоцитів CD19 $^+$, натуральних кілерів/кілерів – NK/К-клітин CD16 $^+$ /CD56 $^+$; субпопуляцій Т-лімфоцитів: Т-лімфоцитів хелперів CD4 $^+$, Т-лімфоцитів-цитотоксичних CD8 $^+$, Т-лімфоцитів регуляторних CD4 $^+$ /CD25 $^+$ та Т-лімфоцитів хелперів не активованих CD4 $^+$ /CD25 $^-$; а також Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер CD3 $^+$ HLA-DR $^+$, та популяцію клітин без Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер, імовірно В-лімфоцити CD3 $^-$ HLA-DR $^+$.

Такий широкий спектр лабораторно-інструментальних обстежень обумовлений необхідністю поглиблення знань про дискусійні питання патогенезу порушень фертильного потенціалу у чоловіків з первинним лівобічним варикоцеле.

За результатами дисертації отримані нові дані про патогенетичні механізми порушень фертильного потенціалу у чоловіків з лівобічним варикоцеле. Зокрема, що погіршення гемодинаміки у сім'яному канатику і яєчку супроводжується комплексним порушенням активності низки ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени, сперматозоїдів і сім'яної плазми з паралельними взаємообумовленими змінами рівнів імунокомпетентних клітин і про- та антизапальних цитокінів у сироватці периферійної крові і сім'яній рідині.

Розширені наукові знання про високу ефективність безпечного неінвазивного діагностичного методу – якісної соноеластографії для прогнозування імовірності ураження тканини яєчка при варикоцеле. Вперше у чоловіків з варикоцеле за типом еластографічних зображень оцінено структурний стан тканини ураженого лівого яєчка з констатацією позитивної динаміки після лапароскопічної варикоцелектомії.

Для хворих на варикоцеле притаманна низька еластичність лівого яєчка – 4 бали (3; 4), $p_{I,N} < 0,001$, $p_{II,N} < 0,022$ з порогом відсікання > 2 балів, $Se = 98,6$ [96-99,7], $Sr = 80$ [59,3-93,2], яка відновлюється після лапароскопічної варикоцелектомії – 2 бали (2; 3), $p_{I,II} < 0,001$. Доведено, що еластографія яєчок є доступним неінвазивним діагностичним методом динамічного спостереження за станом паренхіми яєчок у хворих на варикоцеле, яка об'єктивізує покази до варикоцелектомії та оцінює її ефективність.

Уточнені наукові дані про механізми формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле за характерними зсувами рівня низки цитокінів сироватки периферійної крові і сім'яної рідини у ракурсі показів до хірургічного лікування. Про стан імунної відповіді з ризиком старту автоімунного синдрому у хворих свідчить статистично високозначущий ($p_{I,N} < 0,001$) зсув цитокінового профілю в сторону активації: у сироватці периферійної крові та сім'яній рідині суттєво підвищені рівні IL-6 – відповідно 4,72 пг/мл (2,33; 7,2) і 95,6 пг/мл (74,8; 126,1) та IL-18 – 296,6 пг/мл (245,62; 355,85) і 21,33 пг/мл (14,17; 27,05); у сироватці периферійної крові значно більший за норму IFN- γ – 18,81 пг/мл (14,35; 23,82) і у сім'яній рідині spTNF- α – 21,1 пг/мл (16,17; 23,28); в еякуляті відчутно низький spTGF- $\beta 1$ – 95,25 пг/мл (78,18; 105,58).

Вперше обґрунтовано прогностичні маркери фертильного потенціалу у хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. за показниками соноеластограми сім'яного канатика і яєчка, спермограми, про-/антиоксидантної L-аргінін/NO, іон-транспортальної та імунної систем у різних біологічних тканинах пацієнтів, які є ранніми діагностичними критеріями ураження яєчок та імовірного порушення фертильного потенціалу.

У хворих на лівобічне варикоцеле вагомими прогностичними маркерами ураження яєчок за результатами соноеластографії є: RI інтратестикулярних артерій понад 0,66, VD більший за 2,4 мм та VDvm більший за 3 мм, VRFvm вища за 2 см/с, DVR довша за 1,1 с та еластограма лівого яєчка понад 2 бали, а серед показників спермограми – Qs на рівні 41,3 млн та менше.

До сильних прогностичних факторів фертильного потенціалу у чоловіків з варикоцеле слід віднести: у сироватці внутрішньої сім'яної вени активність svGP 148,55 нмоль GSH/хв×г Hb та менше, svGR 32,7 мкмоль NADPH/хв×г Hb та менше, svGT 137 нмоль GSH/хв×г Hb та менше; у сперматозоїдах – концентрацію sMDA понад 181 нмоль/мг протеїну, активність sGP 4,7 мкмоль GSH/хв×мг протеїну та менше, Arg 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну та менше, iNOS понад 1,2 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну та cNOS 4,4 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну та менше, Na⁺,K⁺-ATPase 37 нмоль P_i/хв×мг протеїну та менше, а також у сім'яній рідині – TAC 1760 μM та менше.

Прогностичними критеріями формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле зарекомендували себе: у сироватці периферійної крові рівень IFN-γ вищий за 12,4 пг/мл, а у сім'яній рідині – spIL-6 понад 49,5 пг/мл.

У дисертації вивчено широкий спектр кореляційних взаємозв'язків між патогенетичними факторами репродуктивної системи чоловіків з лівобічним варикоцеле, а саме серед показників соноеластографії, еякуляту, біохімічних та імунологічних досліджень. У чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ст. особливо значущі вірогідні ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки притаманні активності ензимів різних біологічних тканин і особливо сперматозоїдів. Найбільш вираженими є сильні кореляції серед ензимів сперматозоїдів. Це пряма кореляція між концентрацією sGSH і активністю Arg – 0,96 та обернена між концентрацією sMDA і активністю Na⁺,K⁺-ATPase плазматичної мембрани сперматозоїдів – $r = -0,93$, а також активності cNOS з низкою ензимів: прями з концентрацією sGSH, активністю Arg та Na⁺,K⁺-ATPase – 0,94, а обернені такої ж щільності з концентрацією sMDA – $r = -0,94$. Серед сонологічних параметрів найсильніший

позитивний кореляційний зв'язок характерний для VD та VDvm – 0,89 та відчутно слабший між еластограмою лівого яєчка і DVR – 0,61.

Особливо вагомі вірогідні ($p < 0,05$) кореляційні взаємозв'язки у хворих на варикоцеле характерні для DVR щодо активності ензимів. Серед них це обернені кореляції з активністю у сперматозоїдах cNOS – $r = -0,96$, Arg – $r = -0,94$, Na^+, K^+ -ATPase – $r = -0,95$ та $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – $r = -0,91$, sGR – $r = -0,92$ і sGP – $r = -0,91$. Окрім цього, DVR від'ємно корелює з концентрацією GSH сперматозоїдів – $r = -0,95$ і сироватки внутрішньої сім'яної вени – $r = -0,92$, натомість позитивно з концентрацією MDA відповідно до вищенаведених біологічних субстратів – 0,93 та 0,9. DVR має також від'ємний кореляційний зв'язок із Qs – $r = -0,88$.

Біохімічні показники у хворих на варикоцеле найбільш активно корелюють із Qs. У сироватці внутрішньої сім'яної вени виявлено вірогідні ($p < 0,05$) сильні від'ємні кореляційні зв'язки з концентрацією svMDA – $r = -0,83$ та позитивні з активністю svGT – 0,83 і концентрацією svGSH – 0,82. Деякі вищі значення коефіцієнта кореляції зафіксовані за Qs щодо активності ензимів сперматозоїдів і переважно з позитивним напрямом, а саме стосовно: sGSH – 0,87, cNOS – 0,86, Na^+, K^+ -ATPase – 0,85, sGR – 0,84, sGP – 0,83, а також Arg та $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – по 0,82. Окрім цього, з активністю iNOS та концентрацією sMDA отримано практично тотожні, але від'ємні кореляційні зв'язки – по $r = -0,84$.

Наведені множинні перехресні кореляційні взаємозв'язки між показниками спермограми, про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO, іон-транспортувальної та імунної систем свідчать про поліетіологічність чинників формування непліддя у хворих на варикоцеле. Активація прооксидантних механізмів та гіперпродукція прозапальних цитокінів при варикозному розширенні вен сім'яного канатика створюють передумови до автоагресії, формуючи загрози щодо фертильного потенціалу чоловіків, незважаючи на варикоцелектомію. Особливо це стосується чоловіків, в яких після варикоцелектомії утримується недостатність тотальної антиоксидантної здатності та активація імунної системи з підвищеною продукцією прозапальних цитокінів у периферійній крові $\text{IFN-}\gamma > 12,4$ пг/мл і у сім'яній плазмі – $\text{spIFN-}\gamma > 64,1$ пг/мл та $\text{spIL-6} > 49,5$ пг/мл.

Ключові слова: варикоцеле, лапароскопічна варикоцелектомія, еластографія яєчок, оксидативний стрес, імунозалежне непліддя, прогностичні маркери фертильного потенціалу.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

• Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Наконечний Й. А.** Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків з лівобічним варикоцеле. *Acta Medica Leopoliensia*. 2019. Т. XXV, № 1. С. 39-48. doi: 10.25040/aml2019.01.039.
2. **Наконечний Й. А.,** Воробець Д. З. Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя при первинному лівобічному варикоцеле. *Здоров'я чоловіка*. 2018. Т. 64, № 1. С. 121-126. (*Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку*).
3. Інтенсивність процесів ліпопероксидації у сперматозоїдах чоловіків із порушенням фертильності / Р. В. Фафула, О. К. Онуфрович, У. П. Єфремова, **Й. А. Наконечний**, З. Д. Воробець. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Випуск 1 (135). С. 199-204. (*Особистий внесок – провів статистичну обробку, аналіз і верифікацію даних результатів діагностики та лікування*).
4. Крипторхізм та варикоцеле: ще один погляд на причини старту аутоагресії / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, **Й. А. Наконечний**, А. Й. Наконечний, М. Фрончек, М. Курпіш. *Хірургія дитячого віку*. 2017. Т. 56, № 3. С. 75-83. doi: 10.15574/PS.2017.56.75. (*Особистий внесок – взяв участь в аналізі літературних джерел та організації дослідження, написанні статті, формулюванні заключень*).
5. Активність глутатіон-залежних ензимів сперматозоїдів за умов патоспермії / О. К. Онуфрович, Р. В. Фафула, **Й. А. Наконечний**, Д. З. Воробець, У. П. Єфремова, З. Д. Воробець. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 18, № 4. С. 5-10.

(Особистий внесок – приймав участь зборі клінічного матеріалу, верифікації лабораторних даних та формуванні заключень).

6. Антиспермальні антитіла у чоловіків з непліддям різного генезу / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, **Й. А. Наконечний**, М. З. Камсінчна, М. З. Курпіш. *Урологія*. 2014. Т. 18, № 3 (70). С. 17-25. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, написанні і публікації статті).*

7. Стан імунної системи у хворих на варикоцеле в динаміці лікування / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, А. Й. Наконечний, **Й. А. Наконечний**, М. Курпіш. *Імунологія та алергологія. Наука і практика*. 2014. № 2. С. 21-27. *(Особистий внесок – проаналізував літературу, брав участь в обробці лабораторного матеріалу, виконав статистичну обробку та аналіз результатів).*

8. Иммунопатогенетические прогностические факторы фертильного потенциала у мужчин с левосторонним варикоцеле / И. А. Наконечный, А. М. Гаврилюк, А. И. Наконечный, В. В. Чопяк, М. М. Курпиш. *Новости хирургии*. 2019. Т.27, № 6. С. 662-673. (Scopus). doi: 10.18484/2305-0047.2019.6.662. *(Особистий внесок – проаналізував літературні джерела, зібрав клінічний та лабораторний матеріал, провів статистичну обробку та оцінку результатів, готував статтю до друку).*

9. Kinetic properties of Na^+, K^+ -ATPase of spermatozoa from fertile and infertile men under effect of calix[4]arene C-107 / R. V. Fafula, O. I. Meskalo, A. S. Besedina, **Io. A. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets, Z. D. Vorobets. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2019. Vol. 91, № 3. P. 56-64. (Scopus). doi: 10.15407/ubj91.03.056. *(Особистий внесок – проаналізував літературні джерела, провів оцінку результатів, взяв участь у формулюванні заключень та публікації статті).*

10. Alterations in arginase-No-synthase system of spermatozoa in human subjects with different fertility potential / R. V. Fafula, U. P. Iefremova, O. K. Onufrovych., H. V. Maksymyuk, A. S. Besedina, **Y. A. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets, Z. D. Vorobets. *Journal of Medical Biochemistry*. 2018. Vol. 37, № 2. P. 1-7. (Scopus). doi: 10.1515/jomb-2017-0049. *(Особистий внесок – брав участь у підготовці та*

обробці лабораторного матеріалу, розробці дизайну дослідження, підготовці статті до друку).

11. Prooxidant/antioxidant balance in sperm cells of infertile men / R. V. Fafula, O. K. Onufrovych, U. P. Iefremova, M. Z. Vorobets, **Y. A. Nakonechnyi**, O. V. Melnyk, Z. Ya. Fedorovych, Z. D. Vorobets. *Світ медицини та біології*. 2018. Vol. 66, № 4. P. 120-124. (Web of Science). doi: 10.26724/2079-8334-2018-4-66-120-124. *(Особистий внесок – взяв участь в аналізі літературних джерел, організації дослідження та формулюванні заключень).*

12. Glutathione content in sperm cells of infertile men / R. V. Fafula, O. K. Onufrovych, U. P. Iefremova, O. V. Melnyk, **I. A. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets, Z. D. Vorobets. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017. Vol. 2, № 8. P. 157-161. (Web of Science). doi: 10.15421/021725. *(Особистий внесок – провів оцінку результатів, брав участь у розробці дизайну дослідження та підготовці статті до друку).*

13. Effect of hydrogen peroxide on Na⁺,K⁺-ATPase activity in spermatozoa of infertile men / R. V. Fafula, O. I. Meskalo, E. I. Lychkovskyy, U. P. Iefremova, O. K. Onufrovych, H. V. Maksymyuk, O. V. Melnyk, **Y. A. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017. Vol. 2, № 8. P. 521-526. (Web of Science). doi: 10.15421/021780. *(Особистий внесок – взяв участь у забезпеченні лабораторним матеріалом, верифікації даних діагностики та лікування, організації дослідження).*

• **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

14. Чоп'як В. В., Гаврилюк А. М., Курпіш М., **Наконечний Й. А.**, Кріль І. Й. Спосіб прогнозування формування імунно-залежного непліддя у хворих після варикоцелектомії: пат. 102086 Україна. № и 2015 04540; заявл. 12.05.2015; опубл. 12.10.2015, Бюл. № 19. *(Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, організації дослідження, оформленні патенту).*

15. Participation of genital heat stress in the etiology of sperm parameter disorders / M. Frączek, M. Budzińska, M. Kamieniczna, Ł. Wojnar, L. Grześkowiak, M. Piasecka, K. Gill, M. Kupś, V. Chopyak, A. Havrylyuk, A. Nakonechnyy, **J. Nakonechnyy**, M. Kurpysz. *Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 21. Dzień*

Andrologiczny, Łódź, Polska, 25-27 października 2019 r. Łódź, 2019. P. 28. (Особистий внесок – приймав участь в інтерпретації клінічного і лабораторного матеріалу, верифікації даних, підготовці матеріалів до друку).

16. **Наконечний Й. А.** Кореляційні зв'язки між імунологічними та біохімічними показниками у хворих на лівобічне варикоцеле. *«Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку»*: збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції, Київ, 18-19 жовтня 2019 р. Київ, 2019. С. 112-114.

17. **Наконечний Й. А.** Асоціативні взаємозв'язки цитокінів, популяцій лімфоцитів та субпопуляцій т-лімфоцитів у чоловіків з лівобічним варикоцеле щодо параметрів соноеластограми органів калитки. *Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 30-31 травня 2019 р. Харків, 2019. С. 161.

18. Związek wybranych markerów apoptozy plemników oraz parametrów stresu oksydacyjnego z jakością nasienia u mężczyzn narażonych na czynnik temperaturowy jąder / M. Budzińska, M. Frączek, M. Kamieniczna, Ł. Wojnar, L. Grześkowiak, K. Gill, M. Piasecka, M. Kupś, A. Havrylyuk, **J. Nakonechnyy**, A. Nakonechnyy, V. Chopyak, M. Kurpisz. *Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 20. Dzień Andrologiczny oraz VI Konferencja Naukowo Szkoleniową Innowacyjne Technologie w Medycynie – Dni Trzech Kultur*, Lublin, Polska, 26-27 października 2018 r. *Advances in Andrology Online*. 2018. Vol. 5, № 2. P. 7-8. (Особистий внесок – брав участь в аналізі літературних джерел, формулюванні висновків, публікації матеріалів).

19. Przeciwciała przeciwplemnikowe a hipertermia jąder / M. Kamieniczna, M. Frączek, M. Budzińska, Ł. Wojnar, L. Grześkowiak, K. Nowicka-Bauer, K. Gill, M. Piasecka, M. Kupś, A. Havrylyuk, **J. Nakonechnyy**, A. Nakonechnyy, V. Chopyak, M. Kurpisz *Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 20. Dzień Andrologiczny oraz VI Konferencja Naukowo Szkoleniową Innowacyjne Technologie w Medycynie – Dni Trzech Kultur*, Lublin, Polska, 26-27 października 2018 r. *Advances in*

Andrology Online. 2018. Vol. 5, № 2. P. 12. (Особистий внесок – брав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, статаналізі, підготовці матеріалів до друку).

20. **Nakonechnyi Y.A.** Correlation relationship between enzym's activities and sonoelastogram parammetrs in patients with left-side varicocele grade II-III. *II Polsko-Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej*, Lublin, Polska, 12-13 października 2018 r. *Standardy Medycyny – Problemy Chirurgii Dziecięcej*. 2018. T. 8, № 1. P. 74.

21. Analysis of selected parameters of oxidative stress and sperm apoptosis in semen of men exposed to both external or internal genital heat stress / M. Fraczek, M. Budzinska, M. Kamieniczna, M. Piasecka, A. Havrylyuk, K. Gill, L. Wojnar, L. Grzeskowiak, M. Kups, **Y. Nakonechnyi**, A. Nakonechnyi, V. Chopyak, M. Kurpysz. *Abstracts of the 10th Congress of the European Academy of Andrology*, Budapest, Hungary, 11-13 October 2018. Budapest, 2018. *Andrology*. 2018. Vol. 6 (Suppl.). P. 100-101. (Scopus). (Особистий внесок – брав участь в аналізі літератури, верифікації даних діагностики та лікування, статаналізі, підготовці матеріалів до друку).

22. Antisperm antibodies are not frequently induced in semen of men with testicular hyperthermia / M. Kamieniczna, M. Fraczek, M. Budzinska, L. Wojnar, **Y. Nakonechnyy**, L. Grzeskowiak, K. Gill, A. Havrylyuk, K. Nowicka-Bauer, M. Piasecka, A. Nakonechnyy, V. Chopyak, M. Kurpysz. *Abstracts of the 15th Conference of the European Society for Reproductive Immunology (ESRI)*, Aalborg, Denmark, 28-31 August 2018. *Journal of Reproductive Immunology*. 2018. Vol. 128. P. 64. (Scopus). doi: 10.1016/j.jri.2018.05.011. (Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, ітерпретації даних діагностики та лікування, підготовці матеріалів до друку).

23. **Nakonechnyi Y. A.**, Vorobets D. Z. Prognostic value of the testicle elastography in patients with primary varicocele. *A Book of Abstracts: the 48th Scientific Congress of the Polish Urological Association*, Katowice, Poland, 11-14 June 2018. Katowice, Poland, 2019. P. 13. (Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).

24. **Наконечний Й. А.**, Воробець Д. З. Діагностичне значення еластографії яєчок при первинному варикоцеле. *Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24-25 травня 2018 р. Харків, 2018. С. 163-164. (Особистий внесок – провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував презентацію і друк матеріалу).*
25. Pro-oxidant/antioxidant system in spermatozoa of infertile men U. P. Iefremova, M. Z. Vorobets, **I. A. Nakonechnyi**, R.V. Fafula, O. K. Onufrovych, O.V. Melnyk / *XVII International Congress of Medical Sciences: Abstract Book, Sofia, Bulgaria, 10-13 May 2018. Sofia, 2018. P. 78. (Особистий внесок – аналізував літературні джерела, інтерпретував отримані результати, формулював висновки).*
26. **Наконечний Й. А.**, Воробець Д. З. Можливості соноеластографії яєчка при варикоцеле. *Урологія, андрологія, нефрологія: матеріали ювілейної науково-практичної конференції, Харків, 5-6 жовтня 2017 р. Харків, 2017. С. 105-106. (Особистий внесок – провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, робив статистичний аналіз та оцінку результатів, підготував презентацію та матеріал до друку).*
27. Glutathione-dependent enzymes activity and glutathione content in sperm cells in patients with pathospermia / Z. D. Vorobets, O. K. Onufrovych, **Y. A. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets. *The 8th Lviv-Lublin conference of experimental and clinical biochemistry: programme and book of abstracts, Lublin, Poland, 18-20 September 2017. Lublin, 2017. P. 32. (Особистий внесок – брав участь в аналізі літературних джерел і отриманих даних, формулюванні висновків, підготовці матеріалу до друку).*
28. Функціонування глутатіонової антиоксидантної системи сперматозоїдів за умов патоспермії / О. К. Онуфрович, Р. В. Фафула, **Й. А. Наконечний**, У. П. Єфремова. *IV Всеукраїнська наукова конференція студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю, Харків, 16 травня 2017 р. Харків, 2017. С. 97-98. (Особистий внесок – проаналізував літературні джерела, результати досліджень та верифікував отримані дані).*

29. Na,K-ATPase activity in sperm cells of infertile men / O. I. Meskalo, R. V. Fafula, U. P. Iefremova, **Іо. А. Наконечний**, D. Z. Vorobets. *XVI International Congress of Medical Sciences: Abstract Book*, Sofia, 11-14 May 2017. Sofia, Bulgaria, 2017. P. 110.

(Особистий внесок – брав участь в аналізі літературних джерел, розробці дизайну дослідження, інтерпретації результатів, формулюванні висновків).

30. Lipid peroxidation in ejaculated spermatozoa of infertile men with different forms of patospermia / U. P. Iefremova, O. K. Onufrovych, R. V. Fafula, **Іо. А. Наконечний**, D. Z. Vorobets. *XVI International Congress of Medical Sciences: Abstract Book*, Sofia, 11-14 May 2017. Sofia, Bulgaria, 2017. P. 120. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, зборі клінічного і лабораторного матеріалу, верифікації даних).*

31. Evaluation of local and systemic immunity in patients with varicocele at stages of surgical treatment / A. Havrylyuk, V. Chopyak, **І. Наконечний**, A. Nakonechnyi, I. Kril, M. Lomikovska, M. Kurpysz. *XV Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych*, Gdańsk, Polska, 18-20 września 2014 r. *Standardy Medycyny – Problemy Chirurgii Dziecięcey*. 2014. T. 4, № 1. P. 56. *(Особистий внесок – брав участь в аналізі літературних джерел, розробці дизайну дослідження, верифікації даних, статаналізі та підготовці статті до публікації).*

• **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

32. **Наконечний Й. А.** Кореляційні зв'язки активності ензимів про-/антиоксидантної системи сперматозоїдів щодо соноеластографічних параметрів у пацієнтів з клінічним лівобічним варикоцеле. *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія*. 2019. № 1/1. С. 60-64.

33. **Наконечний Й. А.**, Габріель М. В., Воробець Д. З. Еластографія органів калитки при первинному варикоцеле. *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія*. 2017. № 2 (1). С. 167-174. *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та оцінку результатів, підготував статтю до друку).*

34. Вплив хірургічного лікування на показники місцевого та системного імунітету у хворих на варикоцеле / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, **Й. А. Наконечний**, А. Й. Наконечний, І. Й. Кріль, М. П. Ломіковська, М. Курпіш. *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія*. 2014. № 3/1. С. 107-110. *(Особистий внесок – брав участь в аналізі літератури, розробці дизайну та організації дослідження, публікації статті)*.
36. Вплив варикоцеле на чоловічу репродуктивну функцію / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, І. Й. Кріль, М. П. Ломіковська, А. Й. Наконечний, **Й. А. Наконечний**, М. Курпіш. *Медичні аспекти здоров'я чоловіка*. 2013. Т. 10, № 4. С. 35-42. *(Особистий внесок – виконав аналіз літератури, статистичну обробку і описання результатів)*.
36. **Наконечний Й. А.**, Воробець Д. З., Наконечний А. Й. Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 2 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 117. 5 с. Реєстр нововведень № 272/6/19. *(Особистий внесок – проаналізував літературу, зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку)*.
37. **Наконечний Й. А.** Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 3 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 118. 5 с. Реєстр нововведень № 271/6/19.

ANNOTATION

Nakonechnyi Y.A. Fertility potential prognostic factors in men with primary left-sided varicocele and it's dynamic in context of surgical treatment. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a doctor of Philosophy degree in specialty 222 – Medicine. Danylo Halytsky National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation presents the clinical and statistical analysis of the diagnostic results and surgical treatment of 214 patients with left-sided varicocele grade II-III, aged from 19 to 33 years with concomitant sub- or infertility for a 1 year. Patients were examined and treated at urological department with the lithotripsy cabinet Lviv Regional Hospital from 2012 to 2019: before treatment – Stage I and no sooner than 3 months after laparoscopic varicocelectomy – Stage II. All 214 patients with left-sided varicocele grade II-III underwent semen analysis and a full range of sonoelastographic studies before surgery.

Three subgroups were identified by simple random selection. Subgroup 1B included 67 men, where additionally biochemical studies of serum from the left internal spermatic (sv) and cubital veins, as well as spermatozoons (s) were done. Among the latter were made: the second subgroup (1Im), in which, in addition to the above examinations, immunological examination in blood and seminal plasma (sp) were done in 36 patients; and the third subgroup (1F), where sperm DNA fragmentation and a number of additional oxidative stress parameters in the seminal plasma were determined in 27 patients.

At II stage, 193 men underwent semen analysis and a full range of sonoelastographic examination. In subgroup 2B, which included 62 patients, a complex of biochemical studies of the blood serum from cubital vein and spermatozoons (s) were performed. In subgroup 2Im immunological tests in blood and seminal plasma (sp) were done in 25 men. In subgroup 2F biochemical parameters were determined in the seminal plasma as well as sperm DNA fragmentation in 15 patients.

The control group N consisted from 25 practically healthy men aged from 19 to 33 years without any diseases that causes infertility; 47% of them, had already offspring. For the last ones, spermogram, sonoelastographic and biochemical studies of the blood, as well as spermatozoons were performed. In control group were made: subgroup NIm, that consisted from 23 men, in which, additionally immunological studies in blood and seminal plasma were done; and subgroup NF, made of 12 volunteers, in which, biochemical indices in the seminal plasma and sperm DNA fragmentation were studied.

Patients examination started with the analyze of complaints, medical histories as well as palpation of the scrotum organs and spermatic cord. Ultrasonographic examination with Doppler effect and qualitative compression elastography of the scrotum organs were performed as a comprehensive sonological examination. The testes volume (VT, ml), resistance index in the intratesticular arteries (RI), and diameter of the varicose-dilated veins of the left spermatic cord (pampiniform plexus) in a horizontal position on the back with the up main end at 15^0 (VD, mm) at rest and during the Valsalva maneuver in the upright position (VDvm, mm), as well as duration (DVR, s) and velocity (VRFvm, cm/s) of venous blood reflux (retrograde blood flow) were measured during the Doppler ultrasound examination. Simultaneously, elastography of the left (Es) and contralateral testis (Ed) was performed.

The semen analysis was done according to the WHO 2010 Sperm Morphological Evaluation Standards. In the study were analyzed: volume (Vs, ml), absolute sperm count (Qs, millions), percentages (%) of alive (Ls), with progressive motile (Ms), and normal morphology (NMs), as well as proportion of sperm DNA fragmentation (TUNEL).

During the biochemical studies, pro-/antioxidants activities in spermatozoons, as well as in the cubital and left internal spermatic veins were determined. In particular, the activities of glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR) and glutathione S-transferase (GT), as well as the concentrations of reduced glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) were determined. In addition, the activity of arginase (Arg), constitutive (cNOS) and inducible (iNOS) isoforms of nitric oxide synthase (NO

synthase), as well as the activity of ion-transport systems of sodium, potassium (Na^+, K^+ -ATPase) and calcium, magnesium ($\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase) adenosine triphosphatase were determined in spermatozoons. The total antioxidant capacity (TAC), activities of catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and α -glucosidase (α -Glu), as well as concentrations of malondialdehyde (spMDA), fructose (Fr) and citric acid (CA), were determined in the seminal plasma.

In the peripheral blood and seminal plasma, concentration of cytokines: IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , TGF- β 1, IFN- γ were measured. In the peripheral blood, we also analyzed absolute (g/l) and relative (%) indices of the lymphocytes populations: T-lymphocytes CD3 $^+$, B-lymphocytes CD19 $^+$, natural killers – NK/K-cells CD16 $^+$ /CD56 $^+$; T-lymphocytes subpopulations: helper T-lymphocytes CD4 $^+$, cytotoxic T-lymphocytes CD8 $^+$, regulatory T-lymphocytes CD4 $^+$ /CD25 $^+$ and non-activated helper T-lymphocytes CD4 $^+$ /CD25 $^-$; as well as T-lymphocytes expressing the late activation marker CD3 $^+$ HLA-DR $^+$, and a population of cells without T-lymphocytes, expressing a late activation marker, probably B-lymphocytes CD3 $^-$ HLA-DR $^+$.

So wide range of laboratory-instrument examination were done due a necessity of knowledge development about the controversial questions of fertility potential violation pathogenesis in men with primary left-sided varicocele.

According to the dissertation results, new data about pathogenetic mechanisms of fertility potential disruptions in men with left-sided varicocele were obtained. In particular, spermatic cord and the testicle hemodynamics deteriorations are accompanied by a complex disturbance of the enzymes activity in the bloods serum from left testicular vein, spermatozoons and seminal plasma with parallel interrelated changes in the levels of immunocompetent cells and cytokines in the peripheral blood serum and seminal plasma.

Were advanced scientific knowledge about the effectiveness of a safe, non-invasive, diagnostic method – qualitative sonoelastography to predict the likelihood of the testicular tissue damages in varicocele. For the first time in men with varicocele the structural state of the affected, left testicle tissue, by the type of elastographic images, at

the stages of laparoscopic varicocelectomy were evaluated, with a statement of the positive dynamics after surgical treatment.

Left testicle lower elasticity to 4 points (3; 4), $p_{I,N} < 0,001$, $p_{II,N} < 0,022$, was observed in varicocele patients, with the restore to 2 points (2; 3), $p_{I,II} < 0,001$ after surgery. Testicular elastography has been proven to be an obtainable, non-invasive diagnostic method for dynamic monitoring of the testicular parenchyma condition in patients with varicocele, that objectifies the indications for varicocelectomy and evaluates its effectiveness.

Scientific data on mechanisms of immune-dependent infertility formation in patients with left-sided varicocele were clarified due to typical shifts of the cytokines levels in peripheral blood serum and seminal plasma in context the indication for surgery. On the immune response state, with the risk of autoimmune syndrome onset in patients were indicated by statistically significant ($p_{I,N} < 0,001$) cytokine profile shift towards activation: in peripheral blood serum and seminal plasma, were significantly higher levels of IL-6 – 4,72 pg/ml (2,33; 7,2) and 95,6 pg/ml (74,8; 126,1) respectively; IL-18 – 296,6 pg/ml (245,62; 355,85) and 21,33 pg/ml (14,17; 27,05); in the peripheral blood serum significantly higher to norm was IFN- γ – 18,81 pg/ml (14,35; 23,82) and in the seminal plasma spTNF- α – 21,1 pg/ml (16,17; 23,28); in ejaculate markedly low spTGF- β 1 – 95,25 pg/ml (78,18; 105,58).

Fertile potential prognostic markers in patients with left-sided varicocele grade II-III for the first time were substantiated according to sonoelastograms of the spermatic cord and testicle, spermogram, pro-/antioxidant L-arginine/NO, ion-transport and immunological systems in various biological substances, which are the early diagnostic criteria for the testes affection and probable fertility potential violation.

In patients with left-sided varicocele significant prognostic markers of testicular lesions according to sonoelastography results were: intratesticular arteries RI more than 0,66, VD bigger than 2,4 mm, VDvm higher than 3 mm, VRFvm higher than 2 cm/s, DVR longer than 1,1 s and left testicle elastogram more than 2 points as well as a Qs level – 41,3 million or less among the sperm parameters.

The strong fertile potential prognostic factors in men with varicocele were: in the internal spermatic vein serum activities of: svGP 148,55 nmol GSH/min×g Hb and less, svGR 32,7 μmol NADPH/min×g Hb and less, svGT 137 nmol GSH/min×g Hb and less; in spermatozoas – sMDA concentration exceeding 181 nmol/mg protein, sGP activity 4,7 μmol GSH/min × mg protein and less, Arg 46 nmol urea/ min×mg protein and less, iNOS 1,2 pmol citrulline/min×mg protein and cNOS 4,4 pmol citrulline/min×mg protein and less, Na⁺,K⁺-ATPase 37 nmol Ri/min×mg protein and less, and also in the seminal plasma – TAC 1760 μM and less.

Prognostic criteria for the formation of immune-dependent infertility in patients with left-sided varicocele were: IFN-γ blood serum level higher than 12,4 pg/ml, and in seminal plasma – spIL-6 more than 49,5 pg/ml.

Correlation relationships between a wide range of fertility pathogenetic factors in men with varicocele have been studied, namely the results of sonoelastography, biochemical, immunological and sperm indices. In men with left-sided varicocele grade II-III particularly significant ($p < 0,05$) correlation relationships were inherent for the enzymes activity in different tissues, and especially in spermatozoons. The most pronounced were strong correlations among spermatozoons enzymes. The direct correlation between sGSH concentration and Arg activity – 0,96 and the inverse between sMDA concentration and spermatozoons plasma membrane Na⁺,K⁺-ATPase activity – $r = -0,93$, as well as the activity of cNOS with the next enzymes: the direct with sGSH concentration, Arg and Na⁺,K⁺-ATPase activities – 0,94, and the reversed the same density with the concentration of sMDA – $r = -0,94$. Among the sonologic parameters, the strongest positive correlation were observed between VD and VDvm – 0,89 and significantly weaker between left testicle elastogram and DVR – 0,61.

Particularly significant ($p < 0,05$) correlation relationships in varicocele patients were typical for DVR with the enzymes activity. Among them – the inverse correlations with the spermatozoons activities cNOS – $r = -0,96$, Arg – $r = -0,94$, Na⁺,K⁺-ATPase – $r = -0,95$ and Ca²⁺,Mg²⁺-ATPase – $r = -0,91$, sGR – $r = -0,92$ and sGP – $r = -0,91$. In addition, DVR, negatively correlated with sGSH – $r = -0,95$ as well as svGSH – $r = -0,92$, while positive correlation was observed with the concentration of MDA – respectively in the

above biological substrates 0,93 and 0,9. DVR had also a negative correlation bond with Qs – $r=-0,88$.

In patients with varicocele, biochemical parameters were most actively correlated with Qs. In the left internal testicular vein serum were found reliable ($p<0,05$), strong, negative, correlation with svMDA concentration $r=-0,83$, positive with svGT activity – 0,83 and svGSH concentration – 0,82. Somewhat higher correlation coefficient values were recorded by the sperm enzymes activity and mainly with a positive direction, namely: sGSH – 0,87, cNOS – 0,86, Na^+, K^+ -ATPase – 0,85, sGR – 0,84, sGP – 0,83, as well as Arg and $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – 0,82. In addition, almost identical, but negative correlation bonds were obtained with – $r=-0,84$ for iNOS activity and sMDA concentration.

The numerous cross-correlation relationships between sperm parameters, pro-/antioxidants, L-arginine/NO, ion-transport and immunological systems evidenced the polyetiological theory of infertility formation in varicocele patients. Prooxidant mechanisms activation and hyperproduction of proinflammatory cytokines in varicocele patients create preconditions for auto-aggression, making threats for the men's fertile potential despite varicocelectomy. This is especially true in a men with deficiency in TAC and activation of the immune system with increased production of proinflammatory cytokines in peripheral blood $\text{IFN-}\gamma > 12,4 \text{ pg/ml}$ and in seminal plasma – $\text{spIFN-}\gamma > 64,1 \text{ pg/ml}$ and $\text{spIL-6} > 49,5 \text{ pg/ml}$, after varicocelectomy.

Key words: varicocele, laparoscopic varicocelectomy, testicular elastography, oxidative stress, immune-dependent infertility, fertile potential prognostic markers.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1 ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ НЕПЛІДДЯ У ЧОЛОВІКІВ З ВАРИКОЦЕЛЕ (Огляд літератури)	33
1.1 Соноеластографія у хворих на варикоцеле	33
1.2 Патофізіологічні механізми тестикулярної дисфункції при варикоцеле	35
1.3 Біохімічні аспекти патофізіології варикоцеле	38
1.4 Імунологічні чинники непліддя при лівобічному варикоцеле	44
РОЗДІЛ 2 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1 Загальна характеристика хворих	53
2.2 Методи дослідження і лікування	56
2.2.1 Ультразвукове дослідження з доплерографією та еластографією	56
2.2.2 Аналіз еякуляту	58
2.2.3 Біохімічні дослідження	59
2.2.4 Імунологічні дослідження	62
2.2.5 Статистичний аналіз	62
РОЗДІЛ 3 ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ ТА ФУНКЦІЇ ЯЄЧОК У КОНТЕКСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЛІВОБІЧНОГО ВАРИКОЦЕЛЕ II-III СТУПЕНІВ	65
3.1 Аналіз визначальних соноеластографічних параметрів	65
3.2 Інтерпретація провідних показників спермограми	73
Висновки до розділу 3	78
РОЗДІЛ 4 ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЗАХИСНИХ СИСТЕМ У БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИНАХ У КОНТЕКСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЛІВОБІЧНОГО ВАРИКОЦЕЛЕ II-III СТУПЕНІВ	79

4.1 Характеристика параметрів про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO та іон-транспортувальної систем	79
4.2 Дослідження рівні цитокінів, популяцій та субпопуляцій лімфоцитів	93
Висновки до розділу 4	105
РОЗДІЛ 5 КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ ФЕРТИЛЬНОГО ПОТЕНЦІАЛУ У ЧОЛОВІКІВ З ЛІВОБІЧНИМ ВАРИКОЦЕЛЕ II-III СТУПЕНІВ	107
5.1 Кореляції поміж показників діагностичних методик	107
5.2 Перехресні кореляції між діагностичними критеріями	114
Висновки до розділу 5	130
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	132
ВИСНОВКИ	164
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	168
Додаток А	196
Додаток Б	198
Додаток В	206
Додаток Г	208

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AФК	– активні форми кисню
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
α -Glu	– альфа-глюкозидаза, alpha glucosidase
Arg	– аргіназа, arginase
AUC	– площа під кривою ROC-аналізу, area under curve
CA	– лимонна кислота, citric acid
CAT	– каталаза, catalase
$\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase	– іон-транспортувальна система кальцій, магнієвої аденозинтрифосфатази, $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФаза плазматичної мембрани сперматозоїдів
CD	– кластер диференціації, cluster of differentiation
CD3 ⁺	– Т-лімфоцити
CD4 ⁺	– Т-лімфоцити хелпери
CD8 ⁺	– Т-лімфоцити цитотоксичні
CD19 ⁺	– В-лімфоцити
CD16 ⁺ /CD56 ⁺	– NK/К-клітини, натуральні кілери/кілери
CD4 ⁺ /CD25 ⁺	– Т-лімфоцити регуляторні
CD4 ⁺ /CD25 ⁻	– Т-лімфоцити хелпери не активовані
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	– Т-лімфоцити, які експресують пізній активаційний маркер
CD3 ⁻ HLA-DR ⁺	– популяція клітин без Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер, імовірно В-лімфоцити
cNOS	– конститутивна синтаза оксиду азоту, Ca^{2+} -залежна NO-синтаза, Ca^{2+} -dependent constitutive nitric oxide synthase
iNOS	– індукцйбельна синтаза оксиду азоту, Ca^{2+} -незалежна NO-синтаза, Ca^{2+} -independent inducible nitric oxide synthase
DVR	– тривалість венозного рефлюксу (ретроградного кровоплину) у варикозно-розширених венах лівого сім'яного канатика під час проби Valsalva у вертикальному положенні
Ed, Es	– еластографія правого, лівого яєчка
Fr	– фруктоза, fructose
GP	– глутатіонпероксидаза, glutathione peroxidase
GR	– глутатіонредуктаза, glutathione reductase
GSH	– глутатіон відновлений
GT	– глутатіон S-трансфераза, glutathione S-transferase
IL	– інтерлейкін
IFN- γ	– інтерферон- γ , interferon- γ
LQ	– нижній кuartиль, 25-й процентиль
+LR	– відношення правдоподібності позитивного результату тесту
-LR	– відношення правдоподібності негативного результату тесту
Ls	– відсоток живих сперматозоїдів

MDA	–	малоновий діальдегід, malondialdehyde
Me	–	медіана
Ms	–	відсоток прогресивно рухливих сперматозоїдів (a+b)
NADPH	–	нікотинаміддинуклеотид фосфат окиснений
Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase	–	іон-транспортувальна система натрій, калієвої аденозинтрифосфатази, Na ⁺ ,K ⁺ -АТФаза плазматичної мембрани сперматозоїдів
NMs	–	відсоток сперматозоїдів з нормальною морфологією
NO	–	монооксид азоту, nitric oxide
OC	–	точка або поріг відсікання, optimal cut-off value
Qs	–	абсолютна кількість сперматозоїдів в еякуляті
+PV	–	прогностична цінність позитивного результату тесту, predictive value positive
-PV	–	прогностична цінність негативного результату тесту, predictive value negative
r	–	коефіцієнт кореляції Спірмена
RI	–	індекс резистентності
s	–	дослідження в сперматозоїдах
Se	–	чутливість, sensitivity
SOD	–	супероксиддисмутаза, superoxide dismutase
sp	–	дослідження в сім'яній рідині
Sp	–	специфічність, specificity
sv	–	дослідження в сироватці крові з внутрішньої сім'яної вени
TAC	–	загальна антиокиснювальна здатність, total antioxidant capacity
TGF-β1	–	трансформуючий фактор росту β1, transforming growth factor β1
TNF-α	–	фактор некрозу пухлини α, tumor necrosis factor α
U criterion	–	U критерій Mann-Whitney U test
UQ	–	верхній кuartиль, 75-й процентиль
VD	–	діаметр варикозно-розширених вен лівого сім'яного канатика (гроноподібного сплетення) у стані спокою у горизонтальному положенні на спині з піднятим головним кінцем на 15°
VDvm	–	діаметр варикозно-розширених вен лівого сім'яного канатика (гроноподібного сплетення) під час виконання проби Valsalva у вертикальному положенні
VRFvm	–	швидкість венозного рефлюксу (ретроградного кровоплину) у варикозно-розширених венах лівого сім'яного канатика під час проби Valsalva у вертикальному положенні, velocity retrograde flow during the Valsalva maneuver
Vs	–	об'єм еякуляту
VT	–	об'єм яєчка
Z criterion	–	Z критерій Wilcoxon test (paired samples)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Безпліддя у чоловіків слід визначити як синдром, який є результатом багатьох природжених та набутих захворювань. Серед останніх важливе значення відіграє варикоцеле [210]. У загальній популяції варикоцеле зустрічається у 10-15% чоловіків, з яких до 40% мають первинне та до 80% – вторинне безпліддя [108, 256, 298]. Поряд з цим, патоспермія при варикоцеле не завжди супроводжується непліддям [271]. Незважаючи на велику кількість якісних багатоцентрових контрольованих рандомізованих досліджень [83, 109, 194], проблема безпліддя при варикоцеле і сьогодні залишається суперечливою та неоднозначною. Усі відомі хірургічні методи корекції варикоцеле спрямовані на покращення фертильного потенціалу [69, 157, 174, 194]. Однак, впродовж останніх десятиріч доцільність виконання варикоцелектомії є предметом постійних дискусій [69, 96, 106, 270].

Серед клінічних симптомів варикоцеле виділяють підвищену температуру яєчок, гіпоксію, порушення внутрішньотестикулярного кровоплину через застій і гіпертензію у дилатованих венах сім'яного канатика [215, 256]. Венозний застій супроводжується вираженим оксидативним стресом, тобто різким підвищенням концентрації активних форм кисню (АФК), які руйнують структурні складові сперматозоїдів білкової, глікопротеїнової та нуклеотидної природи [192, 258]. У нормі продукція АФК контролюється балансом між про- та антиоксидантними речовинами, які мають як не-, так і ензимну природу. Саме дисбаланс між про- і антиоксидантами у сім'яній рідині хворих на варикоцеле відіграє провідну роль у розвитку непліддя навіть при нормоспермії [139, 243]. Руйнуючи сперматозоїди, оксидативний стрес призводить до контакту вивільнених спермальних антигенів з імунокомпетентними клітинами [215, 256, 270]. Це відбувається також внаслідок застою крові у варикозно-розширених венах сім'яного канатика, бо у такому випадку експозиція антигенів чоловічої статеві системи до імунокомпетентних клітин є довшою [258]. Крім цього, оксидативний стрес «співпрацює» з рядом прозапальних цитокінів. Таким чином, варикоцеле створює анатомічні

передумови, які при зсуві цитокінового профілю в сторону активації спричиняють автоагресію [215, 256, 270].

Одним із вирішальних патогенетичних чинників формування імунозалежного непліддя у хворих на варикоцеле вважають порушення цитокінової регуляції репродуктивної та імунної систем, яке встановлюється за дисбалансом синтезованих Т-лімфоцитами і макрофагами про-/антизапальних цитокінів на локальному та центральному рівнях [11, 56, 79, 118, 215, 256, 270].

У пацієнтів з клінічним варикоцеле і навіть після його хірургічної корекції спостерігається значна варіабельність результатів ультразвукового обстеження [88, 138, 216], біохімічних [47, 51, 59, 60, 85], імунологічних [77, 131, 256] та показників спермограми [55, 87, 91]. Тому, перспективним напрямом залишається більш детальне вивчення уже відомих та пошук ще незнаних факторів ризику розвитку безпліддя у пацієнтів з варикоцеле, за якими можна прогнозувати перебіг захворювання та ефект хірургічного лікування в кожному індивідуальному випадку. Саме розпрацювання діагностичних критеріїв та їх взаємозв'язків при варикоцеле дозволить глибше зрозуміти патогенетичні механізми його найбільш грізного ускладнення – безпліддя та схилити шалішки терезів на науково-обґрунтовані покази до варикоцелектомії.

Зв'язок роботи з науковими темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Рентген-ендоурологічні та інші малоінвазивні методи лікування хворих із патологією сечостатевої системи», державний реєстраційний номер 0113U004542; міжнародного наукового співробітництва відділу біології репродукції та стовбурових клітин Інституту генетики людини Польської Академії Наук, м. Познань, кафедр урології ФПДО і клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дисертаційна робота пройшла біоетичні експертизи (протоколи № 3 від 14.12.2016 року та № 9 від 18.11.2019 року).

Мета і завдання дослідження.

Мета роботи – визначення значущості інструментальних (соноеластографічних) і лабораторних (біохімічних та імунологічних) патогенетичних маркерів формування непліддя у чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ст., аналіз їхніх взаємозв'язків та динаміки після лапароскопічної варикоцелектомії в контексті відновлення фертильності.

Для досягнення цієї мети поставлені такі завдання:

- Проаналізувати динаміку параметрів життєздатності та функції яєчок до і після хірургічної корекції лівобічного варикоцеле II-III ст.
- Оцінити показники захисних систем у різних біологічних тканинах хворих на варикоцеле при лапароскопічному лікуванні.
- Визначити неінвазивні прогностичні критерії імовірності ураження лівого яєчка у чоловіків з варикоцеле на підставі соноеластографії.
- Виокремити прогностичні фактори імовірності порушення фертильності за активністю ензимів про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO та іон-транспортувальної систем при варикоцеле.
- Вивчити значущість прогностичних предикторів формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле.
- Дослідити кореляційні взаємозв'язки патогенетичних маркерів фертильного потенціалу у чоловіків з варикоцеле.
- Удосконалити діагностичні (лабораторно-інструментальні) покази до варикоцелектомії.

Об'єкт дослідження – лівобічне варикоцеле II-III ст. у чоловіків у контексті лапароскопічного лікування.

Предмет дослідження – клінічна симптоматика, соноеластографічні параметри, показники еякуляту, біохімічні у біологічних тканинах, місцевого та системного імунітету при лапароскопічному лікуванні лівобічного варикоцеле II-III ст.

Методи дослідження.

Клініко-анамнестичні, загальноклінічні, лабораторні (спектрофотометрія, імуноферментний аналіз, проточна цитометрія) – спермограма з методом TUNNEL, біохімічні, імунологічні та інструментальні – соноеластографія з ефектом Допплера органів калитки і сім'яного канатика до та через 3 місяці після лапароскопічної варикоцелектомії, статистичний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів.

Отримані нові дані про патогенетичні механізми порушень фертильного потенціалу у чоловіків з лівобічним варикоцеле. Зокрема, що погіршення гемодинаміки у сім'яному канатику і яєчку супроводжується комплексним порушенням активності низки ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени, сперматозоїдів і сім'яної плазми з паралельними взаємообумовленими змінами рівнів про- та антизапальних цитокінів у сироватці периферійної крові і сім'яній рідині.

Розширені наукові знання про високу ефективність безпечного неінвазивного діагностичного методу – соноеластографії для прогнозування імовірності ураження тканини яєчка при варикоцеле.

Вперше у чоловіків з варикоцеле за типом еластографічних зображень оцінено структурний стан тканини ураженого лівого яєчка з констатацією позитивної динаміки після лапароскопічної варикоцелектомії.

Уточнені наукові дані про механізми формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле за характерними зсувами рівня низки цитокінів сироватки периферійної крові і сім'яної рідини у ракурсі показів до хірургічного лікування.

Вперше обґрунтовано прогностичні маркери фертильного потенціалу у хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. за показниками соноеластограми сім'яного канатика і яєчка, спермограми, про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO, іон-транспортальної та імунної систем у різних біологічних тканинах пацієнтів.

Дістало подальший розвиток вивчення широкого спектру кореляційних взаємозв'язків між патогенетичними факторами репродуктивної системи

чоловіків з лівобічним варикоцеле, а саме серед показників соноеластографії, еякуляту, біохімічних та імунологічних досліджень.

Вперше на підставі поглибленого наукового аналізу визначено, що у чоловіків з лівобічним варикоцеле, в яких, незважаючи на варикоцелектомію, утримується підвищений рівень прозапальних цитокінів і прооксидантних ензимів є реальною загроза втрати фертильного потенціалу.

Практичне значення отриманих результатів.

Доведено, що якісна еластографія яєчок є доступним неінвазивним діагностичним методом динамічного спостереження за станом паренхіми яєчок у хворих на варикоцеле, яка об'єктивізує покази до варикоцелектомії та оцінює її ефективність.

Встановлено критичні пороги відсікання для соноеластографічних, біохімічних, імунологічних показників та параметрів спермограми у чоловіків з варикоцеле, які є ранніми діагностичними критеріями ураження яєчок та імовірного розвитку непліддя.

Визначено, що множинні перехресні кореляційні взаємозв'язки між показниками соноеластограми, спермограми, про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO, іон-транспортувальної та імунної систем свідчать про поліетіологічність порушень фертильного потенціалу у хворих на варикоцеле.

Розпрацьовано діагностично-лікувальні алгоритми при варикоцеле з урахуванням порогових значень прогностичних маркерів зниження репродуктивної здатності чоловіків.

Особистий внесок здобувача.

Ідея роботи, визначення завдань та структура дисертації, обговорення отриманих результатів, розроблені спільно з науковим керівником. Дисертант самостійно сформулював наукову концепцію, проаналізував літературу з проблематики варикоцеле та його впливу на фертильність у чоловіків, провів патентно-інформаційний пошук, збір анамнезу, проспективне обстеження, лікування і динамічне спостереження за хворими, приймав участь у виконанні ультразвукових (доплеро- і еластографічних) обстежень, біохімічних та

імунологічних дослідженнях. Дисертант особисто провів статистичний аналіз, інтерпретацію і написав усі розділи дисертації, сформулював висновки, запропонував практичні рекомендації, готував до друку матеріали роботи. Здобувач не використовував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації.

Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр урології ФПДО і клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 26 лютого 2020 року).

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних форумах різного рівня: Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 21. Dzień Andrologiczny (Łódź, 25-27 października 2019 r.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (Київ, 18-19 жовтня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 30-31 травня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 24-25 травня 2018 р.), XI Українсько-Польському симпозіумі «Актуальні питання урології» (Кам'янець-Подільський, 16-18 травня 2019 р.), Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 20. Dzień Andrologiczny oraz VI Konferencja Naukowo Szkoleniową Innowacyjne Technologie w Medycynie – Dni Trzech Kultur (Lublin, 26-27 października 2018 r.), II Polsko-Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej (Lublin, 12-13 października 2018 r.), the 10th Congress of the European Academy of Andrology (Budapest, 11-13 October 2018), the 15th Conference of the European Society for Reproductive Immunology (ESRI) (Aalborg, 28-31 August 2018), the 48th Scientific Congress of the Polish Urological Association (Katowice, 11-14 June 2018 r.), XVII International Congress of Medical Sciences (Sofia, 10-13 May 2018), XVI International Congress of Medical Sciences (Sofia, 11-14 May 2017), IV Всеукраїнській науковій конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю (Харків, 16 травня 2017 р.), X ювілейному Українсько-Польському симпозіумі «Урологія XXI століття» (Львів, 1-3 червня 2017 р.), the 8th Lviv-Lublin Conference

of Experimental and Clinical Biochemistry (Lublin, 18-20 September 2017), ювілейній науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія» (Харків, 5-6 жовтня 2017 р.), Українсько-Польській науково-практичній конференції «Дні дитячої хірургії» (Львів, 19-22 жовтня 2017 р.), міжнародному симпозиумі «Урологія майбутнього» (Кам'янець-Подільський, 10-12 вересня 2015 р.), XV Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych (Gdańsk, 18-20 września 2014 r.).

Впровадження результатів дослідження у практику.

Результати дослідження впроваджені в урологічних відділах клінік Вінниці, Києва, Львова, Полтави, Харкова і Чернівців, а також використовуються у педагогічному процесі на кафедрах медичних закладів вищої освіти Вінниці, Києва, Львова, Полтави, Харкова і Чернівців. Наукові здобутки дисертаційної роботи включені у реєстр нововведень МОЗ України.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових праць, в тому числі без співавторів – 6. Із них статей у наукових виданнях: фахових МОН України – 7, Scopus та WoS – по 3, вітчизняних журналах – 4. Патент України на корисну модель – 1, інформаційні листи – 2. Матеріали науково-практичних форумів у журналах: Scopus – 2 та інших іноземних – 4; у збірниках закордонних – 6 і вітчизняних – 5, серед останніх 1 стаття.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 238 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 4 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 167 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 18 таблицями та 90 рисунками. Список використаних джерел містить 300 найменування, з них 41 кирилицею та 259 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ НЕПЛІДДЯ У ЧОЛОВІКІВ З ВАРИКОЦЕЛЕ

(Огляд літератури)

1.1 Соноеластографія у хворих на варикоцеле

Щоби з'ясувати, як саме варикоцеле порушує фертильність, потрібно провести безліч досліджень [94]. Діагноз варикоцеле встановлюють за даними об'єктивного огляду пацієнта, який підтверджують ультразвуковим скануванням з ефектом Доплера [96]. Стандартним методом діагностики клінічного варикоцеле залишається фізикальний огляд, який не дозволяє оцінити кровоплин [64, 88, 289]. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів калитки з ефектом Доплера на сьогоднішній день залишається найбільш поширеним методом діагностики варикоцеле з характеристикою інтратестикулярного кровозабезпечення [138, 153, 224, 252], параметрів лозовидного сплетення та кровоплину в тестикулярних венах [156]. Це найбільш надійний та практичний метод діагностики субклінічного варикоцеле [125, 224]. Різноманітні класифікації та системи оцінки варикоцеле формуються на основі результатів УЗД [88, 138, 216].

Так, варикоцеле діагностують за діаметром вен сім'яного канатика і тривалістю венозного рефлюксу при спектральному аналізі [66, 104, 125, 133, 138, 153, 156, 216, 224, 252]. Загалом клініцисти погоджуються, що діаметр вен сім'яного канатика слугує діагностичним критерієм лише у пацієнтів з клінічним варикоцеле [64, 88, 216], для якого характерне розширення вен у діаметрі до 2,5-3 мм [259]. За обстеженням 217 чоловіків із суб- та клінічним варикоцеле діаметр вен при пробі Valsalva переважав 2,95 мм з чутливістю та специфічністю 84% [224]. В іншому дослідженні діаметр вен та ретроградний кровоплин подають з чутливістю та специфічністю відповідно 93% та 85% [88]. Ретроградний тік крові призводить до збільшення гідростатичного тиску, венозного застою, а також до збільшення температури яєчка. Тому венозний рефлюкс, опосередковано, включає в себе вищевказані патофізіологічні фактори [300]. Він є важливим критерієм при встановленні діагнозу варикоцеле і асоціюється з підвищенням

ризик непліддя [156, 274, 300]. Окрім цього, тривалість ретроградного кровоплину у варикозно-розширених венах (DVR) дозволяє визначати покази до хірургічного лікування лівобічного варикоцеле I-II ст. та прогнозувати результат варикоцелектомії. Зокрема, позитивні результати хірургічної корекції варикоцеле I-II ст. отримують при $DVR \geq 4,5$ с та знижених кількості, рухливості і з нормальною морфологією сперматозоїдів при чутливості 80% та специфічності 73,7% [126].

Дослідники констатували, що УЗД з ефектом Допплера тестикулярної артерії дозволяє диференціювати причини порушень сперматогенезу. Так, індекс резистентності (RI) та пікова систолічна швидкість (Vps) є надійними при виявленні неплідних пацієнтів, а кінцева діастолічна швидкість (Ved) і тестикулярний об'єм – ні. Зокрема, пацієнти з варикоцеле та запальними змінами яєчок і придатків мали найвищі показники RI та Vps [75, 225]. RI корелює з функцією яєчок [65, 75, 225]. На даний час немає переконливих пояснень взаємозв'язку між тестикулярним кровоплином та сперматогенезом. Також RI та PI на інтратестикулярних і капсулярних артеріях яєчка дозволяють прогнозувати ефективність лапароскопічної та мікрохірургічної субінгвінальної варикоцелектомії [296].

Структуру патологічних змін у тканинах з високою діагностичною чутливістю визначає метод УЗД – еластографія [257]. Вона візуалізує зміни у тканинах, які не доступні у В-режимі [249, 295] Зокрема, еластографія вимірює еластичність тканин та органів, відображаючи їх жорсткість. Її виконують за допомогою УЗ-трансдюсера, декілька разів, легко надавлюючи на тканини [134, 217]. Еластичність тканини вимірюється за рахунок її деформації. Клас/штам тканини визначається за відношенням значень довжин хвиль під час і до моменту надавлювання на тканину [134]. Тканини мають різну еластичність. У процесі комп'ютерного аналізу, генеруються зображення різної кольорової гами. Виходячи з характеру ділянок нормальної та підвищеної жорсткості, зображення класифікують за кольорами [163, 294]. Більшість соноеластографічних систем відображає жорсткість тканин у спектрі червоного, зеленого та голубого кольорів.

Згідно з кольоровою шкалою червоний колір відповідає м'якій і добре васкуляризованій тканині. Зелений колір характеризує проміжне значення еластичності тканини, а голубий – жорсткішу тканину. Еластограма у реальному часі візуалізує еластичність і деформацію тканини, що виникає під час компресії [82, 173]. Соноеластографія при варикоцеле діагностує ранні ушкодження тканини яєчок на противагу до пальпації [93].

1.2 Патофізіологічні механізми тестикулярної дисфункції при варикоцеле

Загальноприйняті методи діагностики неплідності не завжди вказують на причину зниження життєздатності та біологічної повноцінності сперматозоїдів і не розкривають механізми структурно-функціональних змін [16]. Найбільш переконливим критерієм фертильності вважають вагітність, а не аналіз еякуляту [69]. Варикоцеле супроводжується погіршенням якості сперми – концентрації, рухливості, морфології, здатності до акросомальної реакції та фрагментацією ядерної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) сперматозоїдів та дисфункцією мітохондрій. А це шлях до непліддя [269].

Пошкодження ДНК сперматозоїдів може мати генетичні та епігенетичні причини [183, 292]. Низка авторів довели, що у пацієнтів з варикоцеле підвищена вразливість до пошкодження ДНК. Це ще одна з ланок патофізіології варикоцеле [245]. Одним з важливих патофізіологічних механізмів тестикулярної дисфункції у чоловіків з варикоцеле є «абортивний» апоптоз [170], який поряд з дефективним дозріванням призводить до фрагментації ДНК у тестикулярних сперматозоїдах [89, 94]. Окрім «раннього» апоптозу, у пацієнтів з варикоцеле спостерігають посилений некроз та дегенерацію морфологічної структури сперматозоїдів [94]. Його чинниками вважають: а) підвищення температури; б) втрату андрогенів на тестикулярному рівні; в) акумуляцію токсичних агентів [103].

Екстремальну продукцію АФК вважають головною причиною фрагментації ДНК сперматозоїдів. Процес пошкодження ДНК може бути фізіологічним, а також наслідком оксидативного стресу [89]. Суттєво підвищена кількість сперматозоїдів з пошкодженою ДНК при варикоцеле це результат дії вільних кисневих радикалів [243].

Оксидативний стрес є універсальним механізмом ушкодження клітин при різних патологіях, зокрема, при неплідді чоловіків [53, 54]. В останні роки з'являється все більше доказів щодо ключової ролі АФК та їхнього згубного впливу на сперматозоїди у контексті етіології чоловічого непліддя [49, 52]. У невисоких концентрація АФК є невід'ємною частиною сперматогенезу, проте їх підвищення призводить до погіршення еякуляту [73, 261]. АФК індукують пероксидне окиснення ліпідів мембран в еякуляті [103, 251, 283]. На фоні високого рівня пероксидного окиснення ліпідів сперматозоїди втрачають цілісність мембран, що призводить до підвищення їх проникності, інактивації ензимів, структурних змін молекул ДНК та смерті клітин [89].

Морфологічно змінені (патологічні) форми сперматозоїдів є основними джерелами у процесі надлишкової генерації АФК [94]. Оксидативний стрес у вигляді АФК пошкоджує адекватне функціонування мембрани голівки та шийки сперматозоїдів, порушуючи морфологію, знижуючи рухливість та показники внутрушньоклітинного рН останніх. Подальше зниження рухливості сперматозоїдів можна розцінювати як погіршення загальної антиокиснювальної здатності [49, 52]. Збільшення кількості АФК асоціюється зі зниженням рухливості сперматозоїдів [116]. Між показниками АФК та параметрами еякуляту виявлено негативну кореляцію [73].

Оксидативний стрес у сперматозоїдах підтверджено у хворих на варикоцеле [200, 201]. Він змінює структуру ліпідів, білків та ДНК сперматозоїдів [243]. У чоловіків з варикоцеле оксидативний стрес у сім'яній рідині та апоптичні маркери сперматозоїдів асоційовані зі ступенем варикоцеле [198, 199]. Неплідні пацієнти з варикоцеле мають високий рівень АФК у сім'яній рідині та суттєво підвищений рівень пошкодження ДНК сперматозоїдів. І саме ці два біомаркери є ключовими щодо якості сперматозоїдів та розвитку непліддя [209].

Надмірна продукція АФК і перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) у сім'яній рідині хворих на варикоцеле впливають на рухливість і морфологію головки сперматозоїдів, появу дегенеративних форм, пошкодження інтегральності ДНК та посилення апоптозу. Вплив оксидативного стресу на формування непліддя у

чоловіків з варикоцеле може відбуватися за кількома патофізіологічними механізмами. Перший – прямий. Внаслідок реакції зі супероксидним радикалом, ендотеліальні клітини ділятованих вен вивільнюють оксид азоту (NO), далі утворюється пероксинітрит, який пошкоджує сперматозоїди [192]. Другий – опосередкований. АФК можуть стимулювати дегрануляцію тучних клітин в яєчках і вивільнення ними триптази [283]. Триптаза є ензимом, який здатний активувати виділення медіаторів запалення [124].

Вищеперелічені тестикулярні чинники пошкодження ДНК і, зокрема, при варикоцеле пов'язані між собою. Так, підвищення АФК та зміни рівнів антиоксидантів викликають олігоспермію, дефекти рухливості та/або патологічну морфологію сперматозоїдів, пошкодження їх ДНК. А ці зміни можуть відбуватися за механізмом «абортивного» апоптозу. І це найпоширеніший шлях індукції «раннього» апоптозу [103]. Гіпоксія та тепловий шок – це нетестикулярні чинники пошкодження ДНК, які є імовірними тригерами дисбалансу між АФК та антиоксидантами в епідидимальних каналцях пацієнтів з варикоцеле [89].

Первинно присутні у сперматозоїдах антиоксиданти здатні протидіяти АФК до моменту настання дисбалансу між останніми. На фоні тривалого дисбалансу, настає фрагментація молекул ДНК. Такі пошкодження негативно відбиваються на фертильному потенціалі [84, 238]. Пацієнти з високим рівнем фрагментації ДНК демонструють нижчі рівні маркерів фертильності, які виміряні *in vitro* [94]. Припускають, що відмінності між вираженістю фрагментації ДНК пов'язані зі здатністю мембран протидіяти шкідливим впливам. Дана гіпотеза пояснює різноманітність вираженості непліддя у пацієнтів з варикоцеле [194]. У чоловіків з варикоцеле виявлено негативну кореляцію між морфологічно нормальними формами сперматозоїдів та рівнем фрагментації ДНК [76]. Але високий рівень фрагментації ДНК у хворих на варикоцеле діагностовано навіть у випадках відсутності порушень з боку спермограми [258].

Багато чоловіків з варикоцеле мають нормальну кількість сперматозоїдів та, відповідно, адекватну плідність. Поряд з цим, в інших пацієнтів з таким же ступенем варикоцеле фертильність не відновлюється навіть після хірургічного

лікування [219, 245]. Отже традиційна спермограма не відображає асоційовану з варикоцеле дисфункцію сперматозоїдів, яка найчастіше детермінується незрілістю хроматину або фрагментацією ДНК [129, 183].

Загалом хірургічне лікування варикоцеле покращує фертильність. Так, біопсія яєчок після варикоцелектомії, як «золотий стандарт» діагностики, показала суттєво нижчий рівень апоптозу [256]. Варикоцелектомія призводить до зниження АФК у сім'яній рідині і збереження цілісності ДНК сперматозоїдів [287, 299], виправляє не тільки якість сперматозоїдів, але і покращує стан ДНК [243]. Хоча немає конкретних доказів збільшення кількості спонтанних вагітностей після варикоцелектомії. Однак, після цієї операції покращується мікроциркуляція в яєчках і ряд характеристик сперматозоїдів, зокрема відсоток пошкоджень ДНК [44, 55, 107, 195, 209]. Також варикоцелектомія сприяє відновленню інтегральності нуклеарної ДНК у сперматозоїдах [269].

Варикоцелектомія значно пригнічує оксидативний стрес у сім'яній рідині [49, 130, 269]. Зменшення індексу фрагментації ДНК (DFI) після хірургічного лікування варикоцеле служить індикатором зниження оксидативного стресу [107, 299]. Це підтверджують й інші дослідники. Після варикоцелектомії вони виявили зниження фрагментації ДНК, а також окисного пошкодження протеїнових і ліпідних структур поряд зі зростанням активності ензимів, які беруть участь в антиоксидантному захисті сім'яної рідини [135, 201, 208]. Варикоцелектомія у чоловіків покращує концентрацію сперматозоїдів, рухливість, інтегративність ДНК, рівень антиоксидантів і знижує оксидативний стрес [250]. У пацієнтів з варикоцеле відновлення антиоксидантної функції після операції є можливим і цілком імовірним шляхом зниження ступеня пошкодження ДНК за рахунок зменшення рівня 8-гідроксі-2'-деоксигуанозин у ДНК сперматозоїдів [76, 94, 209].

1.3 Біохімічні аспекти патофізіології варикоцеле

Порушення про-/антиоксидантного балансу є результатом зростання концентрації АФК, інактивації антиоксидантних ензимів та надмірного використання антиоксидантів. Це ключові фактори, що призводять до окисного пошкодження [53, 54]. Низка досліджень сім'яної рідини хворих на варикоцеле

продемонструвала значно вищі концентрації АФК та нижчі рівні загального антиоксидантного захисту порівняно зі здоровими чоловіками [52, 63, 201]. Отже, надмірний оксидативний стрес притаманний хворим на варикоцеле. Висока продукція АФК та зниження загальної антиоксидантної здатності погіршує якість еякуляту [52]. Вищий рівень АФК при варикоцеле підтверджує сильний взаємозв'язок між хворобою та потенційно негативним сперматогенезом [201].

Існує гіпотеза проникнення крізь мембрану гідроген пероксиду (H_2O_2). Він гальмує активність ензимів, серед яких глюкозо-6-фосфаттрансфераза. Це призводить до зниження доступності цитоплазматичного нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфату (НАДФ) і накопичення окисненого глутатіону, а відтак до зниження антиоксидантної здатності сперматозоїдів [114].

Продукти вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) виступають біомаркерами ушкодження, оскільки за їх вмістом можна оцінити інтенсивність перебігу вільнорадикальних процесів. Серед них найбільш чутливим маркером оксидативного стресу та ПОЛ є малоновий діальдегід (MDA). Це продукт окиснення поліненасичених жирних кислот АФК [92]. Інтенсивність перебігу вільнорадикальних реакцій у сперматозоїдах неплідних чоловіків корелює з порушеннями основних морфологічних характеристик сперматозоїдів. Зокрема, показано негативний кореляційний зв'язок між вмістом MDA та рухливістю сперматозоїдів у чоловіків з олігоастенозооспермією [53]. Посилення оксидативного стресу супроводжується зростанням рівня MDA, який виступає основним продуктом пероксидації ліпідів. Проте, він не зростає при зниженні мітохондріальної та акросомальної активності [76, 258]. В еякуляті пацієнтів з варикоцеле також виявлено значне зростання рівня оксидантів (монооксид азоту, MDA) та зниження антиоксидантів. Знижений рівень антиоксидантів у біологічних рідинах при варикоцеле зафіксовано на локальному рівні і системно [45, 210].

Сім'яна рідина також містить велику кількість антиоксидантів, які захищають сперматозоїди від впливу оксидативного стресу. До складу останніх

входять ензимні та неензимні антиоксиданти. Багатокомпонентна антиоксидантна буферна система зупиняє ланцюгові реакції і пригнічує вільнорадикальне окиснення, перетворюючи радикали у малоактивні сполуки. Вагому роль у системі антиоксидантного захисту, знешкодженні вторинних продуктів пероксидації та інших окиснених речовин відіграє глутатіонова антипероксидна система, основними ензимами якої є GP та GR [12]. Глутатіон захищає від АФК. Він регулює біосинтез нуклеїнових кислот, активність ензимів та інших білків, проліферацію клітин, підтримує функцію мембран і резистентність клітин до негативних впливів тощо [3, 62, 109]. GP вважають провідним ензимом глутатіонової ланки антиоксидантного захисту, яка каталізує відновлення пероксиду водню та інших органічних гідропероксидів до води і спиртів з одночасним окисненням GSH. Внаслідок каталітичної активності GP у клітинах пероксид водню та гідропероксиди органічних молекул відновлюються до відповідних гідроксилосполук. Цей процес відбувається шляхом використання водню відновленого глутатіону, до якого цей ензим проявляє високу спорідненість [3, 185]. Зниження активності GP, яка відновлює гідропероксиди ліпідів, очевидно, пов'язане з інтенсифікацією процесів ПОЛ у мембранних структурах сперматозоїдів. GP може попереджувати накопичення вторинних продуктів пероксидації. Проте, вона не здатна знешкодити їх на відміну від GT. Рівень активності GP у клітині залежить від функціонування глутатіонредуктази, яка каталізує відновлення окисненого глутатіону (GSSG) до відновленого [293].

GR є NADPH-залежним ензимом, активність якого пригнічується в разі накопичення окисненої форми нуклеотиду. Імовірно, зниження глутатіонредуктазної активності також обумовлене зменшенням вмісту NADPH у сперматозоїдах. Нормальне функціонування NADPH-залежної глутатіонредуктази є дуже важливим для запобігання окисному пошкодженню біомембран, які не здатні синтезувати GSH *de novo*, і тому залежить від інтенсивності відновлення окисненого глутатіону глутатіонредуктазою та його надходження із цитозолу. За умов окисдативного стресу співвідношення GSH/GSSG швидко зменшується, в результаті чого відбувається окисне пошкодження клітин. Зниження GSH,

очевидно, зумовлене дисфункцією GR, яка вимагає NADPH як джерела відновних еквівалентів [149]. GR відновлює окиснену форму глутатіону та забезпечує рециркулювання GSH. А GT каталізує кон'югацію GSH з електрофільними сполуками [3]. Значне зменшення активності GP та GR безпосередньо пов'язане зі збільшенням рівня продуктів пероксидації ліпідів і погіршенням стану окисно-відновної рівноваги у неплідних чоловіків. Дані зміни вказують на те, що за умов патоспермії у сперматозоїдах неплідних чоловіків відбувається виснаження компенсаторних механізмів глутатіонової антиоксидантної системи. Про це свідчить пригнічення активності GP та GR [32].

NO месенджерна молекула бере участь у багатьох фізіологічних реакціях, зокрема, у процесі сперматогенезу [164, 165, 172, 192, 213, 236]. Вона утворюється з L-аргініну під впливом NOS. Конститутивні ізоформи монооксидазот-синтази (cNOS) за фізіологічних умов забезпечують утворення NO. Індуцибельні монооксидазот-синтази (iNOS) у фізіологічних умовах не активні. Їх активація відбувається при різних патологічних станах. Надмірна продукція NO, отриманого за рахунок iNOS, призводить до цитотоксичності. Лімітуючим фактором в утворенні монооксиду азоту виступає біодоступність клітинного L-аргініну [230]. У пацієнтів з лівобічним варикоцеле виявлено підвищення концентрації NO у варикозно-розширених венах лівого сім'яного канатика [192, 213].

Також відомо про взаєморегуляцію між NOS та Arg у процесі метаболізму L-аргініну. Arg реципрокно регулює експресію NOS за рахунок виснаження спільного субстрату L-аргініну [288]. Відповідний баланс між активностями NOS (окиснювальний шлях метаболізму L-аргініну) та Arg (неокиснювальний шлях метаболізму L-аргініну) є ключовим у підтриманні гомеостазу NO [227]. Arg та NOS метаболізують аналогічний субстрат. При зростанні активності iNOS аргіназа має захисний вплив [222]. Цей регуляторний механізм забезпечується за рахунок зниження доступності L-аргініну для взаємодії з NOS з подальшим утворенням монооксиду азоту. Клітини з експресією Arg та NOS мають реципрокну взаєморегуляцію. Фактори, які знижують експресію/активність Arg,

можуть знижувати експресію/активність NOS та навпаки. Паралельна експресія iNOS та Arg суттєво знижує рівень продукування NO при токсичних рівнях за рахунок зниження втиснньоклітинного вмісту L-аргініну [276]. Активність Arg демонструє негативну кореляцію з NO у сім'яній рідині [105]. Твердження щодо здатності Arg та NOS використовувати L-аргінін у якості спільного субстрату залишається контраверсійним. Оскільки L-аргінін у фізіологічних умовах основною мірою метаболізується під впливом NOS. Афінність даного ензиму до субстрату в 1000 разів вища в порівнянні з Arg. Зміна активності Arg у пацієнтів зі зниженим фертильним потенціалом з часом змінює біодоступність L-аргініну для NOS, таким чином впливаючи на продукцію NO. При зниженні активності Arg більші концентрації L-аргініну стають доступними для NOS, що в результаті призводить до зростання продукції NO. У пацієнтів зі зниженим фертильним потенціалом надпродукція NO за рахунок iNOS може пригнічувати активність системи Arg, сприяючи порушенням метаболізму L-аргініну [110].

У неплідних чоловіків з варикоцеле констатовано збільшення концентрації у сім'яній рідині метаболітів NO, таких як пероксинітрит і нітрозотіол, що свідчить про їх можливий взаємозв'язок з порушенням якості еякуляту. Варикоцеле знижує антиоксидантний захист у сім'яній рідині і плазмі крові, створюючи патологічний стан оксидативного стресу. Однак, NO-залежне порушення антиоксидантного захисту, за аналогією до АФК, у випадку активних форм нітрогену залишається не доведеним у пацієнтів з варикоцеле [236]. Вивільнений з ендотелію NO спричиняє вазодилатацію [288]. Така вазодилатація є ендотелійзалежною. Клітинні мембрани ендотелію містять спеціалізовані іонні канали для Ca^{2+} і K^{+} , які відкриваються при зростанні тиску [169]. При цьому, відбувається гіперполяризація ендотеліальної клітини шляхом надходження Ca^{2+} , активація ензиму NOS-III та відповідна генерація NO [193]. Отримані будь-яким шляхом нітрати є донорами NO, який спричиняє ендотелійнезалежну вазодилатацію [169]. NO, як вазодилатор, знижує проникність судин і синтез моноцит- та лімфоцитадгезійних молекул. NO також пригнічує агрегацію тромбоцитів, тканинне окиснення та запалення, активацію

факторів тромбоутворення, клітинний ріст, проліферацію та міграцію, інгібує експресію проатерогенних і прозапальних цитокінів, сприяє фібринолізу [71, 186]. Локально утворений монооксиду азоту відіграє вагомий роль у кровообезпеченні органів калитки. Ендотеліальна форма NOS у нормі проявляє свою активність у клітинах Лейдіга та судинному руслі органів калитки [208, 273]. Низка досліджень констатує значно вищі показники NO у сім'яній рідині хворих на варикоцеле порівняно з післяопераційними результатами [150, 155, 213, 243].

Унаслідок недостатнього функціонування систем антиоксидантного захисту змінюються активності аргіназа/NO-синтазної та Ca^{2+} -транспортувальних систем і відповідно концентрація оксиду азоту (NO) та Ca^{2+} у клітині, які є внутрішньоклітинними месенджерами й прямо чи опосередковано регулюють більшість клітинних функцій [3, 39, 292]. Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазе транспортує іони та формує на мембрані клітин електрохімічні градієнти. Їх енергія забезпечує життєдіяльності клітини і підтримання гомеостазу Ca^{2+} [3]. H_2O_2 індукований оксидативний стрес призводить до зниження активності основних мембранних Ca^{2+} -вивідних систем і токсичного підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у клітинах [154]. У пацієнтів з астенозооспермією Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазе активність плазматичної мембрани сперматозоїдів характеризується підвищеною афінністю до іонів Ca^{2+} під впливом H_2O_2 порівняно з показниками при нормозооспермії. Зниження активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазе мембран сперматозоїдів попереджує запуск біохімічних каскадів, які ведуть до накопичення іонів Ca^{2+} , а відтак викликають дисфункцію сперматозоїдів [113].

Na^+ , K^+ -АТФазе достатньо добре вивчений ензим, який проявляє свою активність у сперматозоїдах. Сигнальні функції ензиму були продемонстровані на прикладах взаємодії з різними клітинами, включаючи сперматозоїди [284]. Оксидативний стрес активізує сигнальні функції Na^+ , K^+ -АТФазе [111]. Відомо, що Na^+ , K^+ -АТФазе відіграє вирішальну роль у міжклітинній взаємодії, а також регулює рухливість та проліферацію клітин, внутрішньоклітинний синтез глікогену, концентрацію внутрішньоклітинного кальцію та гомеостаз натрію, апоптоз клітин тощо [113]. Екзогенне додавання H_2O_2 викликає

внутрішньоклітинне зростання кількості АФК у сперматозоїдах [114]. Окрім продукування АФК, H_2O_2 безпосередньо впливає на клітини, їх метаболізм та ензими. Шляхом пероксидації ліпідних мембран оксидативний стрес опосередковано впливає на стан Na^+, K^+ -АТФазе [111, 113, 114, 284].

1.4 Імунологічні чинники непліддя при лівобічному варикоцеле

На патогенетичні механізми непліддя у чоловіків впливають як генетичні, так і фактори зовнішнього середовища [35, 240]. Так, патогенез непліддя у чоловіків пов'язаний з пошкодженням гематотестикулярного бар'єру (ГТБ), який слугує пасивним фактором толерантності до антигенів сперматозоїдів. Тому навіть варикоцелектомія може спричинити порушення сперматогенезу [86, 226, 290]. До пошкодження ГТБ причетний оксидативний стрес [61, 165] і прозапальні цитокіни, які діють на проникливість ГТБ та індукцію апоптозу статевих клітин [140].

Активну імунологічну толерантність щодо сперматозоїдів забезпечують імунокомпетентні клітини, низка медіаторів і антизапальних цитокінів, клітини Сертолі тощо. Так, клітини Сертолі продукують імуносупресивні фактори, які гальмують проліферацію лімфоцитів та індукують апоптоз активованих лімфоцитів. Активна імунологічна регуляція доповнює ГТБ, який не є повністю щільним, а у над'яєчку навіть присутні лімфоцити [10, 11]. Окрім цього, неадекватне функціонування природженого імунітету у чоловіків призводить до формування імунозалежного непліддя, а порушення регуляторних механізмів набутого імунітету – до розвитку автоімунного процесу, синдрому чи хвороби [8]. Серед гіпотетичних патогенетичних механізмів автоімунного непліддя у чоловіків виділяють локальний та системний оксидативний стрес [176].

Імунна та репродуктивна системи чоловіків тісно взаємопов'язані. Імунні механізми формування непліддя є надзвичайно складними. У цьому процесі комплексно задіяна вся імунна система організму поряд з локальними порушення імуноної реактивності у репродуктивному тракті. Непліддя у чоловіків супроводжується змінами показників системної і локальної імуноної реактивності [11]. Запальна реакція імуноної системи у репродуктивному тракті чоловіків поряд

зі синтезом антиспермальних антитіл (АСА) є важливим фактором порушення їх фертильності [68, 246]. Імунопатогенез захворювань репродуктивної системи тісно переплітається з динамікою цитокінового профілю [117, 123]. Цитокіни є медіаторами численних пато- і фізіологічних процесів, особливо в ініціації імунозапального каскаду [101]. Імунну відповідь інгібують активація апоптозу автореактивних Т-клітин, значне підвищення Т-лімфоцитів регуляторно-супресорних, імуносупресивні цитокіни тощо [124]. Саме Т-лімфоцити хелпери відіграють визначальну роль у формуванні цитокінового профілю сироватки крові [267]. Цитокіни зв'язуються з особливими рецепторами, які можуть знаходитися на мембранах клітин у нормі або з'являтися при їх активації [124]. Рівень цитокінів у сироватці крові відображає активність імунної системи [72, 177, 184].

Проте, цитокіни синтезуються не тільки у крові, але і багатьма клітинами репродуктивної системи – у сім'яній рідині і тканині яєчка. Відповідно в організмі загалом і на локальному рівні вони регулюють репродуктивну функцію чоловіків. Тобто репродуктивна функція чоловіків узалежнена не тільки від рівня цитокінів, але і від місця їх продукції – периферійна кров, сім'яна рідина чи тканина яєчка [10, 97, 160, 168]. У сім'яній рідині здорового чоловіка переважають інтерлейкіни – IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8; TGF- α і TGF- β ; TNF- α та їх розчинні рецептори [119, 159, 196, 256, 282]. Тобто фактори, які містяться у сім'яній рідині, забезпечують імуносупресивний ефект. Вони зменшують реактивність Т- і В-лімфоцитів, натуральних кілерів, ослаблюють цитотоксичні реакції, які залежні від антитіл і системи комплементу, гальмують презентацію антигенів моноцитами та макрофагами, пригнічують фагоцитарні властивості макрофагів і нейтрофілів [11]. Доведено, що цитокіни забезпечують тестикулярну функцію і фертильність, а також відіграють активну роль при запаленні у генітальному тракті [98, 278]. Прозапальні цитокіни змінюють про-/антиоксидативну рівновагу в сторону оксидативного стресу, який асоціюється з постійним пероксидним пошкодженням сперматозоїдів [99, 119, 244].

Цитокіни є унікальними регуляторами імунних реакцій, а цитокіновий тип регуляції імунної відповіді – провідним. Він впливає на всі види

імунокомпетентних клітин, включаючи Т- та В-лімфоцити, які є ключовими у формуванні набутої імунної відповіді [10, 95, 101]. Цитокіни регулюють розвиток та функціонування яєчок. Так, прозапальні IL-1 та IL-6 безпосередньо впливають на сперматогенез, диференціювання клітин та стероїдогенез у нормальному яєчку [98]. Цитокін IL-1 регулює сперматогенез, впливаючи на клітини Sertoli [212], а цитокіни IL-1 β , TNF- α , IFN- γ і TGF- β – проникність ГТБ [220] та взаємодію між полярними білками [86]. У сім'яній рідині вони впливають на сперматозоїди [277]. Саме цитокін IL-1 β визнано модулятором природженого та набутого імунітету [101]. Зниження IL-1 β сприяє синтезу антитіл до автоантигенів [1]. У нормі IL-1 β сприяє дозріванню сперматозоїдів, а при патології полегшує перебіг запалення [124]. Результати біопсійних досліджень показали, що цитокіни з родини IL-1 (IL-1 α , IL-1 β та IL-1RA) регулюють сперматогенез, а відтак і патогенез непліддя чоловіків [46].

Основна фізіологічна функція цитокінів у сім'яній рідині – це забезпечення нормального стану сперматозоїдів. Зокрема, IL-6, IL-10 та TNF- α необхідні для підтримки концентрації, рухливості та нормальної морфології сперматозоїдів [277]. IL-1 α , IL-6 та TNF- α продукують моноцити і макрофаги [124]. Підвищений рівень деяких цитокінів, які синтезують макрофаги та лімфоцити, пов'язаний зі зниженою рухливістю сперматозоїдів або лейкоцитоспермією [145]. У нормі зміна концентрації IL-1 не впливає на акросомальну реакцію та синтез MDA [120]. IL-1 на багатьох рівнях стимулює імунну та запальну відповідь, а паралельно – імуносупресію, що загалом оптимізує цю відповідь [214]. IL-1 β при контакті з антигеном стимулює синтез IFN- γ Т-лімфоцитами та IL-6 макрофагами, а також впливає на проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів [124].

Серед факторів, які індукують синтез IL-6, виділяють IL-1, інтерферони та TNF. Натомість IL-6 зворотно гальмує виділення TNF та IL-1. IL-6 діє на різноманітні клітини. Він є основним фактором регуляції захисних механізмів [214, 277]. Загалом для IL-6 притаманна протизапальна функція [277]. Для IL-6 характерна виражена плейотропність з переважанням регуляції захисних реакцій в організмі, зокрема, імунної відповіді. Так, IL-6 активує Т-лімфоцити, які

розпізнають антигени, стимулює остаточну диференціацію В-лімфоцитів у плазмоцити, а також продукцію гострофазових білків. У гострій стадії запалення концентрація IL-6 у сироватці крові, сечі та інших біологічних рідинах підвищується навіть у 100 разів [124]. Захист сперматозоїдів забезпечує адекватний цитокіновий профіль, а концентрація останніх безпосередньо у сім'яній плазмі відображає їх потребу для взаємодії зі сперматозоїдами [277]. А Wang Y. та співавт. (2013) знайшли вірогідну позитивну кореляцію IL-6 у сім'яній рідині з параметрами сперматозоїдів [10, 286]. IL-6 знижує рухливість сперматозоїдів *in vitro* внаслідок посиленого синтезу оксиду азоту [167].

Цитокін IL-10 виконує низку функцій, які переважно гальмують запальну та імунну відповідь клітинного типу [124]. Від рівня IL-10 повністю залежить експресія HLA-DR [268]. IL-10 забезпечує функціонування бар'єру кров-яєчко [256] і виживання сперматозоїдів. У сім'яній рідині здорових чоловіків рівень IL-10 підвищений, що забезпечує підтримку імунологічного балансу і захист сперматозоїдів від ураження. При оцінці репродуктивної функції слід враховувати імуnoreгуляторний баланс у сім'яній плазмі між рівнями IL-6 та IL-10 [214, 277].

IL-18 є цитокіном з родини IL-1. Цитокін IL-18 індукує натуральні кілери до продукції IFN- γ , який у взаємодії з IL-12 та IL-15 стимулює трансформацію Т-лімфоцитів у Т-лімфоцити хелпери 1 типу (Тх-1). Існує думка, що IL-18 спільно з IL-2 індукує Т-лімфоцити хелпери 2 типу (Тх-2) [115]. IL-18 посилює цитотоксичність NK-клітин, Т-лімфоцитів CD8⁺ і CD4⁺, які сприяють відповіді клітинного типу [124]. IL-18 також стимулює FasL-опосередковану цитотоксичність натуральних кілерів, спонукає Т-лімфоцити і Тх-1 до продукції IL-12 і IFN- γ , а 2 типу – навпаки до зниження синтезу IL-10 [31]. IL-18 спільно з IL-12 регулює субпопуляції Т-хелперів та впливає на функції NK-клітин – індукує синтез IFN- γ , цитотоксичність і проліферацію [42]. Прозапальний цитокін IL-18 активує природжений імунітет [256]. Його вважають захисним фактором яєчок, оскільки IL-18 посилює проліферацію гермінативних клітин, а також пригнічує шкідливий вплив запалення на сперматогенез. У сім'яній рідині хворих з

автоімунною патологією в 2,52 рази збільшувався рівень прозапального IL-18 [158, 188, 260].

IFN- γ є прозапальним цитокіном переважно з антипроліферативною дією [124, 142]. Зниження продукції інтерферонів супроводжується розвитком хронічних запальних процесів у статевій системі [140]. Підвищення IFN- γ у сім'яній рідині свідчить про автоімунне захворювання [142]. IFN- γ стимулює хемотаксис і активацію лейкоцитів, а відповідно оксидативний стрес [202]. Він токсично діє на функції і якість сперматозоїдів, тому відіграє важливе значення у патогенезі чоловічого непліддя [11, 165].

Цитокін TNF- α задіяний у багатьох механізмах регуляції сперматогенезу [86, 168]. Одна з функцій цитокіну TNF- α – це імунорегуляція [168]. TNF- α спільно з IL-6 посилює проліферацію та диференціацію В-лімфоцитів [124]. TNF- α , IL-6 та IL-12 асоціюються із запальним станом у чоловічій статевій системі, з оксидативним стресом та апоптозом [165]. TNF- α є індикатором запалення. У сім'яній рідині він вірогідно корелює з кількістю лейкоцитів та їх субпопуляціями в еякуляті [11]. Підвищений рівень TNF- α корелює з цитокінами, які забезпечують протизапальні репаративні процеси у сечостатевій системі [214, 277]. У репродуктивній системі чоловіків відмічено антизапальні регенеруючі властивості TNF- α [10].

У регуляції спермато- і стероїдогенезу цитокіни відіграють роль факторів диференціації та росту клітин. Серед них слід виділити TGF- β , який пригнічує імунні реакції. Але у цілому, цитокіни формують нестійку рівновагу між імунологічною привілейованістю або імуносупресорами та прозапальними медіаторами [86]. У хворих з автоімунною патологією діагностовано зниження TGF- β 1 у сім'яній рідині, яке посилює запалення [234]. Зазвичай, TGF- β інгібує імунну відповідь, проліферацію Т- і В-лімфоцитів, Т-лімфоцитів цитотоксичних, Т-лімфоцитів регуляторних, натуральних кілерів, диференціацію Тх-1 та Тх-2, дозрівання дендритних клітин, виділення та синтез багатьох прозапальних цитокінів, імуноглобулінів класів М і G, а також експресію молекул головного комплексу гістосумісності [124]. Низький рівень TGF- β 1 порушує супресорний

контроль [297]. Саме зниження TGF- β 1 призводить до синтезу автоантитіл [124]. Поряд з цим, TGF- β підтримує диференціацію Т-лімфоцитів регуляторно-супресорних, а також посилює продукцію IL-1 β та IL-6 [233]. А TGF- β 1 стимулює В-лімфоцити до синтезу ізо типу IgA [124, 175]. У статевій системі чоловіків TGF- β 1 синтезується у достатньо великій кількості. Його висока концентрація в епідидимальному епітелії забезпечує епітеліальну бар'єрну функцію над'яєчка і транспорт іонів, а у сім'яній рідині – виживання та запліднюючу здатність сперматозоїдів [223]. Його зниження порушує проникність ГТБ [11].

Імунокомпетентні клітини в організмі людини ефективно виконують притаманні їм регуляторні або ефекторні функції, реагуючи на усі процеси. При цьому, внутрішньоклітинні функціональні молекули і поверхневі маркери імунокомпетентних клітин появляються, зникають, або змінюється ступінь їх експресії. За кількістю та функціональною активністю лімфоцитів у периферійній крові об'єктивно прогнозують готовність імунної системи до синтезу АСА, а відтак можливість формування імунозалежного непліддя у чоловіків [8].

Показники клітинного імунітету необхідно визначати при порушеннях фертильності і особливо з автоімунним компонентом. Зокрема, це стосується кількості лімфоцитів – CD3⁺ [177], CD4⁺ і Treg [159], CD8⁺ [204], CD4⁺/CD25⁻ клітин [159]. Дисбаланс натуральних кілерів, В- та Т-лімфоцитів призводить до хронічних запальних захворювань у статевій системі [140]. CD3⁺ є основним кластером диференціації загальної популяції Т-лімфоцитів, а CD19⁺ – В-лімфоцитів. Провідні функції В-лімфоцитів CD19⁺ – це диференціювання в плазматичні клітини, презентація антигенів, продукція антитіл, антибактеріальний та антитоксичний захист. Ці клітини приймають сигнали щодо антигенспецифічного диференціювання і проліферації, а також синтезу імуноглобулінів різних класів високої специфічності. Запальний процес корелює з підвищенням кількості В-лімфоцитів [124, 254].

Основна популяція лімфоцитів, яка захищає здорове яєчко, це НК-клітини, а також цитотоксичні Т-лімфоцити CD8⁺ та макрофаги. При автоімунних і запальних процесах НК-клітини як імуnoreгулятори модулюють клітинно-

опосередкований імунітет [221]. NK-клітини діють безпосередньо цитотоксично або антитіло-опосередковано. Вони сприяють дозріванню і активації дендритних клітин, автореактивних та цитотоксичних Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, макрофагів, поляризації Тх-1, а також синтезу автоантитіл. Паралельно NK-клітини захищають від автоагресії, активують апоптоз Т-лімфоцитів, сприяють дозріванню Т-лімфоцитів з регуляторними функціями, які пригнічують проліферацію та активацію Т-лімфоцитів, що синтезують протизапальні цитокіни, серед яких IL-10 і TGF- β [166, 228]. Поміж цитокінів, які стимулюють активність NK-клітин, виділяють IL-18 [124]. Цитокін IL-18 у парі з IL-2 індукує Тх-2 [127]. NK-клітини без попередньої імунізації знищують патологічні аутологічні клітини-мішені, виділяючи великі кількості IFN- γ [144]. Здатність NK-клітин продукувати IFN- γ сприяє диференціації наївних Т-клітин у Тх-1 [127]. Контакт натуральних кілерів з іншими клітинами через цитокіни та хемокіни є потенційним ризиком аутоімунної хвороби [124, 255].

Т-лімфоцити хелпери CD4⁺ індукують адаптивну імунну відповідь. Зокрема CD4⁺, які депоновані у тканинах, активують В-лімфоцити, а також стимулюють макрофаги і фібробласти продукувати прозапальні цитокіни – особливо IL-1 β , IL-6, TNF- α [159]. Зростання кількості Т-лімфоцитів CD4⁺ поряд з оксидативним стресом є ознакою запальної реакції імунної системи [11]. На даний час активно вивчають клітини регулятори зі супресорною активністю, які експресують автоантигени [181]. Т-лімфоцити регуляторні зосереджуються у периферійній лімфоїдній тканині. Натуральні Т-регуляторні клітини формуються у тимусі з наївних Т-лімфоцитів CD4⁺, або з CD4⁺/CD25⁻ під впливом TGF- β і/або IL-2 [159]. В останньому випадку утворюються індуковані/адаптивні Т-лімфоцити регуляторні. Кількість Т-лімфоцитів регуляторних і їх супресорна здатність залежать від рівня IL-2, IFN- γ та TGF- β , які мають позитивний вплив, і від IL-6 та TNF- α , що створюють негативну дію [159].

Індукція та перебіг запальних хвороб з аутоімунним компонентом відбуваються за участі Т-лімфоцитів ефекторів CD4⁺. Вони, окрім Тх-1, можуть диференціюватися в Т-лімфоцити регуляторні з фенотипом CD4⁺/CD25⁺Foxp3⁺

(T-reg) [181]. T-reg пригнічують проліферацію і функцію ефektorних лімфоцитів – $CD4^+$, $CD8^+$, NK, $CD4^+/25^-$, а також секрецію цитокінів, серед яких IL-2, IFN- γ та інші [159]. T-reg впливають на імунні реакції за допомогою міжклітинних контактів або синтезованих імуносупресивних цитокінів – IL-10 та TGF- β [48, 159]. Супресивна дія T-reg полягає також в активації autoreактивних T-лімфоцитів, які вийшли з під контролю імунної толерантності [159]. Саме T-лімфоцити регуляторні $CD4^+/CD25^+$ контролюють автоімунні процеси [181]. У хворих з автоімунною патологією при вірогідному підвищенні T-лімфоцитів регуляторних $CD4^+/CD25^+$ виявлено зниження рухливості сперматозоїдів [11]. Тобто імунологічну привілейованість яєчок порушують T-клітинно-опосередковані механізми [179]. Так, при орхіті в яєчках підвищується експресія TFN- α та IL-6, які пригнічують супресорну функцію T-reg клітин [123].

Тривала дія антигену в організмі є притаманною для автоімунних хвороб, а для їх розвитку необхідна імунна супресія за участю антигенспецифічних T-лімфоцитів регуляторних [48]. Ідіопатичне непліддя у чоловіків супроводжується вірогідним зростанням у крові T-лімфоцитів регуляторних $CD4^+/CD25^+$, які попереджують автоімунні процеси [11]. Природні T-лімфоцити регуляторні $CD4^+/CD25^+$ – це основні ефектори периферійної толерантності. Вони пригнічують активацію, проліферацію, диференціацію та ефektorні функції T-лімфоцитів $CD4^+$ і $CD8^+$, натуральних кілерів, моноцитів та дендритних клітин, а відповідно знижують синтез IFN- γ [124]. При автоімунних хворобах T-лімфоцити регуляторні інгібують автоантитілоутворення за рахунок синтезу цитокінів з імуносупресивною активністю IL-10 та TGF- β [1].

T-лімфоцити регуляторні $CD4^+/CD25^+$ реалізують свою супресивну дію за допомогою ядерного транскрипційного фактору (NF- κ B – ядерний фактор «каппа-бі»). Для регуляції поверхневих маркерів лімфоцитів і експресії генів прозапальних цитокінів необхідна активація NF- κ B. А цитокіни IL-10 та IL-13 можуть пригнічувати активацію NF- κ B. Класична активація макрофагів з блокуванням NF- κ B супроводжується зниженням продукції ними прозапальних цитокінів. Але T-лімфоцити регуляторні $CD4^+/CD25^+$ можуть безпосередньо

пригнічувати моноцити/макрофаги, які презентують антиген [67, 268]. Висунуто багато гіпотез інгібіції імунної відповіді Т-лімфоцитами регуляторними $CD4^+/CD25^+$. Їх регуляторна функція узалежнена від безпосереднього контакту з дендритними клітинами, а паракринний шлях регуляції – від локалізації останніх [34, 73]. Т-лімфоцити регуляторні знищують autoreактивні клітини, інактивуючи антигенпрезентуючі клітини або Т-лімфоцити. При цьому, для супресії autoreактивних клітин вивільняються або експресуються молекули – TGF- β та перфорин. Т-лімфоцити регуляторні самі синтезують TGF- β 1 [8]. У нормі імунна система працює як відлагоджений механізм збалансованого співвідношення про- і протизапальних цитокінів [247]. Тобто інтенсивність синтезу цитокінів з різних підгруп є зкорельованим процесом [229]. Відповідно кожне захворювання характеризується своїми асоціативними взаємозв'язками між імунологічними показниками на протигагу до «кореляційного портрету» здорових [11].

Фізіологічні репродуктивні функції у чоловіків узалежнені від адекватного імунного захисту. Саме у репродуктивній системі чоловіків серед популяцій лейкоцитів значно переважають клітини з регуляторним фенотипом. Вони попереджують запуск антиспермальних механізмів. Імуногенез непліддя у чоловіків тісно пов'язаний з патологією сигнальних та регуляторних механізмів в імунній системі на локальному і системному рівнях, а також зі змінами цитокінового, про-/антиоксидативного, гормонального та метаболічного профілю еякуляту. Проте, їх роль як визначальних маркерів розвитку імунозалежного непліддя активно дискутується в науковій літературі [11, 272].

Аналіз літературних джерел показав, що будь-які порушення рівноваги цитокінів можуть спричинити тестикулярну дисфункцію і в подальшому непліддя. Однак, усі тонкощі імунопатологічних механізмів репродукції та непліддя і надалі є повністю незбагненими. А питання ролі цитокінів для забезпечення фертильної здатності сперматозоїдів залишаються контраверсійними [98, 123]. Саме не вивчені дискусійні проблеми порушень фертильного потенціалу у чоловіків з первинним лівобічним варикоцеле і стали підставою для проведення наших досліджень.

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих

Дисертаційне дослідження охоплює 214 пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. у віці від 19 до 33 років. Варикоцеле класифікували згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів за модифікованим варіантом класифікації L. Dubin, R.D. Amelar [100, 237]. Хворих обстежували та лікували на базі урологічного відділення з кабінетом літотрипсії КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» з 2012 по 2019 роки.

Дослідження хворих та чоловіків з контрольної групи проводили проспективно. Пацієнтів обстежували до лікування – I етап та не швидше як через три місяці після лапароскопічної резекції лівої внутрішньої сім'яної вени – II етап, що узгоджується з тривалістю повного циклу закінченого сперматогенезу [237]. Усім 214 пацієнтам до оперативного лікування виконували дослідження еякуляту та повний спектр соноеластографічних досліджень. Серед обстежених до операції простим випадковим відбором виділено три підгрупи. Перша підгрупа 1В охоплювала 67 чоловіків, яким додатково проводили спектр біохімічних досліджень сироватки крові з лівої внутрішньої сім'яної (sv) та серединної вени ліктьової ямки (v. mediana cubiti) і сперматозоїдів (s). Серед останніх виокремлено другу підгрупу – 1Im. Це 36 пацієнтів, яким, окрім вищевказаних обстежень, виконували імунологічне дослідження сироватки крові та сім'яної рідини (sp). І в другій підгрупі 1Im виділено 27 пацієнтів, а саме третю підгрупу 1F, яким додатково визначали фрагментацію ДНК сперматозоїдів та ще низку біохімічних параметрів сім'яної рідини.

На II етапі 193 чоловікам виконували соноеластографічне обстеження та спермограму. У підгрупі 2В, а це 62 пацієнти, проводили комплекс біохімічних досліджень сироватки крові з кубітальної вени і сперматозоїдів. У підгрупі 2Im виконували комплекс імунологічних досліджень у сироватці крові та сім'яній

рідині – 25 чоловіків. Та у підгрупі 2F визначали біохімічні показники у сім'яній рідині та фрагментацію ДНК сперматозоїдів – 15 пацієнтів.

Контрольну групу N склали 25 практично здорових чоловіків у віці від 19 до 33 років, які поступали в урологічне відділення на планові оперативні втручання з приводу фімозу. В анамнезі вони не мали захворювань, які можуть спричинювати непліддя, а 48% з них мали дітей у шлюбі. Цим чоловікам виконували спермограму, соноеластографічні та біохімічні дослідження сироватки крові з кубітальної вени і сперматозоїдів. У контрольній групі виокремили підгрупу NIm чисельністю 23 чоловіки, яким додатково провели імунологічні дослідження сироватки крові та сім'яної рідини, а також підгрупу NF з 12 добровольців, у яких вивчали біохімічні показники у сім'яній рідині і фрагментацію ДНК сперматозоїдів. Проведено розрахунок вірогідності відмінностей між групами за віком та індексом маси тіла. Контрольна і дослідна групи між собою не відрізнялися ($p > 0,05$).

Вік пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. за медіаною становив 23 років (21; 27), а їхній індекс маси тіла відповідав нормі – $22,75 \text{ кг/м}^2$ (18,9; 26,5). Відчуття дискомфорту чи больовий синдром у лівій половині калитки констатували 69 хворих (32,24%). Гіпоплазію лівого яєчка діагностовано у 35 чоловіків (16,36%). Непліддя у шлюбі зафіксовано у 71 хворого (33,18%). Тривалість відсутності вагітності серед пар, яких включили у дослідження, склав 19 місяців (15; 22). Дружини цих пацієнтів мали задовільний фертильний статус, підтверджений відповідними медичними заключеннями.

Обов'язковим критерієм включення в обстеження слугував діагноз лівобічного варикоцеле II-III ст. зі супутньою суб- або інфертильністю, яка підтверджена показниками не менше двох спермограм та відсутністю настання вагітності впродовж одного року без застосування засобів контрацепції.

Для дисертаційного дослідження ми намагалися максимально виокремити групу пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. без будь-яких інших супутніх чинників, які могли б вплинути на порушення фертильності. Тому, при зборі анамнезу визначали спосіб життя (зловживання наркотиками, алкоголем,

нікотином); професію (шкідливі хімічні речовини, стреси, «сидяча» робота, вплив надмірних температур); прийом ліків (антибіотиків, гормонів та їх антагоністів, анаболічних стероїдів, антидепресантів, нейролептиків, антиепілептичних, хіміо- і радіотерапії); хірургічні втручання на пахвинному каналі і органах калитки; наявність супутньої природженої чи набутої патології статевих органів (крипторхізм, моно- чи анорхізм, дисгенезія гонад, травма і гострі захворювання яєчок, гідрофунікулоцеле, пахвинні киби, інфекційні та вірусні орхоепідидиміти, добро- і злоякісні утвори яєчок); хромосомні та генетичні вади репродуктивного тракту; інфекції сечостатевої системи (уретрит, простатит, цистит, сифіліс, гонорея, хламідіоз, трихомоніаз); системних (ревматизм, склеродермія, подагра, червоний вовчак, вузликовий періартеріт, неспецифічний аортоартеріт, облітеруючий тромбангіт); судинних (васкулогенна еректильна дисфункція, варикоз); метаболічних (ожиріння, дисліпідемія); ендокринних (з ураженням вісі гіпоталамус-гіпофіз-яєчка; цукровий діабет); нервово-психічних та інших хронічних захворювань (цироз, ниркова недостатність, атеросклероз). Пацієнтів з такими проблемами, а також чоловіків з азооспермією і з двобічним чи асоційованим зі судинної недостатністю варикоцеле у дослідження не включали.

Усім пацієнтам виконували лапароскопічну варикоцелектомію. Гілки лівої внутрішньої сім'яної вени мобілізували, фіксували на трималці та під візуальним контролем за допомогою жорсткої пункційної голки зі стилетом проводили забір крові з привідної (нижньої) ділянки вени для біохімічних досліджень. Гілки лівої внутрішньої сім'яної вени, зазвичай дві-три, перев'язували або кліпували полімерними кліпсами біля внутрішнього кільця пахвинного каналу та пересікали. Хворих, яким проводили будь-які інші відкриті оперативні втручання для максимальної однорідності групи, а відтак статистичної вірогідності показників, у дослідження не включали.

Середній термін перебування хворого в стаціонарі становив 1,23 дня, який був значно нижчим, аніж при відкритих методиках. Після лапароскопічної варикоцелектомії ми діагностували лівобічне гідроцеле у 16 (8,29%) хворих та рецидив варикоцеле – в 11 (5,7%) пацієнтів. Окрім цього, ми отримали

інформацію про настання вагітності лише від 17 (23,94%) чоловіків з підгрупи, в якій реєстрували непліддя. Такий низький відсоток узгоджується з даними світової літератури [87]. На нашу думку, він обумовлений психологічними та соціальними чинниками.

2.2 Методи дослідження і лікування

Комплексне обстеження хворих проводили безпосередньо перед хірургічним лікуванням. Починали зі збору скарг та анамнезу. Обов'язковий елемент обстеження – це пальпація органів калитки та сім'яного канатика. Увагу звертали на розміри та консистенцію яєчок, стан додатків, пахвинних лімфатичних вузлів тощо. Пальпацію варикозно-розширених вен сім'яного канатика проводили у горизонтальному та вертикальному положеннях тіла з виконанням проби Valsalva [153, 178, 237, 275]. Загальноклінічні обстеження включали комплекс лабораторно-інструментальних досліджень, які необхідні для проведення ендотрахеального наркозу та лапароскопічного втручання.

2.2.1 Ультразвукове дослідження з доплерографією та еластографією

УЗД з ефектом Доплера та якісною компресійною еластографією органів калитки виконували як комплексне сонологічне обстеження. Застосовували ультразвукові сканери SAMSUNG Medison H60 та SonoAce R7 з використанням лінійних датчиків з частотою 12 МГц.

У дисертаційному дослідженні ми зупинилися на найбільш інформативних щодо варикоцеле сонологічних показниках. Так, визначали об'єм яєчок (VT, мл), індекс резистентності (RI) в інтратестикулярних артеріях та діаметр варикозно-розширених вен лівого сім'яного канатика (гроноподібного сплетення) у стані спокою у горизонтальному положенні на спині з піднятим головним кінцем на 15^0 (VD, мм) і під час виконання проби Valsalva у вертикальному положенні (VD_{vm}, мм), а також під час проби Valsalva – тривалість (DVR, с) і швидкість (VRF_{vm}, см/с) венозного рефлюксу (ретроградного кровоплину) крові в останніх [125, 133]. Одночасно з УЗД виконували еластографію лівого (Es) та контралатерального яєчок (Ed). Соноеластографія визначає еластичність тканини яєчок як можливої прогностичної ознаки її ушкодження [13, 82, 96, 163, 235].

Еластографію яєчок проводили з використанням додатка з обмежувальними графами – Strain Graphs у реальному часі. При еластографії компресію яєчка проводили мануально. Трансдюсером надавлювали на яєчко так, щоб воно торкнулося до внутрішньої поверхні стегна. Легке вертикальне натискання на яєчко з подальшою декомпресією дозволяло отримати соноеластографічне зображення хорошої якості. Жорсткість тканини обернено пропорційна до ступеня її деформації та прямо пропорційна до зусилля, яке необхідне для деформації тканини. Яєчко і його придаток за розташуванням у калитці є практично «підшкірними» органами, що робить їх «ідеальними» мішенями для еластографії. Для оцінки еластографічних зображень використовували п'ятибальну шкалу. Де 1 бал відповідає високій еластичності тестикулярної тканини, а 5 балів – низькій. Забарвлення еластограми залежить від апарата.

1 бал – на еластограмі переважають тони з високою або середньою еластичністю, мозаїчність відсутня (рис. 2.1). 2 бали – переважають тони зі середньою або низькою еластичністю, з'являється незначна мозаїчність (рис. 2.2).

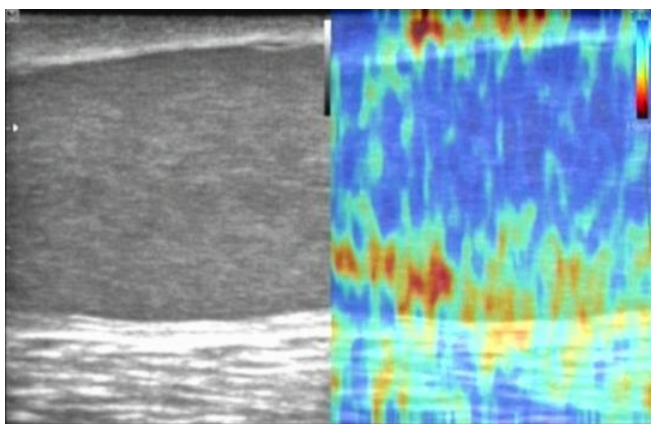


Рис 2.1 Еластограма 1 бал

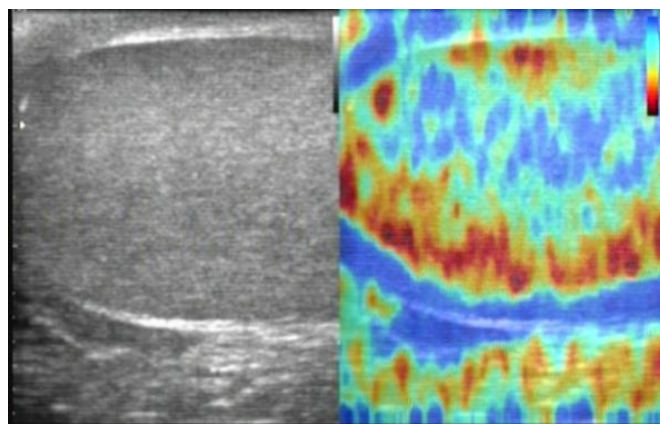


Рис 2.2 Еластограма 2 бали

3 бали – переважають тони зі середньою еластичністю, тони з низькою або високою еластичністю візуалізуються окремими локусами по усій тканині яєчка, виражена мозаїчність (рис. 2.3). 4 бали – переважають рівномірно виражені тони середньої та низької еластичності, починає зникати мозаїчність (рис. 2.4). 5 балів – переважають тони з низькою еластичністю, відсутня мозаїчність (рис. 2.5).

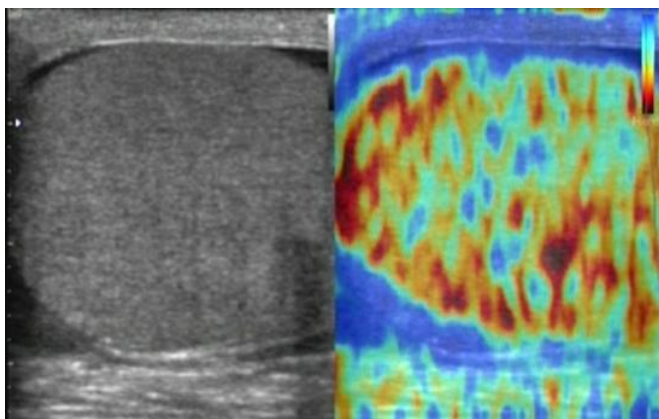


Рис 2.3 Еластограма 3 бали

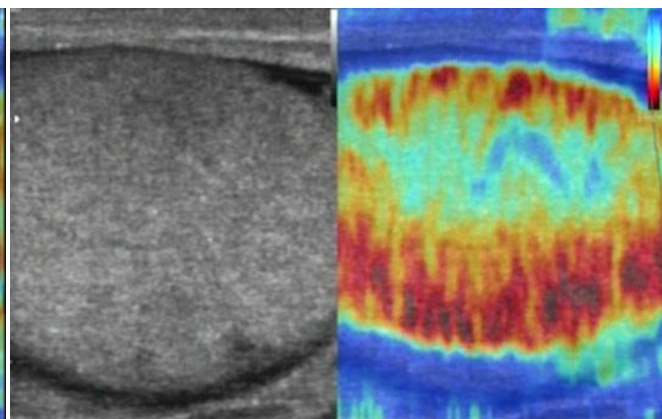


Рис 2.4 Еластограма 4 бали

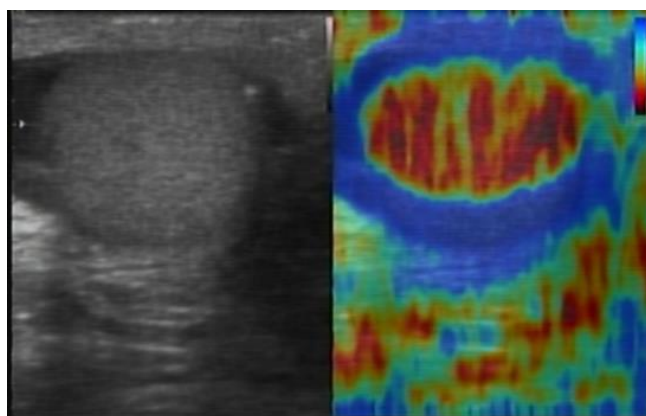


Рис 2.5 Еластограма 5 балів

Для нормальної тканини яєчок за віковими періодами характерні такі еластограми: у дітей – еластограма 1 бал, для початку статевого дозрівання – 1-2 бали, для репродуктивного віку – 2-3 бали та для літнього – 3 бали [173]. Варикоцеле також впливають на еластичність яєчка, яка відіграє значну роль в оцінці фертильності [295].

2.2.2 Аналіз еякуляту

При аналізі еякуляту оцінювали різні параметри і порівнювали їх зі стандартами оцінки морфологічних характеристик еякуляту. Оскільки хворі до втручання були під спостереженням лікарів, то і спермограму вони робили неодноразово. Для дисертаційного дослідження брали аналіз еякуляту безпосередньо перед втручанням. Він був практично тотожним з попередіми. Ми зупинилися на основних показниках еякуляту, а це об'єм (VT, мл), абсолютна кількість сперматозоїдів (Qs, млн), відсоток (%) прогресивно рухливих – a+b (Ms), живих (Ls) та з нормальною морфологією (NMs). Загальну кількість

сперматозоїдів у пробі розраховували шляхом множення значення концентрації сперматозоїдів у млн/мл на об'єм еякуляту. У нативному препараті визначили прогресивну рухливість та підраховували кількість живих і мертвих сперматозоїдів [291].

Фрагментацію ДНК у сперматозоїдах визначали методом TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) за допомогою проточної цитометрії – Cell Lab QuantaTMSC Flow Cytometry Beckman Coulter. Використовували FlowTACSTM Apoptosis Detection Kit (detection of Sperm Apoptosis using Flow Cytometry), TREVIGEN Inc., Germany. Результати тесту подавали у відсотках.

2.2.3 Біохімічні дослідження

За допомогою спектрофотометра СФ-46 визначали біохімічні показники сироватки крові кубітальної і лівої внутрішньої сім'яної вен, а також сперматозоїдів та сім'яної рідини. Зокрема, оцінювали активності глутатіонпероксидази (GP), глутатіонредуктази (GR) і глутатіон S-трансферази (GT), а також концентрації відновленого глутатіону (GSH) та малонового діальдегіду (MDA). Окрім цього, в сперматозоїдах визначали активності аргінази (Arg), конститутивної (cNOS) та індукцйбельної (iNOS) ізоформ синтази оксиду азоту (NO-синтази), а також активності іон-транспортувальних систем натрій, калієвої (Na^+, K^+ -ATPase) та кальцій, магнієвої аденозинтрифосфатаз ($\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase).

Активність глутатіонпероксидази сироватки крові чи пермеабілізованих сапоніном сперматозоїдів визначали за зменшенням вмісту відновленого глутатіону. Суть методу полягає у кольоровій реакції 5,5-дітіо-біс-2-нітро-бензойної кислоти (ДТНБК) з утворенням кольорового продукту тіонітрофенільного аніону (ТНФА), кількість якого прямо пропорційна кількості SH-груп, що прореагували з ДТНБК. Активність глутатіонпероксидази сперматозоїдів виражали в мкмоль GSH/хв×мг протеїну, а сироватки крові – в нмоль GSH/хв×г Hb [19].

Активність глутатіонредуктази сперматозоїдів та сироватки крові визначали за зменшенням вмісту нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH) спектрофотометрично при $\lambda=340$ нм в 0,2 М кальцій-фосфатному буфері (pH 7,0), який містив 2 мкМ етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA). Активність глутатіонредуктази сперматозоїдів відображали у нмоль NADPH/хв×мг протеїну, а сироватки крові – у мкмоль NADPH/хв×г Hb, враховуючи молярний коефіцієнт екстинції NADPH $6,22 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$ [92].

Активність глутатіонтрансферази визначали за зменшенням вмісту GSH спектрофотометрично при $\lambda=340$ нм у 0,1 М калій-фосфатному буфері (pH 6,5), що містив 1 мМ EDTA, 1 мМ 1-хлор-2,4-динітробензол, 5 мМ GSH [14]. Активність глутатіонтрансферази сперматозоїдів виражали в мкмоль GSH/хв×мг протеїну, а в сироватці крові – в нмоль GSH/хв×г Hb, враховуючи молярний коефіцієнт екстинції 1-хлор-2,4-динітробензолу $9,6 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$ [54].

Інтенсивність процесів ліпопероксидації у сперматозоїдах та сироватці крові оцінювали за накопиченням ТБК-активних (ТБК – тіобарбітурова кислота) продуктів, основним з яких є MDA [37]. MDA, як кінцевий продукт пероксидації ліпідів, при високій температурі у кислому середовищі реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиленовий комплекс з максимумом поглинання при 532 нм [18]. Розрахунок вмісту MDA сперматозоїдів виражали в нмоль/мг протеїну, а сироватки крові – у мкмоль/л.

Вміст відновленого глутатіону визначали за методом М.Е. Андерсона (1985) [62]. Спочатку вміст загального глутатіону (GSHt) визначали у сперматозоїдах чи сироватці крові після повного відновлення глутатіону за допомогою глутатіонредуктази («Sigma», США) з використанням реактиву Елмана. Для визначення вмісту окисненого глутатіону (GSSG) за 60 хв до виконання тесту до інкубаційної суміші додавали 2-вінілпіридин до кінцевої концентрації 2%. Вміст GSH обчислювали, як різницю концентрацій загального глутатіону та його окисненої форми. У сперматозоїдах вміст GSH виражали в пмоль/ 10^6 клітин, а в сироватці крові – в ммоль/л [128].

Визначення активності Arg сперматозоїдів, пермеабілізованих сапоніном,

проводили за утворенням сечовини, вміст якої оцінювали за допомогою діагностичного набору відповідно до інструкції фірми-виробника («Сімко», Україна). Вміст новоутвореної сечовини визначали як різницю загального сумарного вмісту та вихідного рівня сечовини. Активність Arg виражали у нмоль сечовини/хв×мг протеїну [211].

Активність cNOS сперматозоїдів вираховували як різницю між активністю загальної NOS та активністю iNOS. Активність обох ізоформ NOS виражали у пмоль цитруліну/хв×мг протеїну [36].

Na^+, K^+ -ATPase активність пермеабілізованих сапоніном сперматозоїдів визначали спектрофотометрично, реєструючи процес гідролізу АТФ за накопиченням неорганічного фосфору (P_i). «Базальну» Mg^{2+} -ATPase активність сперматозоїдів тестували в аналогічному середовищі інкубації, але у присутності 1 мМ убаїну – селективного інгібітора Na^+, K^+ -ATPase [284]. Убаїн чутливу Na^+, K^+ -ATPase активність сперматозоїдів обчислювали за різницею між величиною загальної АТФазної і «базальної» Mg^{2+} -ATPase активності та виражали у нмоль P_i /хв×мг протеїну.

Визначення $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase активності в пермеабілізованих сапоніном сперматозоїдах проводили за методом С.А. Костерин (1990) [15]. $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазну активність визначали, реєструючи процес гідролізу АТФ за накопиченням P_i . Вміст неорганічного фосфору P_i вираховували за методом W. Rathbun, V. Betlach (1969) [231]. $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase активність виражали у нмоль P_i /хв×мг протеїну.

На аналізаторі BioTek Instruments, USA фотометричним методом у сім'яній рідині визначали такі біохімічні показники за допомогою: тест-наборів Assay Kit, Cayman Chemical Company, USA – загальну антиоксидантну здатність (TAC, μM) [235], активність каталази (CAT, $\text{nM}/\text{min}/\text{mL}$) та супероксиддисмутази (SOD, U/mL) [187]; тест-набору OxiSelect™ TBARS Assay Kit, Cell Biolabs, Inc., USA – концентрацію малонового діальдегіду (spMDA, $\mu\text{M}/\text{mL}$) [122], тест-набору EpiScreen Plus™, FertiPro N.V., Belgium – активність α -глюкозидази (α -Glu,

mIU/ejakulat) і тест-наборів Test FertiPro N.V., Belgium – рівень фруктози (Fr, mg/ejakulat) та лимонної кислоти (CA, mg/ejakulat).

2.2.4 Імунологічні дослідження

Забір крові для фенотипування лімфоцитів проводили за стандартною процедурою. Усі зразки цільної крові досліджували у день забору крові впродовж 24 годин. У цільній периферійній крові імунофенотипуванням визначали відносні (%) кількості лімфоцитів, а їх абсолютні кількості (Г/л) вираховували на основі загальної кількості лейкоцитів із загальноклінічного аналізу крові. Для виявлення у периферійній крові популяцій лімфоцитів: Т-лімфоцитів CD3⁺, В-лімфоцитів CD19⁺, натуральних кілерів/кілерів – NK/К-клітин CD16⁺/CD56⁺; субпопуляцій Т-лімфоцитів: Т-лімфоцитів хелперів CD4⁺, Т-лімфоцитів-цитотоксичних CD8⁺, Т-лімфоцитів регуляторних CD4⁺/CD25⁺ та Т-лімфоцитів хелперів не активованих CD4⁺/CD25⁻; а також Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер CD3⁺HLA-DR⁺ та популяцію клітин без Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер, імовірно В-лімфоцити CD3⁻HLA-DR⁺ застосовували метод проточної цитометрії з моноклональними антитілами, які мічені флуоресцеїном – BD Biosciences, USA. Відносну кількість лімфоцитів визначали на проточному цитометрі BD FACS Calibur, Becton Dickinson, USA.

Визначення концентрації цитокінів у сироватці периферійної крові і сім'яній рідині (пг/мл) проводили імуноферментним методом ELISA. Виділену сироватку крові та сім'яну рідину зберігали при -20°C до початку досліджень. Для визначення цитокінів IL-1β, IL-6, IL-10, IL-18; TNF-α та IFN-γ використовували набори фірми VectorBest, РФ, а для TGF-β1 – набори фірми DRG Diagnostics, Germany. Дослідження проводили згідно з інструкціями виробників на автоматичному аналізаторі мікроплейфотометрі SUNRISE TECAN, Austria з автоматичною приставкою Microwell ELISA, USA.

2.2.5 Статистичний аналіз

Статистичні обрахунки проведені з використанням інтернет-порталу «Медична статистика» «Free statistical calculators» MedCalc, MedCalc Software [248]. При аналізі показників виконували перевірку гіпотези про випадковість

розподілу ознак у групах. Застосовували 5% рівень значущості. Оскільки низка параметрів не підпорядковувалася нормальному розподілу, то для статистичних обрахунків застосовували непараметричні методики порівняння двох груп. Перевірку щодо симетричності розподілу задекларованих параметрів проводили за Shapiro-Wilk test. У зв'язку з негауссівським розподілом даних застосували непараметричні методи порівняння груп [232].

Рівень статистичної значущості відмінностей показників у хворих до та після операції щодо практично здорових чоловіків визначали за Mann-Whitney U test – відповідно $p_{I,N}$ і $p_{II,N}$. Для названого тесту наводили U критерій з об'ємами вибірок – $U_{[n1; n2]}$. Визначали медіану (Me), нижній (LQ) і верхній квартилі (UQ). У дисертації цифрові результати, які розраховували, подано у форматі Me (LQ; UQ). Рівень статистичної значущості відмінностей між показниками до та після операції ($p_{I,II}$) визначали за Wilcoxon test (paired samples), для якого наводили Z критерій. Для оцінки випадковості використовували перевірку гіпотез не тільки за значенням p , але і за довірчим інтервалом (ДІ). ДІ обчислювали для низки показників з імовірністю 95%. Показник подавали у форматі [L-U], де L – lower (нижня) та U – upper (верхня) межа ДІ [232].

Для оцінки діагностичної значущості отриманої моделі і вибору оптимального порогу, або точки відсікання (ОС – optimal cut-off value), використовували ROC-аналіз (receiver operator characteristic curve) отриманої логістичної моделі. Якість моделі оцінювали за показником площі під кривою – AUC (Area Under Curve): 0,9-1,0 – відмінна, 0,8-0,9 – дуже добра, 0,7-0,8 – добра, 0,6-0,7 – середня та 0,5-0,6 – незадовільна. Рівень статистичної значущості щодо AUC=0,5 становив ($p<$): ' – 0,05, " – 0,025, "'' – 0,003, * – 0,001. Для показників AUC обчислювали ДІ з імовірністю 95%, порівняння яких дозволяє строго встановити статистичну значущість відмінностей ROC-кривих. При пошуку оптимальної точки відсікання вибирали таке значення, при якому визначався максимальний баланс (рівність) між показниками чутливості (Se) і специфічності (Sp) з подальшим аналізом таких показників, як позитивна (+PV – predictive value) і негативна прогностична цінність (-PV), відношення правдоподібності

позитивного (+LR) і негативного результату тесту (-LR). У медичній діагностиці оптимальним методом дослідження є високоспецифічний і високочутливий тест. Тобто ОС – це та величина параметра, що визначається діагностичним тестом, після досягнення якої приймається рішення про наявність патологічного стану. При відношенні правдоподібності позитивного тесту більше 10 для позитивного результату чи при відношенні правдоподібності негативного тесту менше 0,1 для негативного результату можна приймати майже остаточне рішення стосовно наявності захворювання, яке очікують [40].

Для визначення взаємозв'язків між параметрами, які вивчали, застосовували непараметричний метод рангової кореляції Спірмена (Spearman rank order correlations). Коефіцієнт кореляції рангу Спірмена – міра статистичної залежності між двома змінними. Він показує в якому ступені зміна значення одного показника у даній вибірці супроводжується зміною значення іншого. Коефіцієнт кореляції Спірмена r змінюється в межах від -1 до +1. Він водночас оцінює щільність зв'язку та вказує на його напрям. Знак коефіцієнта кореляції «+» чи «-» вказує на напрям зв'язку. Щільність зв'язку оцінювали за абсолютним значенням коефіцієнта кореляції. Більше проміжне значення коефіцієнта кореляції інтерпретує тісніший кореляційний зв'язок (табл. 2.1) [232].

Таблиця 2.1

Класифікація сили кореляції залежно від значення коефіцієнта r

Кореляція	Негативна	Позитивна
відсутня	- 0,09 до 0,0	0,0 до 0,09
слабка	- 0,25 до - 0,1	0,1 до 0,25
помірна	- 0,75 до - 0,25	0,25 до 0,75
сильна	- 1,0 до - 0,75	0,75 до 1,0

Наявність та силу передбачуваної кореляції між показниками встановлювали шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про рівність нулю коефіцієнта кореляції (тобто про відсутність зв'язку між ознаками). Альтернативна гіпотеза – це коефіцієнт кореляції відмінний від нуля [232].

РОЗДІЛ 3

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ ТА ФУНКЦІЙ ЯЄЧОК У КОНТЕКСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЛІВОБІЧНОГО ВАРИКОЦЕЛЕ II-III СТУПЕНІВ

3.1 Аналіз визначальних соноеластографічних параметрів

У хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. діагностовано статистично вірогідне зменшення об'єму лівого яєчка щодо його розміру у практично здорових чоловіків – відповідно 15,55 мл (14,77; 16,25) та 16,11 мл (15,43; 16,42), $U_{[214;25]}=1846$, $p_{I,N}<0,015$. Через 3 місяці після лапароскопічної варикоцелектомії ліве яєчко вірогідно збільшилося в об'ємі, однак не досягло показників практично здорових чоловіків – 15,86 (15,17; 16,47), $Z=-2,57$, $p_{I,II}<0,01$ (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Сонологічні показники у контексті лапароскопічного лікування лівобічного варикоцеле та у здорових чоловіків

Показник	I етап (n=214)	II етап (n=193)	Норма (n=25)	U		Z	Відмінності
	Me (LQ; UQ)			[214;25]	[193;25]		
VT, мл	15,55 (14,77; 16,25)	15,86 (15,17; 16,47)	16,11 (15,43; 16,42)	1846	2085,5	-2,57	$p_{I,N}<0,015$ $p_{I,II}<0,01$
RI	0,76 (0,71; 0,79)	0,63 (0,61; 0,64)	0,61 (0,6;0,63)	55,5	1620,5	11,9	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,01$ $p_{I,II}<0,001$
VD, мм	4,2 (3,5;5,3)	2 (1,5;2,3)	1,7 (1,3;2)	0,0	1695	12,05	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,015$ $p_{I,II}<0,001$
VDvm, мм	5,4 (4,4;6,6)	2,4 (2;2,7)	2 (1,6;2,5)	3	1713,5	12,02	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,02$ $p_{I,II}<0,001$
VRFmc, м/с	5,2 (3,8;7,1)	1 (0;1,5)	0,8 (0,6;1,2)	1	2403,5	12,05	$p_{I,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$
DVR, с	4,5 (3,2;6,1)	1 (0;1)	0,1 (0,1;0,3)	0,0	1822,5	12,03	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}=0,046$ $p_{I,II}<0,001$

Індекс резистентності в інтратестикулярних артеріях у чоловіків з варикоцеле статистично високозначущо переважав показник норми – 0,76 (0,71; 0,79) щодо 0,61 (0,6; 0,63), $U_{[214;25]}=55,5$, $p_{I,N}<0,001$. Лапароскопічна варикоцелектомія суттєво покращувала кровоплин в ячках, що відображалось у статистично високозначущому зниженні RI – 0,63 (0,61; 0,64), $Z=11,9$, $p_{I,II}<0,001$. Однак, RI вірогідно не досягав рівня у практично здорових чоловіків – $U_{[193;25]}=1620,5$, $p_{II,N}<0,01$ (табл. 3.1, рис. 3.1).

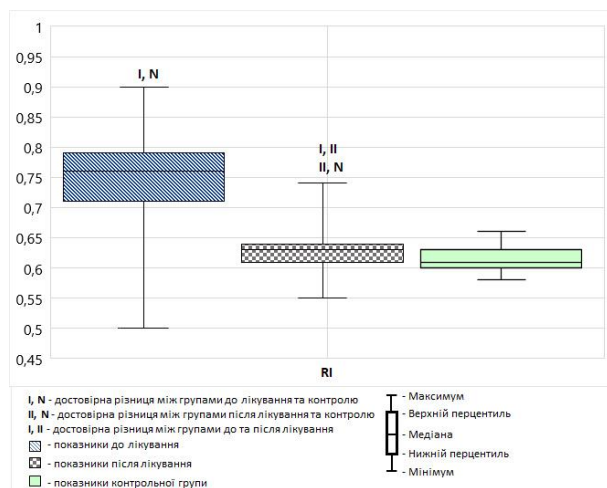


Рис. 3.1 Індекс резистентності

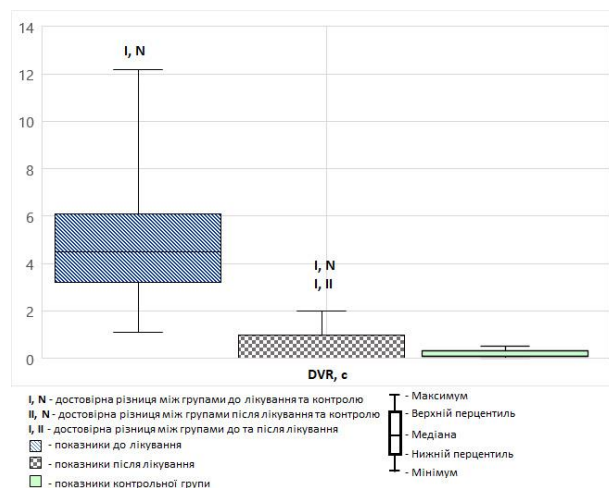


Рис. 3.2 Тривалість венозного рефлюксу

у контексті лапароскопічного лікування лівобічного варикоцеле

У чоловіків з варикоцеле діаметр варикозно-розширених вен лівого сім'яного канатика у стані спокою у горизонтальному положенні статистично високозначущо перевищував показник у здорових чоловіків – 4,2 мм (3,5; 5,3) та 1,7 мм (1,3; 2), $U_{[214;25]}=0$, $p_{I,N}<0,001$ (рис. 3.2). Через 3 місяці після оперативного втручання VD статистично високозначущо зменшувався – 2 мм (1,5; 2,3), $Z=12,05$, $p_{I,II}<0,001$, однак залишався вірогідно вищим за норму – $U_{[193;25]}=1695$, $p_{II,N}<0,015$ (табл. 3.1).

Під час проби Valsalva діаметр варикозно-розширених вен лівого сім'яного канатика суттєво зростає і зрозуміло тим більше статистично високозначущо перевищував норму – 5,4 мм (4,4; 6,6), $U_{[214;25]}=3$, $p_{I,N}<0,001$ (рис. 3.3). Після лапароскопічної варикоцелектомії при пробі Valsalva діаметр вен за аналогією до

стану спокою вірогідно зменшувався – 2,4 мм (2; 2,7), $Z=12,02$, $p_{I,II}<0,001$, але до норми не досягав – $U_{[193;25]}=1713,5$, $p_{II,N}<0,02$ (табл. 3.1, рис. 3.4).

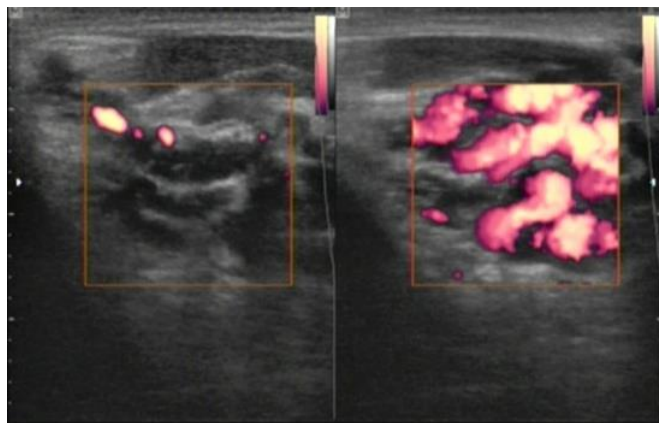


Рис. 3.3 Лівобічне варикоцеле III ст.

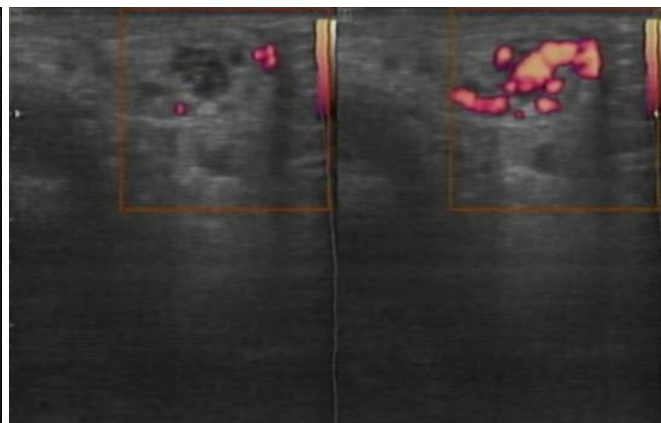


Рис. 3.4 Після варикоцелектомії

венозне сплетення сім'яного канатика у хворого Б. 25 років
(на рисунках – зліва у спокої, справа під час проби Valsalva)

У хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. швидкість венозного рефлюксу крові у варикозно-розширених венах лівого сім'яного канатика під час проби Valsalva у вертикальному положенні пацієнта статистично високозначущо перевищувала показник у практично здорових чоловіків – відповідно 5,2 см/с (3,8; 7,1) та 0,8 см/с (0,6; 1,2), $U_{[214;25]}=1$, $p_{I,N}<0,001$. Через 3 місяці після хірургічного лікування VRF_{vm} статистично високозначущо знизилася до 1 см/с (0; 1,5), $Z=12,05$, $p_{I,II}<0,001$ і фактично наблизилася до норми – $U_{[193;25]}=2403,5$ (табл. 3.1).

Майже такі ж тенденції були притаманні для тривалості венозного рефлюксу у хворих. Так, до втручання вона статистично високозначущо перевищувала показник у практично здорових чоловіків – зокрема, 4,5 с (3,2; 6,1) та 0,1 с (0,1; 0,3), $U_{[214;25]}=0$, $p_{I,N}<0,001$. На II етапі обстеження DVR статистично високозначущо зменшилася – 1 с (0; 1), $Z=12,03$, $p_{I,II}<0,001$ і практично наблизилася до норми, хоча все одно залишилася вищою з відмінностями на межі вірогідності – $U_{[193;25]}=1822,5$, $p_{II,N}=0,046$ (табл. 3.1, рис. 3.2).

При ROC-аналізі сонологічних параметрів у хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. за об'ємом лівого яєчка отримано середню якість моделі. Так, площа під кривою ROC-аналізу була на рівні 0,65 [0,59-0,72] зі статистично

високозначущими відмінностями – $p < 0,001$. Поріг відсікання для об'єму лівого яєчка зафіксовано на рівні $\leq 15,24$ мл зі середньою специфічністю діагностичного тесту – 88 [68,8-97,5] та абсурдною чутливістю – 42,52 [35,8-49,4] при посередньому відношенні правдоподібності позитивного результату тесту – 3,54 [1,2-10,4] та незадовільному негативного – 0,65 [0,5-0,8]. Прогностична цінність позитивного результату тесту щодо об'єму лівого яєчка виявилася достатньо високою – 96,8 [91,0-99,3], однак негативного навпаки низькою – 15,2 [9,7-22,1].

ROC-аналіз RI внутрішньояєчкових артерій у наших пацієнтів дав відмінну якість моделі. Площа під кривою становила 0,99 [0,97-0,998], $p < 0,001$. Поріг відсікання RI склав $> 0,66$. При цьому, високими були $Se = 96,73$ [93,4-98,7] та $Sp = 100$ [86,3-100] при максимальній $+PV = 100$ [98,2-100] і достатньо вираженій $-PV = 78,1$ [59,7-90,9] із задовільним $-LR = 0,033$ [0,02-0,07] (рис. 3.5).

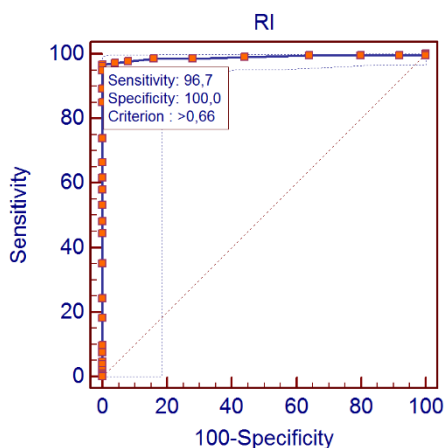


Рис. 3.5 Індекс резистентності

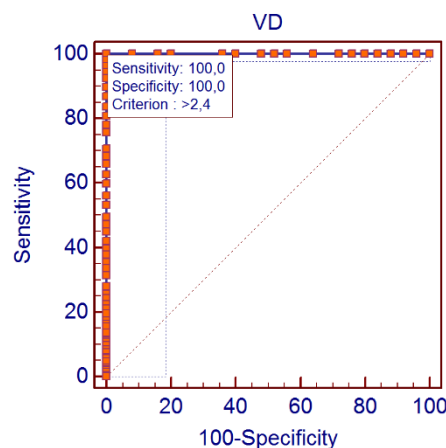


Рис. 3.6 VD

ROC-аналіз імовірності ураження лівого яєчка при варикоцеле

За аналізом якості моделей ультразвукових параметрів варикозно-розширених вен сім'яного канатика у хворих ми отримали показові результати. Так, для порогу відсікання за VD, який склав більше 2,4 мм, якість моделі виявилася відмінною – 1 [0,98-1], $p < 0,001$. При цьому, реєструвалися максимальні $Se = 100$ [98,3-100] та $Sp = 100$ [86,3-100] і практично ідеальне $-LR < 0,001$. Також найвищим показником характеризувалися $+PV = 100$ [98,3-100] та $-PV = 100$ [86,3-100] (рис 3.6).

ROC-аналіз діаметра варикозно-розширених вен лівого сім'яного канатика під час проби Valsalva у пацієнтів знову-таки показав відмінну якість моделі – 0,999 [0,98-1], $p < 0,001$. Поріг відсікання склав понад 3 мм при високих значеннях $-LR=0,014$ [0,005-0,04], $Se=98,6$ [96-99,7] і особливо $Sr=100$ [86,3-100]. Найвищою виявилася і $+LR=100$ [98,3-100], а негативного – на рівні 89,3 [71,3-97,8] (рис 3.7).

Проведений ROC-аналіз за швидкістю венозного рефлюксу крові у варикозно-розширених венах лівого сім'яного канатика під час проби Valsalva у хворих на варикоцеле дав відмінну якість моделі – 0,999 [0,99-1], $p < 0,001$. Оптимальний поріг склав >2 см/с. Він характеризувався максимальною $Sr=100$ [86,3-100] і практично такою ж $Se=99,07$ [96,7-99,9] при дуже високому $+LR=0,009$ [0,002-0,04]. Вираженою була також $+PV=100$ [98,3-100] і негативного результату тесту – 92,6 [75,7-99,1].

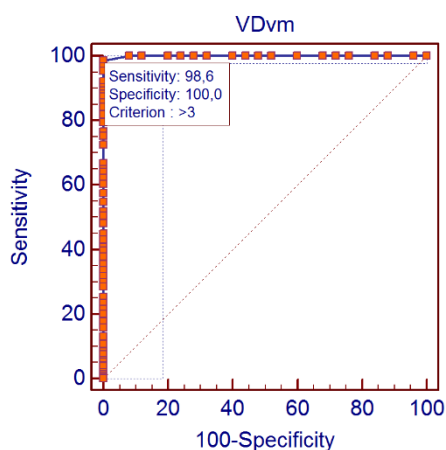


Рис. 3.7 VDvm

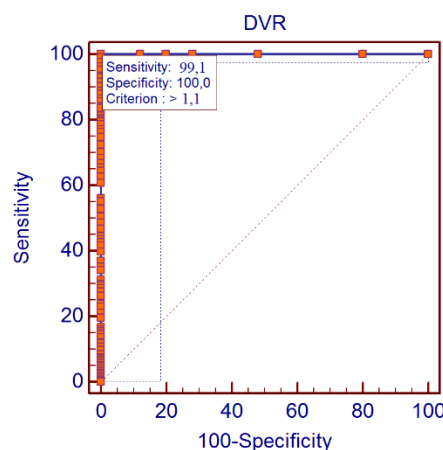


Рис. 3.8 Тривалість венозного рефлюксу

ROC-аналіз імовірності ураження лівого яєчка при варикоцеле

Для тривалості венозного рефлюксу у варикозно-розширених венах сім'яного канатика під час проби Valsalva площа під AUC кривою виявилася максимальною – 1 [0,98-1], $p < 0,001$. Цей показник характеризувався точкою відсікання $>1,1$ с із максимальними $Sr=100$ [86,3-100] і $+PV=100$ [98,3-100], а також майже такою ж $Se=99,1$ [96,7-99,9] і $-PV=92,6$ [75,7-99,1]. Дуже високим було $-LR=0,009$ [0,002-0,04] (рис 3.8).

У нашому дослідженні у 25 практично здорових чоловіків визначалися еластограми виключно 2-3 балів. Зокрема, на правому яєчку еластограму 2 бали виявлено у 19 (76%) чоловіків та 3 бали – у 6 (24%). Структура лівого яєчка за результатами еластографії характеризувалася практично ідентичними результатами. Так, еластограму 2 бали діагностовано у 20 (80%) чоловіків і 3 бали – у 5 (20%). Тобто для трьох четвертих практично здорових чоловіків репродуктивного віку була притаманна еластограма 2 бали.

Натомість у 214 пацієнтів з лівобічним варикоцеле діагностовано еластограми 1-4 балів. Так, праве яєчко характеризувалося переважанням еластограм 2 бали, а це 151 (70,56%) пацієнт. У решти 62 (28,97%) хворих визначалася еластограма 3 бали і лише в 1 (0,47%) пацієнта – 1 бал. Ці результати загалом відповідали еластографічній картині у практично здорових чоловіків. А у лівому яєчку ми отримали цілком інший діапазон еластографічних зображень. Для лівобічного варикоцеле характерною виявилася еластограма 4 бали у 142 (66,36%) пацієнтів. Еластограму 3 бали визначено у 69 (32,24%) пацієнтів та 2 бали – лише у 3 (1,4%). На противагу до практично здорових у хворих чітко простежувався зсув до більш низької еластичності тканини яєчок, а відтак вищої бальності еластограм. Майже у двох третин пацієнтів реєструвалася еластограма 4 бали.

Через 3 місяці після лапароскопічної варикоцелектомії серед 193 пацієнтів, у яких ліквідовано клінічні симптоми варикозного розширення вен сім'яного канатика, однозначно відмічена тенденція до покращення еластичності тканини лівого яєчка. У післяопераційному періоді зліва еластограму 2 бали зафіксовано у 107 (55,44%) чоловіків, 3 бали – у 79 (40,93%), 4 бали – у 6 (3,11%) та 1 бал – у 1 (0,52%). Тобто кількість еластограм 4 бали у відсотковому еквіваленті зменшилася у 21,34 рази. І основний відсоток, а це 96,37%, уже складали еластограми 2-3 балів. На правому яєчку ми зареєстрували таку еластографічну картину: 2 бали – у 138 (71,5%), 3 бали – у 54 (27,98%) та 1 бал – у 1 (0,52%). Вона, в принципі, узгоджувалася з показниками доопераційного періоду і з даними у практично здорових чоловіків.

Еластографічна картина правого яєчка у пацієнтів з лівобічним варикоцеле практично не відрізнялася від показників у здорових чоловіків – відповідно 2 бали (2; 3) та 2 бали (2; 2), $U_{[214;25]}=2551,5$. Натомість еластограма лівого яєчка була статистично високозначущо вищою за норму – 4 бали (3; 4), $U_{[214;25]}=295$, $p_{I,N}<0,001$. Після лапароскопічного втручання еластичність лівого яєчка мала тенденцію до відновлення – 2 бали (2; 3), $Z=10,97$, $p_{I,II}<0,001$. І якщо медіана еластичності лівого яєчка на II етапі практично нормалізувалася, то відмінності щодо норми залишалися вірогідними – $U_{[193;25]}=1827,5$, $p_{II,N}<0,025$ (табл. 3.2, рис. 3.9).

Таблиця 3.2

**Еластограма яєчок у контексті лапароскопічного лікування
лівобічного варикоцеле та у здорових чоловіків**

Показник	Ed, балів	Es, балів	Відмінності для Es
	Me (LQ; UQ)		
I етап (n=214)	2 (2; 3)	4 (3; 4)	
II етап (n=214)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	
Норма (n=25)	2 (2; 2)		
$U_{[214; 25]}$	2551,5	295	
$U_{[193; 25]}$	2326	1827,5	$p_{I,N} < 0,001$
Z	0,19	10,97	$p_{II,N} < 0,025$
			$p_{I,II} < 0,001$

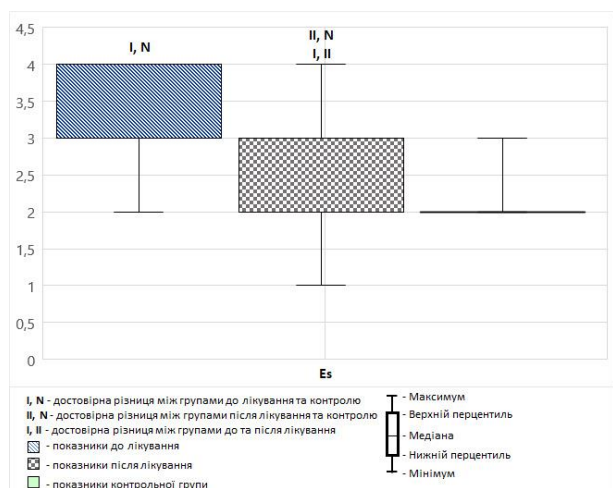


Рис. 3.9 Бальність еластограми лівого яєчка у контексті лапароскопічного лікування лівобічного варикоцеле

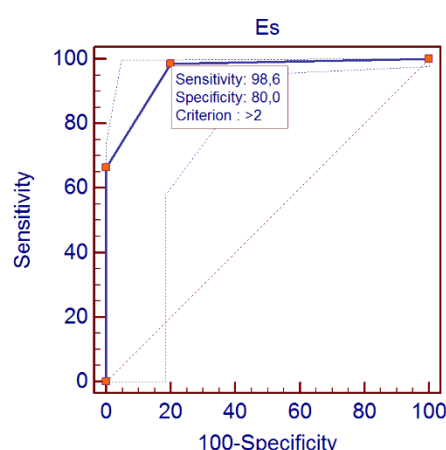
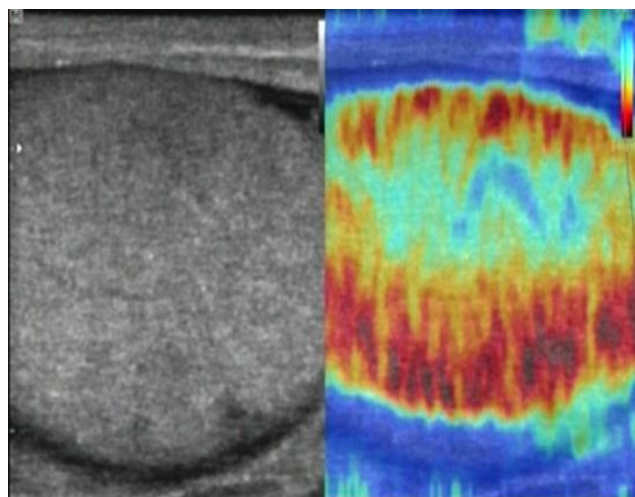
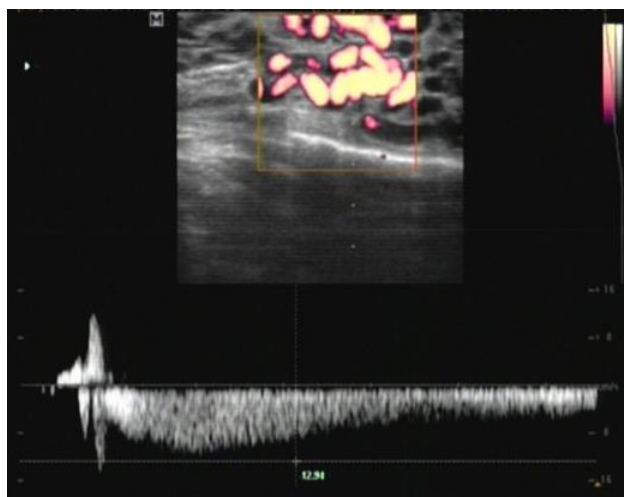


Рис. 3.10 ROC-аналіз імовірності ураження лівого яєчка при варикоцеле залежно від бальності еластограми

Площа під кривою ROC-аналізу Es характеризувалася відмінною якістю моделі – 0,96 [0,93-0,98], $p < 0,001$. Поріг відсікання становив >2 балів з високою $Se=98,6$ [96-99,7] та середньою $Sp=80$ [59,3-93,2]. Ми отримали високе $-LR=0,018$ [0,006-0,05] та посереднє $+LR=4,93$ [2,3-10,8] при показовій $+PV=97,7$ [94,7-99,2] і $-PV=87$ [65,8-97,4] (рис. 3.10).

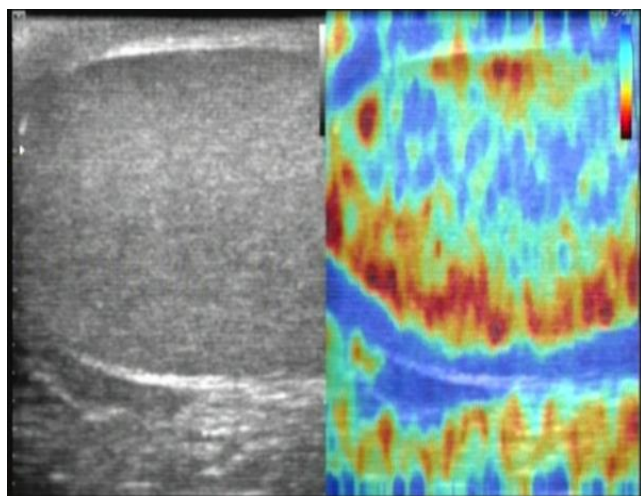
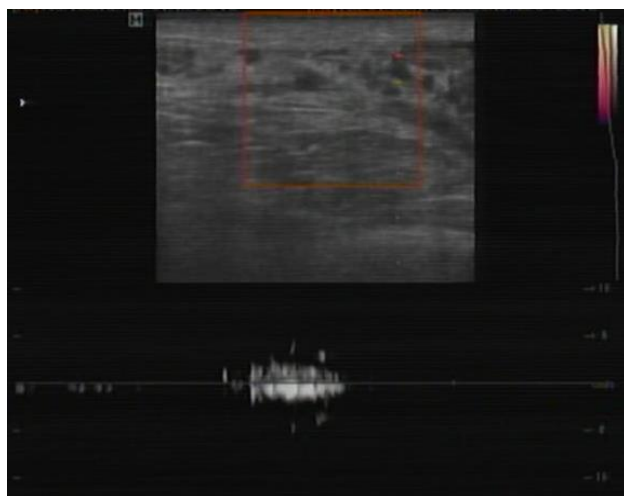
Наводимо обстеження хворого на лівобічне варикоцеле III ст., 27 років. В доопераційному періоді візуалізовано Es 4 бали, VD 3,7 мм, VRF_{vm} 12 см/с з DVR 3 с (рис. 3.11). Через 3 місяці після операції констатовано виражену позитивну динаміку. Так, Es становила 2 бали, VD 2,4 мм, при пробі Valsalva не діагностовано реверсного кровоплину (рис. 3.12).



а) доплерографія вен сім'яного канатика;

б) УЗД і Es 4 бали лівого яєчка

Рис. 3.11 Хв. 27 років на лівобічне варикоцеле III ст.



а) доплерографія вен сім'яного канатика; б) УЗД і Es 2 бали лівого яєчка

Рис. 3.12 Хв. 27 років через 3 місяці після варикоцелектомії

3.2 Інтерпретація провідних показників спермограми

Потреба вивчення основних параметрів спермограми у хворих на варикоцеле має ключове значення. Оскільки ми досліджували апоптоз сперматозоїдів за відсотком клітин з фрагментованою ДНК, тому важливо знати кількість сперматозоїдів в еякуляті та відсоток їх форм з нормальною і патологічною морфологією. Патологічний сперматогенез і посилений апоптоз сперматозоїдів асоційований з активацією резидентних тестикулярних макрофагів. Їх метаболічний статус характеризується широким спектром апоптогенних молекул, у тому числі реактивних форм кисню, які сприяють посиленій програмованій загибелі сперматозоїдів [152].

У хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. діагностовано високозначущо менший об'єм еякуляту порівняно з практично здоровими чоловіками – відповідно 2,8 мл (1,9; 3,5) та 4 мл (2,4; 5,9), $U_{[214;25]}=1559,5$, $p_{I,N}<0,001$. Через 3 місяці після лапароскопічної варикоцелектомії Vs вірогідно збільшувався – 3,11 мл (2,64; 3,65), $Z=-4,28$, $p_{I,II}<0,001$, однак не досягав показників практично здорових чоловіків – $U_{[193;25]}=1742,5$, $p_{II,N}<0,025$ (табл. 3.3, рис. 3.13).

Таблиця 3.3

Спермограма у хворих на лівобічне варикоцеле у контексті лапароскопічного лікування та здорових чоловіків

Показник	I етап (n=214)	II етап (n=193)	Норма (n=25)	U		Z	Відмінності
	Me (LQ; UQ)			[214;25]	[193;25]		
Vs, мл	2,8 (1,9;3,5)	3,11 (2,64;3,65)	4 (2,4;5,9)	1559,5	1742,5	-4,28	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,025$ $p_{I,II}<0,001$
Qs, млн	23,35 (14,8;35,8)	45,5 (37;58,5)	72 (97,5;50,4)	12	895	-11,15	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$
Ms, %	23,25 (15,4;30,3)	44 (36;52)	46 (39;62)	273,5	1847,5	-10,74	$p_{I,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$
Ls, %	44,25 (29,9;59,5)	59,8 (50,3;69)	73 (65;81)	639	980,5	-7,11	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$
NMs %	5,05 (3,1;8,3)	27,1 (17,5;45,6)	30 (15;59)	328,5	2255,5	-11,67	$p_{I,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$

За об'ємом еякуляту у пацієнтів ми отримали добру якість моделі зі статистично високозначущими відмінностями щодо площі під кривою ROC-аналізу – 0,71 [0,65-0,77], $p < 0,001$. Поріг відсікання склав $\leq 3,8$ мл зі середньою $Se = 85,05$ [79,6-89,5] та низькою $Sp = 52$ [31,3-72,2]. Прогностична цінність позитивного результату тесту досягала 93,8 [89,4-96,8] при доволі низькій негативного – 28,9 [16,4-44,3]. При цьому, посереднім було $-LR = 0,29$ [0,2-0,5], а позитивного незадовільним – 1,77 [1,2-2,7] (рис. 3.14).

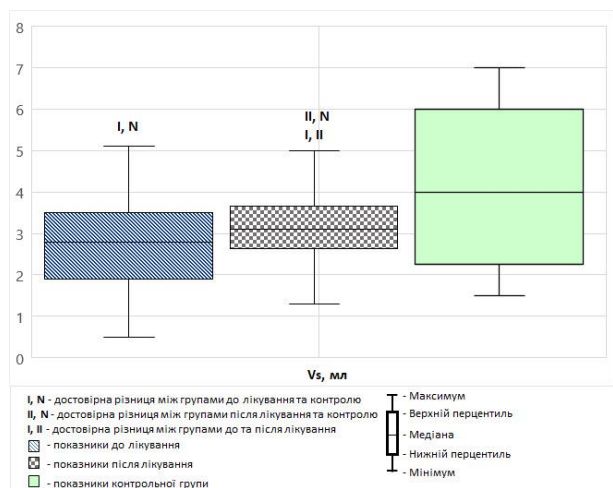


Рис. 3.13 Об'єм еякуляту у контексті лапароскопічного лікування лівобічного варикоцеле

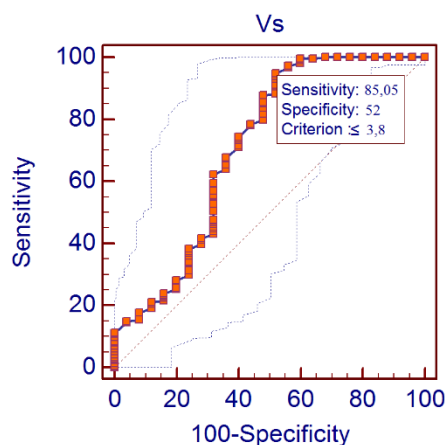


Рис. 3.14 ROC-аналіз імовірності порушення фертильності при варикоцеле залежно від Vs

Абсолютна кількість сперматозоїдів в еякуляті чоловіків з лівобічним варикоцеле статистично високозначущо відставала від показника у практично здорових чоловіків – 23,35 млн (14,8; 35,8) та 72 млн (97,5; 50,4), $U_{[214;25]} = 12$, $p_{I,N} < 0,001$. Лапароскопічна варикоцелектомія суттєво, майже у 2 рази, підвищувала Qs до 45,5 млн (37; 58,5), $Z = -11,15$, $p_{I,N} < 0,001$. Однак, і вона вірогідно не досягала рівня норми – $U_{[193;25]} = 895$, $p_{II,N} < 0,001$ (табл. 3.3, рис. 3.15). Площа під кривою абсолютної кількості сперматозоїдів в еякуляті хворих характеризувалася відмінною якістю моделі – 0,99 [0,95-0,99], $p < 0,001$. Поріг відсікання склав $\leq 41,3$ млн при максимальних $Se = 100$ [98,3-100] і $-PV = 100$ [85,8-100], а також достатньо високих $Sp = 96$ [79,6-99,9] і $+PV = 99,5$ [97,4-100]. Цей

маркер характеризувався практично ідеальним $-LR < 0,001$ та задовільним позитивного – 25 [3,7-170,6] (рис. 3.16).

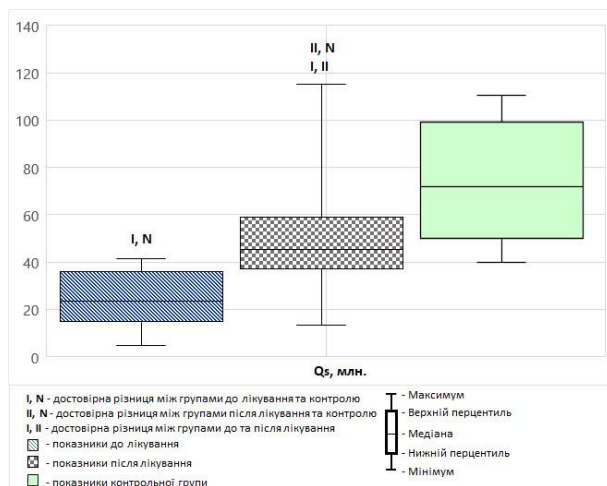


Рис. 3.15 Qs у контексті
лапароскопічного лікування
варикоцеле

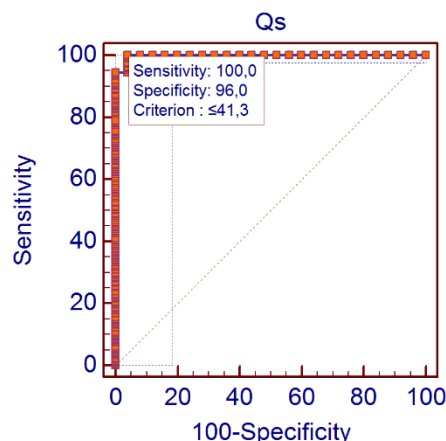


Рис. 3.16 ROC-аналіз імовірності
порушення фертильності при
варикоцеле залежно від Qs

Відсоток прогресивно рухливих сперматозоїдів у пацієнтів у 2 рази був нижчим, аніж у здорових чоловіків – 23,25% (15,4; 30,3) та 46% (39; 62) і зрозуміло зі статистично високозначущими відмінностями – $U_{[214;25]}=273,5$, $p_{I,N} < 0,001$. Однак, лапароскопічна корекція венозного рефлюксу практично нормалізувала кількість $M_s=44\%$ (36; 52), $Z=-10,74$, $p_{I,II} < 0,001$ (рис. 3.17).

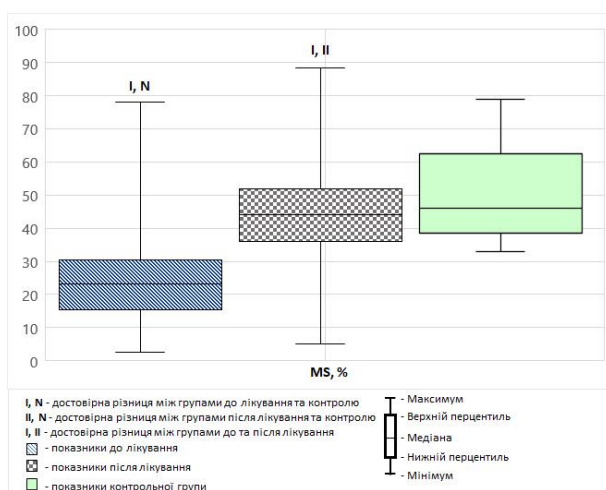


Рис. 3.17 Відсоток M_s у контексті
лапароскопічного лікування варикоцеле

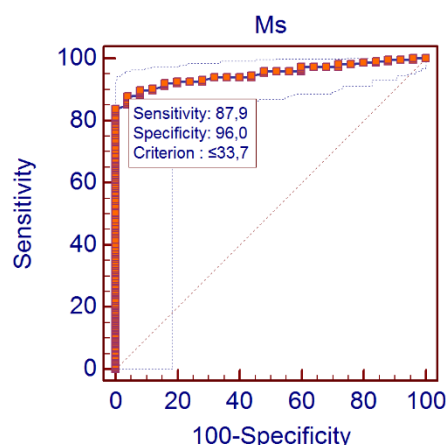


Рис. 3.18 ROC-аналіз імовірності
порушення фертильності при
варикоцеле залежно від відсотка M_s

ROC-аналіз відсотка прогресивно рухливих сперматозоїдів дав відмінну якість моделі – $AUC=0,94$ [0,91-0,97], $p<0,001$. Точка відсікання зупинилася на $\leq 33,7\%$ при високій $Sp=96$ [79,6-99,9] та середній $Se=87,85$ [82,7-91,9]. Практично максимальною була $+PV=99,5$ [97,1-100], а негативного лише – 48 [33,7-62,6]. Окрім цього, $+LR$ інтерпретувалося як задовільне – 21,96 [3,2-150] при дещо нижчому, а саме посередньому негативного – 0,13 [0,09-0,2] (рис. 3.18).

При варикоцеле відсоток живих сперматозоїдів статистично високозначущо менший від норми – 44,25% (29,9; 59,5) та 73% (65; 81), $U_{[214;25]}=639$, $p_{I,N}<0,001$. Після операції ми хоч і отримали вірогідне зростання відсотка Ls , проте їх кількість і надалі була вірогідно меншою, аніж у практично здорових чоловіків – 59,8% (50,3; 69), $Z=-7,11$, $p_{I,II}<0,001$, $U_{[193;25]}=980,5$, $p_{II,N}<0,001$ (табл. 3.3, рис. 3.19). За площею під ROC-кривою констатували дуже добру якість моделі – 0,88 [0,83-0,91], $p<0,001$. Поріг відсікання склав $\leq 58,7\%$ з максимальними $Sp=100$ [86,3-100] та $+PV=100$ [97,7-100]. І хоча Se була середньою – 74,3 [67,9-80] при посередньому $-LR=0,26$ [0,2-0,3], а $-PV$ становила лише 31,2 [21,3-42,6] (рис. 3.20).

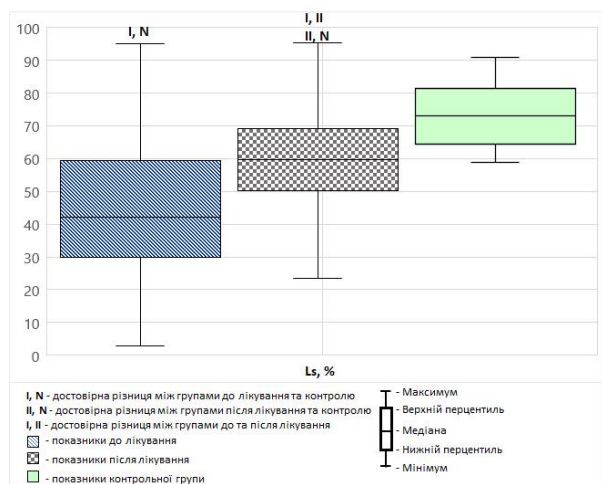


Рис. 3.19 Відсоток Ls в еякуляті у контексті лапароскопічного лікування варикоцеле

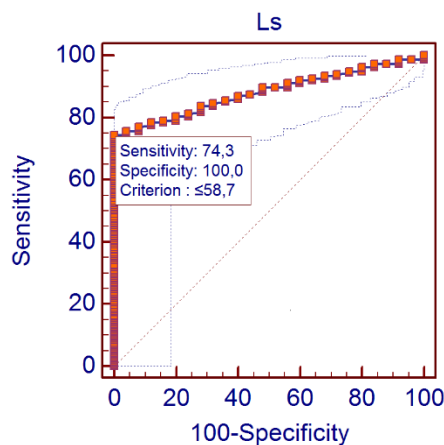


Рис. 3.20 ROC-аналіз імовірності порушення фертильності при варикоцеле залежно від відсотка Ls

Особливе пригнічення у хворих на варикоцеле II-III ст. зафіксоване за відсотком сперматозоїдів з нормальною морфологією – 5,05% (3,1; 8,3) та 30% (15; 59), $U_{[214;25]}=328,5$, $p_{I,N}<0,001$. Оперативне втручання статистично

високосназначущо покращувало цей показник, але він не досягав норми – 27,1% (17,5; 45,6), $Z=-11,67$, $p_{I,II}<0,001$ (рис. 3.21). Проведений ROC-аналіз показав відмінну якість моделі за площею під кривою – 0,94 [0,9-0,97], $p<0,001$ з точкою відсікання $\leq 9,9\%$ для відсотка сперматозоїдів з нормальною морфологією. Вона характеризувалася високою специфічністю – 92 [74-99] та середньою чутливістю – 82,71 [77-87,5]. Відношення правдоподібності позитивного результату тесту було задовільним – 10,34 [2,7-39,1], а негативного посереднім – 0,19 [0,1-0,3]. З цими показниками перегукувалися висока прогностичність позитивного результату тесту – 98,9 [96-99,9] та негативного на рівні – 38,3 [26-51,9] (рис. 3.22).

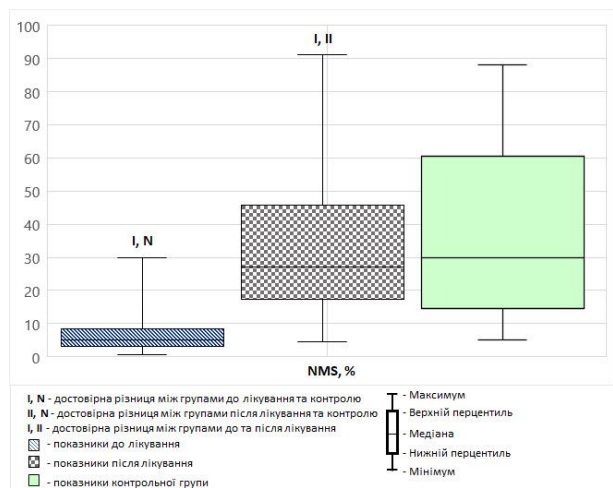


Рис. 3.21 Відсоток NMIs у контексті лапароскопічного лікування лівобічного варикоцеле

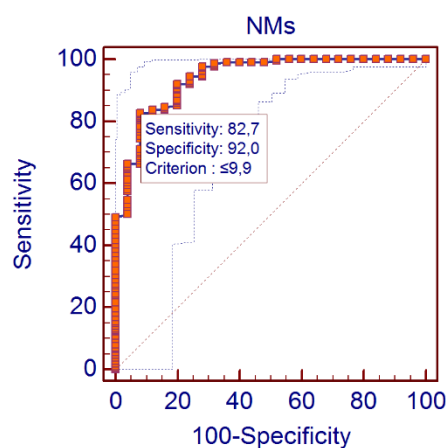


Рис. 3.22 ROC-аналіз імовірності порушення фертильності при варикоцеле залежно від відсотка NMIs

У хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. фрагментація ДНК сперматозоїдів у 8,9 разів перевищувала відсоток у практично здорових чоловіків. Зрозуміло, що ці відмінності були статистично високосназначущими – 14,23% (6,5; 19,2) та 1,6% (1,1; 2), $U_{[27; 12]}=2$, $p_{I,N}<0,001$. Через 3 місяці після лапароскопічної варикоцелектомії відсоток сперматозоїдів з ураженою ДНК суттєво знижувався і наближався до показника у практично здорових чоловіків, однак він, все-таки, залишився незначно вищим – 2,44% (1,15; 5,69), $Z=4$, $p_{I,II}<0,001$, $U_{[15; 12]}=54,5$ (табл. 3.4).

**Фрагментація ДНК сперматозоїдів хворих на лівобічне варикоцеле і
здорових чоловіків**

TUNEL, %			
Показник	Me (LQ; UQ)	U / Z	p
I етап (n=27)	14,23 (6,5; 19,2)	Z = 4	$p_{I,II} < 0,001$
II етап (n=15)	2,44 (1,15; 5,69)		
норма (n=12)	1,6 (1,1; 2)	$U_{[27; 12]} = 2$ $U_{[15; 12]} = 54,5$	$p_{I,N} < 0,001$

Висновки до розділу 3

1. Сонологічні прогностичні предиктори ураження яєчок у хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. з порогом відсікання: $RI > 0,66$, $VD > 2,4$ мм та $VD_{vm} > 3$ мм, $VRF_{vm} > 2$ см/с, $DVR > 1,1$ с та еластограма лівого яєчка > 2 бали.

2. Серед показників спермограми при варикоцеле найбільш показовим прогностичним маркером ураження лівого яєчка та відповідно імовірного розвитку непліддя виявилася Qs з порогом відсікання $\leq 41,3$ млн.

3. Для хворих на лівобічне варикоцеле притаманна виражена фрагментація ДНК сперматозоїдів – 14,23% (6,5; 19,2), $p_{I,N} < 0,001$. Лапароскопічна варикоцелектомія суттєво зменшує частку уражень ДНК сперматозоїдів з наближенням її до показників у практично здорових чоловіків – 2,44% (1,15; 5,69), $p_{I,II} < 0,001$.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях:
[20, 22, 23, 25, 26, 205].

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЗАХИСНИХ СИСТЕМ У БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИНАХ У КОНТЕКСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЛІВОБІЧНОГО ВАРИКОЦЕЛЕ II-III СТУПЕНІВ

4.1 Характеристика параметрів про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO та іон-транспортальної систем

У хворих на варикоцеле II-III ст. активність ензимів глутатіонової антиоксидантної системи та концентрації малонового діальдегіду і відновленого глутатіону сироватки периферійної крові, яку брали з кубітальної вени, практично не відрізнялися від показників у практично здорових чоловіків. Через 3 місяці після лапароскопічної варикоцелектомії ми не отримали суттєвої динаміки за вищенаведеними показниками. Загалом вони коливалися на рівні доопераційного періоду та значень у здорових чоловіків. Тобто навіть клінічно виражене лівобічне варикоцеле, яке супроводжується розвитком секреторної неплідності, ніяким чином не відображається на системі про-/антиоксидантного захисту периферійної крові за результатами біохімічних показників, які отримано з кубітальної вени.

Однак, вищевказані біохімічні показники сироватки внутрішньої сім'яної вени чоловіків з варикоцеле вже характеризувалися кардинальними відмінностями щодо груп порівняння. Так, у пацієнтів діагностовано статистично високозначуще зниження концентрації ензимів глутатіон-пероксидазної системи та відновленого глутатіону на фоні вірогідного зростання рівня малонового діальдегіду в порівнянні з концентраціями цих показників у сироватці периферійної венозної крові, а тим більше з нормою.

Зокрема, у хворих на варикоцеле II-III ст. активність GP у периферійній крові становила 159,3 нмоль GSH/хв×г Hb (154,4; 167,1), а у внутрішній сім'яній вені – 127,18 ± 3 нмоль GSH/хв×г Hb (113,42; 137,89), $U_{[67sv;67]}=57$, при нормі – 161,4 нмоль GSH/хв×г Hb (158,7; 165,2), $U_{[67sv;25]}=8$, $p_{Isv,I}$; $p_{Isv,N}<0,001$. Активність GR у перелічених групах досягала відповідно 35,2 мкмоль NADPH/хв×г Hb (34,3; 35,8),

24,8 мкмоль NADPH/хв×г Hb (20; 29,9), $U_{[67sv;67]}=0,5$ та 35,2 мкмоль NADPH/хв×г Hb (34,5; 35,9), $U_{[67sv;25]}=0$, $p_{Isv,I}$; $p_{Isv,N}<0,001$, а GT – 139,4 нмоль GSH/хв×г Hb (132,5; 144,2), 115,9 нмоль GSH/хв×г Hb (101,9; 132), $U_{[67sv;67]}=429$ та 141,2 нмоль GSH/хв×г Hb (140; 142,4), $U_{[67sv;25]}=5,5$, $p_{Isv,I}$; $p_{Isv,N}<0,001$ (табл. 4.1).

У сироватці внутрішньої сім'яної вени концентрація GSH зі статистично високозначущими відмінностями відставала від показника у кубітальній вені – відповідно 0,76 ммоль/л (0,7; 0,91), $p_{Isv,I}$; $p_{Isv,N}<0,001$ та 0,96 ммоль/л (0,89; 1), $U_{[67sv;67]}=634$ при нормі – 0,97 ммоль/л (0,92; 1,04), $U_{[67sv;25]}=181$. Натомість концентрація MDA у внутрішній сім'яній вені навпаки вірогідно переважала як норму – 8,8 мкмоль/л (7,2; 10,5), 6,9 мкмоль/л (6,4; 7,3), $U_{[67sv;25]}=233$, так і рівень у периферійній крові – 7,1 мкмоль/л (6,8; 7,5), $U_{[67sv;67]}=829,5$, $p_{Isv,I}$; $p_{Isv,N}<0,001$ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Біохімічні показники сироватки внутрішньої сім'яної вени хворих на
лівобічне варикоцеле**

Показник	I етап ($n_{sv}=67$) Me (LQ;UQ)	$U_{[67sv;67]}$	$U_{[67sv;25]}$	$U_{[67sv;62]}$	Відмінності $p_{Isv,I}$; $p_{Isv,N}$; $p_{Isv,II}$
svGP, нмоль GSH/хв×г Hb	127,18 (113,42; 137,89)	57	8	9	< 0,001
svGR, мкмоль NADPH/хв×г Hb	24,8 (20; 29,9)	0,5	0,0	13	< 0,001
svGT, нмоль GSH/хв×г Hb	115,9 (101,9; 132)	429	5,5	501,5	< 0,001
svMDA, мкмоль/л	8,8 (7,2; 10,5)	829,5	233	812,5	< 0,001
svGSH, ммоль/л	0,76 (0,7; 0,91)	634	181	719	< 0,001

За нашими розрахунками ензиматична активність глутатіонової системи у внутрішній сім'яній вені виснажувалася паралельно зі зростанням рівня перекисного окиснення. Так, у внутрішній сім'яній вені відносно активності ензимів у кубітальній найбільше знижувалася активність GR – в 1,42 рази. Дещо менше реагувала активність GP та ще слабше GT, які були нижчими за показник у

сироватці кубітальної крові відповідно у 1,25 та 1,2 рази. Усі відмінності характеризувалися статистично високозначущими відмінностями – $p_{\text{Isv,I}} < 0,001$.

При ROC-аналізі показників у сироватці крові з внутрішньої сім'яної вени хворих на варикоцеле стосовно здорових ми отримали відмінну якість моделі активності трьох ензимів глутатіонової антиоксидантної системи: а) svGR з максимальною площею під кривою ROC-аналізу на рівні 1,0 [0,96-1,0] і зрозуміло статистично високозначущими відмінностями – $p < 0,001$; оптимальним порогом щодо імовірності розвитку непліддя $\leq 32,7$ мкмоль NADPH/хв $\times$ г Нб, який характеризувався максимальними Sp і +PV – 100 [94,6-100], а також Se і -PV – 100 [86,3-100]; практично ідеальним -LR<0,001 (рис. 4.1); б) svGT з AUC=0,997 [0,95-1,0], $p < 0,001$ і порогом відсікання ензиму ≤ 137 нмоль GSH/хв $\times$ г Нб при максимальних Sp =100 [86,3-100] та +PV=100 [94,6-100], високих Se =98,5 [92-100] та -PV=96,2 [80,4-99,9], а також високому +LR=0,015 [0,002-0,1] (рис. 4.2); в) svGP з AUC=0,995 [0,95-0,999], $p < 0,001$ і порогом відсікання $\leq 148,55$ нмоль GSH/хв $\times$ г Нб; який дав максимальну Se і -PV – відповідно 100 [94,6-100] та 100 [85,8-100]; високу Sp і +PV – 96 [79,6-99,9] та 98,5 [92,1-100]; задовільне +LR=25 [3,7-170,6] і практично ідеальне негативного $< 0,001$ (рис. 4.3).

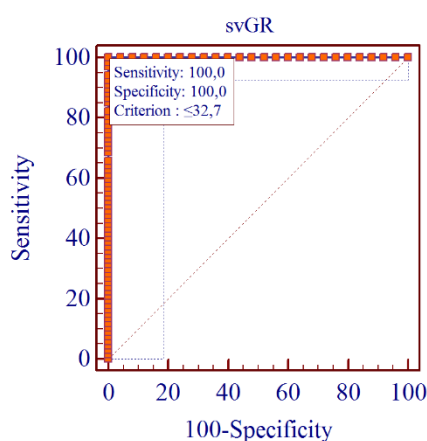


Рис. 4.1 Активність svGR

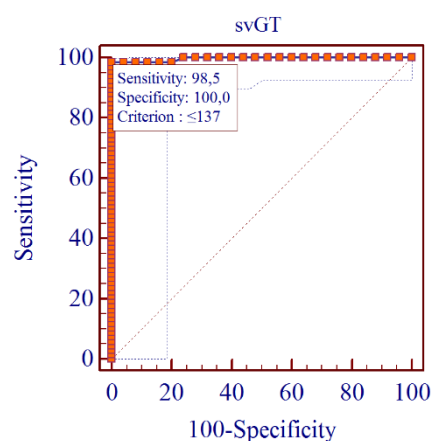


Рис. 4.2 Активність svGT

ROC-аналіз імовірності порушення фертильності у хворих на варикоцеле

Дуже добру якість моделі дав svGSH – 0,89 [0,81-0,95], $p < 0,001$. Точка відсікання становила $\leq 0,85$ ммоль/л з максимальними Sp =100 [86,3-100] та

+PV=100 [91,6-100]. Натомість низькою була Se=62,7 [50-74,2], а -PV на рівні – 50 [35,5-64,5]. Відповідно незадовільне значення мало -LR=0,37 [0,3-0,5].

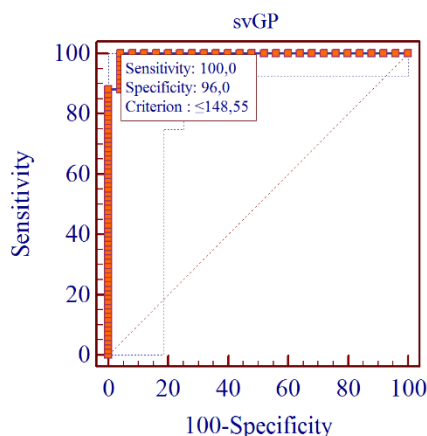


Рис. 4.3 Активність svGP

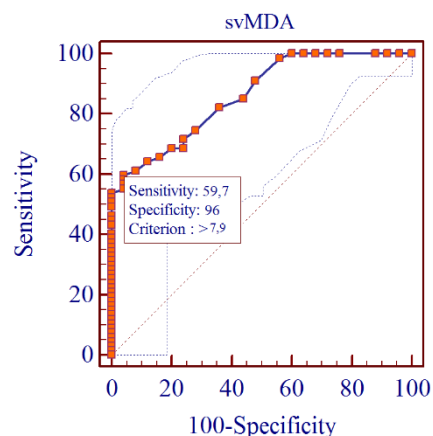


Рис. 4.4 Активність svMDA

ROC-аналіз імовірності порушення фертильності у хворих на варикоцеле

Концентрація svMDA також характеризувалася дуже доброю якістю моделі – 0,86 [0,77-0,92], $p < 0,001$. Точка відсікання зупинилася на рівні $>7,9$ мкмоль/л з високими Sp=96 [79,6-99,9] та +PV=97,6 [87,1-99,9]. Низький показник дала Se=59,7 [47-71,5], а -PV – 47,1 [32,9-61,5]. Задовільним виявилось +LR=14,93 [2,2-102,9], а негативного ні – 0,42 [0,3-0,6] (рис. 4.4).

Концентрації ензимів глутатіон-пероксидазної системи і відновленого глутатіону сперматозоїдів хворих на варикоцеле за аналогією до відмінностей, які спостерігалися у сироватці внутрішньої сім'яної вени, характеризувалися суттєвим відставанням від показників у здорових. Натомість рівень sMDA вірогідно перевищував норму. Зокрема, концентрація sGP сперматозоїдів пацієнтів становила 3,1 мкмоль GSH/хв×мг протеїну (2,4; 4,1) з вірогідними відмінностями щодо норми – 5,9 мкмоль GSH/хв×мг протеїну (5,3; 6,4), $U_{[67;25]}=4,5$, $p_{I,N} < 0,001$, а sGR відповідно складала 0,32 нмоль NADPH/хв×мг протеїну (0,24; 0,4) та 0,52 нмоль NADPH/хв×мг протеїну (0,45; 0,56), $U_{[67;25]}=88,5$, $p_{I,N} < 0,001$. Тільки концентрація sGT не вірогідно відставала від показника у здорових – 0,41 мкмоль GSH/хв×мг протеїну (0,37; 0,47) та 0,45 мкмоль GSH/хв×мг протеїну (0,39; 0,51), $U_{[67;25]}=621,5$. І концентрація sGSH пацієнтів

також була вірогідно меншою, аніж у здорових – відповідно 23 пмоль/10⁶ клітин (16;30) та 33 пмоль/10⁶ клітин (30; 37), $U_{[67;25]}=194$, $p_{I,N}<0,001$. Лише рівень sMDA з вірогідними відмінностями перевищував норму – відповідно 207 нмоль/мг протеїну (191; 222) та 155 нмоль/мг протеїну (140; 169), $U_{[67;25]}=2$, $p_{I,N}<0,001$. Отже, при варикоцеле тільки активність sGT несуттєво знижувалася відносно норми – $p_{I,N}=0,058$ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Про-/антиоксидантна система сперматозоїдів у контексті
лапароскопічного лікування лівобічного варикоцеле та у здорових чоловіків**

Показ- ник	I етап (n=67)	II етап (n=62)	Норма (n=25)	U		Z	Відмін- ності
	Me (LQ; UQ)			[67; 25]	[62; 25]		
sGP, мкмоль GSH/хв× мг протеїну	3,1 (2,4;4,1)	4,75 (4,2;5,3)	5,9 (5,3;6,4)	4,5	203,5	-6,66	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$
sGR, нмоль NADPH/ хв×мг протеїну	0,32 (0,24;0,4)	0,46 (0,41;0,53)	0,52 (0,45;0,56)	88,5	536	-6,63	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,025$ $p_{I,II}<0,001$
sGT, мкмоль GSH/хв× мг протеїну	0,41 (0,37;0,47)	0,42 (0,38;0,47)	0,45 (0,39;0,51)	621,5	596,5	-0,71	—
sMDA, нмоль/мг протеїну	207 (191;222)	146 (132;160)	155 (140;169)	2	629	6,85	$p_{I,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$
sGSH, пмоль/10 ⁶ клітин	23 (16;30)	33,5 (30;36)	33 (30;37)	194	733	-6,41	$p_{I,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$

Усі інші, вище перелічені, біохімічні параметри сперматозоїдів пацієнтів мали статистично високозначущі відмінності у порівнянні з показниками практично здорових чоловіків – $p_{I,N}<0,001$. Зокрема, активність sGP знижувалася в 1,9 рази, sGR – в 1,63 рази, а sGSH – в 1,43 рази. Натомість уміст sMDA

підвищувався в 1,34 рази стосовно показника у сперматозоїдах здорових чоловіків.

Після лапароскопічної варикоцелектомії ми виявили тенденцію до нормалізації вище наведених біохімічних показників у сперматозоїдах. А саме, концентрації ензимів глутатіон-пероксидазної системи і відновленого глутатіону сперматозоїдів відчутно підвищувалися при зниженні рівня малонового діальдегіду. Так, через 3 місяці після хірургічного втручання концентрації sGP та sGR статистично високозначущо зростали до 4,75 мкмоль GSH/хв×мг протеїну (4,2; 5,3), $Z=-6,66$, $p_{I,II}<0,001$ та 0,46 нмоль NADPH/хв×мг протеїну (0,41; 0,53), $Z=-6,63$, $p_{I,II}<0,001$. Однак вони, все-таки, вірогідно відставали від рівня у практично здорових чоловіків – $U_{[62;25]}=203,5$, $p_{II,N}<0,001$ та $U_{[62;25]}=536$, $p_{II,N}<0,025$ (табл. 4.2, рис. 4.5). Динаміка концентрації sGT сперматозоїдів після операції була незначною. Ми не виявили вірогідних відмінностей лише за рівнем цього ензиму на жодному з етапів спостереження. Після варикоцелектомії концентрація sGT сперматозоїдів незначно зросла, проте не досягла показника норми – 0,42 мкмоль GSH/хв×мг протеїну (0,38; 0,47), $Z=-0,71$, $U_{[62;25]}=596,5$ (табл. 4.2).

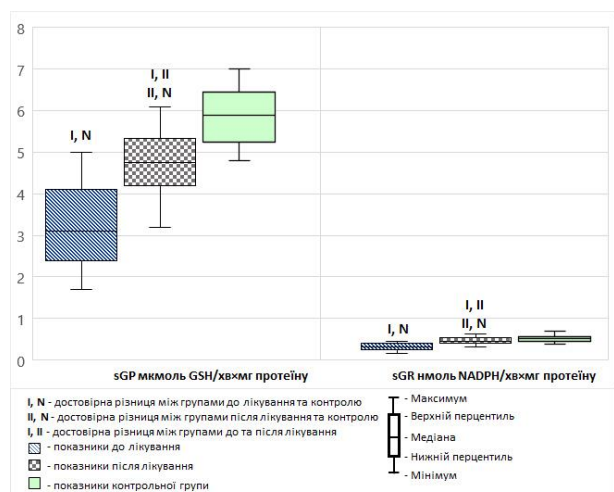


Рис. 4.5 sGP та sGR

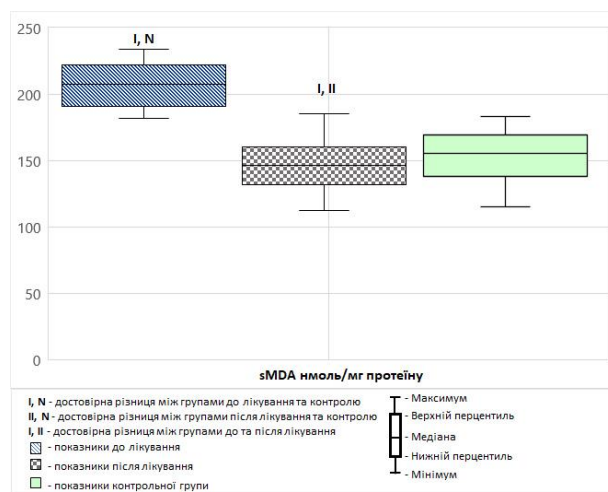


Рис. 4.6 sMDA

Активність ензимів сперматозоїдів у контексті хірургічного лікування варикоцеле

Після операції статистично високозначущо підвищувалася і концентрація sGSH сперматозоїдів – 33,5 пмоль/10⁶ клітин (30; 36), $Z=-6,41$, $p_{I,II}<0,001$. За медіаною вона навіть дещо перевищила показник у здорових – $U_{[62;25]}=733$. А от за

рівнем sMDA сперматозоїдів ми зафіксували виражене зниження – 146 нмоль/мг протеїну (132; 160), $Z=2$, $p_{I,II}<0,001$. Його медіана виявилася невірогідно меншою за норму – $U_{[62;25]}=629$. Після хірургічного лікування ми констатували вірогідне ($p_{I,II}<0,001$) зростання активності sGP сперматозоїдів у 1,53 рази, sGR – в 1,44 рази, а sGSH – в 1,46 рази відносно активності до оперативного втручання. Лише активність sGT після втручання практично не змінилася – $p=0,67$. Натомість вміст sMDA після операції знижувався в 1,42 рази, $p_{I,II}<0,001$ (табл. 4.2, рис. 4.6). Наведені зміни біохімічного профілю сперматозоїдів у післяопераційному періоді та наближення показників до значень у практично здорових чоловіків вказують на загальну нормалізацію функціонування глутатіонової антиоксидантної системи.

ROC-аналіз біохімічних маркерів у сперматозоїдах хворих виявив певні закономірності. Так, активність sGP за AUC характеризувалася відмінною якістю моделі – 0,997 [0,96-1], $p<0,001$. Оптимальний поріг активності sGP щодо можливого розвитку непліддя склав $\leq 4,7$ мкмоль GSH/хв×мг протеїну при високих показниках $Sp=100$ [86,3-100] і $Se=95,52$ [87,5-99,1]. Максимальною, як і Sp , виявилася $+PV=100$ [94,4-100], а негативного дещо нижчою – 89,3 [71,8-97,7]. Задовільний результат дало $-LR=0,045$ [0,01-0,1] (рис. 4.7).

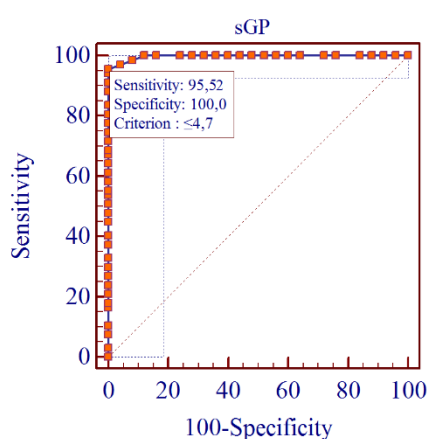


Рис. 4.7 Активність sGP

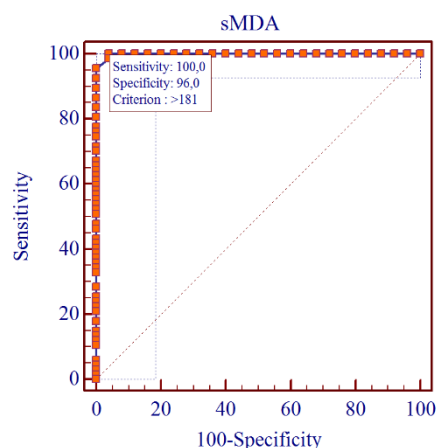


Рис. 4.8 Активність sMDA

ROC-аналіз імовірності порушення фертильності у хворих на варикоцеле

Площа під кривою ROC-аналізу для sGR була незначно меншою, аніж для sGP. Вона також дала відмінну якість моделі зі статистично високозначущими

відмінностями – 0,95 [0,88-0,98], $p < 0,001$. Точка відсікання активності sGR сперматозоїдів становила $\leq 0,39$ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Ми зареєстрували високу $Sp=96$ [79,6-99,9] та ще більшу $+PV=98$ [89,4-99,9]. Середньою виявилася $Se=73,13$ [60,9-83,2] зі ще меншою $-PV=57,1$ [41-72,3]. Задовільний показник мало $+LR=18,28$ [2,7-125,4], а від'ємного посередній – 0,28 [0,2-0,4].

Найгіршу, а саме середню, якість моделі за ROC-аналізом ми отримали для активності sGT – 0,63 [0,52-0,73]. Оптимальний поріг ензиму у сперматозоїдах вийшов $\leq 0,44$ мкмоль GSH/хв×мг протеїну при низьких Se та Sp – 67,16 [54,6-78,2] і 52 [31,3-72,2]. Більш як у 2 рази $+PV$ була вищою за $-PV$ – 78,9 [66,1-88,6] і 37,1 [21,3-55,4]. Відповідно на незадовільному рівні зупинилися $+LR$ та $-LR$ – 1,4 [0,9-2,2] і 0,63 [0,4-1,1]. Найкращу якість моделі ми визначили за активністю sMDA сперматозоїдів – 0,999 [0,96-1], $p < 0,001$ з точкою відсікання > 181 нмоль/мг протеїну. Остання характеризувалася максимальними $Se=100$ [94,6-100] та $-PV=100$ [85,8-100]. Sp та $+PV$ дещо відставали, хоча також були високими – 96 [79,6-99,9] і 98,5 [92,1-100]. $+LR$ виявилося тільки задовільним – 25 [3,7-170,6], натомість негативного ідеальним $< 0,001$ (рис. 4.8).

Активність sGSH сперматозоїдів за ROC-аналізом дала дуже добру якість моделі – 0,88 [0,8-0,94] та високозначущі відмінностями $p < 0,001$. Оптимальний поріг sGSH зупинився на рівні ≤ 25 пмоль/10⁶ клітин. Його характеризували максимальні $Sp=100$ [86,3-100] та $+PV=100$ [91,0-100]. Але низький результат дала $Se=58,21$ [45,5-100] при ще меншій $-PV=47,2$ [33,3-61,4]. Відповідно незадовільним виявилося і $-LR=0,42$ [0,3-0,6].

У сперматозоїдах хворих рівні активності Arg, cNOS та Na^+, K^+ - і Ca^{2+}, Mg^{2+} -ATPase статистично високозначущо відставали від аналогічних показників у практично здорових чоловіків – $p_{I,N} < 0,001$. Так, активність Arg сперматозоїдів у пацієнтів на I етапі становила 33 нмоль сечовини/хв×мг протеїну (27; 40) на противагу до норми – 70 нмоль сечовини/хв×мг протеїну (65; 74), $U_{[67;25]}=0,0$. Активність cNOS відповідно склала 3,2 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну (2,5; 4) та 5,2 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну (4,8; 5,7), $U_{[67;25]}=14,5$; Na^+, K^+ -ATPase – 27 нмоль P_i /хв×мг протеїну (21; 33) та 46 нмоль P_i /хв×мг протеїну (43; 51), $U_{[67;25]}=7$ і

$\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – 6,7 нмоль $\text{P}_i/\text{хв} \times \text{мг}$ протеїну (4,7; 8,3) та 9,1 нмоль $\text{P}_i/\text{хв} \times \text{мг}$ протеїну (8,7;9,9), $U_{[67;25]}=178$. Натомість активність iNOS сперматозоїдів пацієнтів вірогідно перевищувала рівень у здорових – 7,3 пмоль цитруліну/ $\text{хв} \times \text{мг}$ протеїну (4,7; 10,2) до 0,6 пмоль цитруліну/ $\text{хв} \times \text{мг}$ протеїну (0,4; 0,9), $U_{[67;25]}=0,0$ (табл. 4.3, рис. 4.9, 4.10).

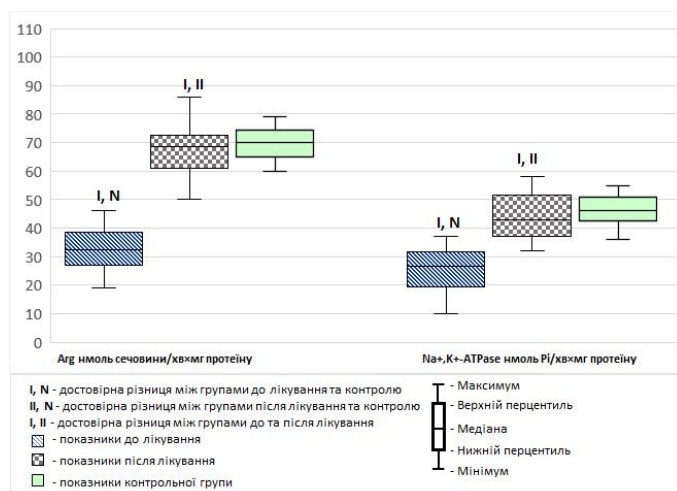
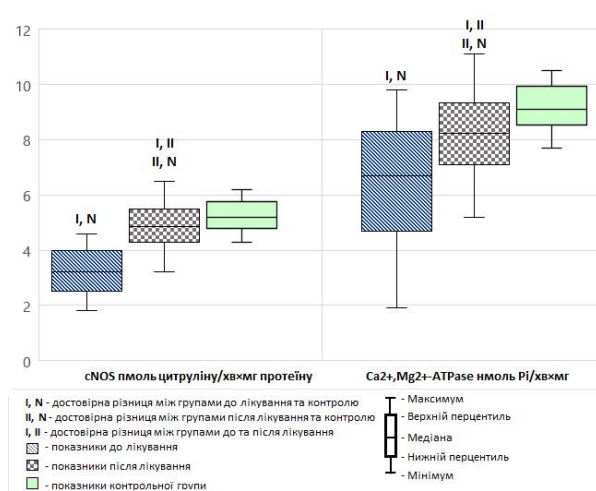
Таблиця 4.3

L-аргінін / NO та іонтранспортувальна системи сперматозоїдів у контексті лапароскопічного лікування варикоцеле та у здорових чоловіків

Показник	I етап (n=67)	II етап (n=62)	Норма (n=25)	U		Z	Відмін- ності
	Me (LQ; UQ)			[67; 25]	[62; 25]		
Arg, нмоль сечовини/ $\text{хв} \times \text{мг}$ протеїну	33 (27;40)	68 (59;75)	70 (65;74)	0,0	652	-6,85	$p_{I,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$
cNOS, пмоль цитруліну / $\text{хв} \times \text{мг}$ протеїну	3,2 (2,5;4)	4,85 (4,3;5,5)	5,2 (4,8;5,7)	14,5	546	-6,63	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,03$ $p_{I,II}<0,001$
iNOS, пмоль цитруліну / $\text{хв} \times \text{мг}$ протеїну	7,3 (4,7;10,2)	1,1 (0,6;1,5)	0,6 (0,4;0,9)	0,0	426	6,85	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$
Na^+, K^+ - ATPase, нмоль $\text{P}_i/\text{хв} \times \text{мг}$ протеїну	27 (21;33)	44 (39;50)	46 (43; 51)	7	633,5	-6,79	$p_{I,N}<0,001$ $p_{I,II}<0,001$
$\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ - ATPase, нмоль $\text{P}_i/\text{хв} \times \text{мг}$ протеїну	6,7 (4,7;8,3)	8,25 (7,1;9,3)	9,1 (8,7;9,9)	178	486	-5,09	$p_{I,N}<0,001$ $p_{II,N}<0,007$ $p_{I,II}<0,001$

Після варикоцелектомії ми виявили тенденцію до нормалізації активності цих ензимів у сперматозоїдах з високозначущими відмінностями стосовно

першого періоду – $p_{I,II} < 0,001$. Однак, жодна не вийшла на рівень норми. Так, активність Arg зростала до 68 нмоль сечовини/хв×мг протеїну (59; 75), $Z = -6,85$, $U_{[62;25]} = 652$. Підвищувалися і активність cNOS – 4,85 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну (4,3; 5,5), $Z = -6,63$, $U_{[62;25]} = 546$, $p_{II,N} < 0,03$; $Na^+, K^+ - ATPase$ – 44 нмоль P_i /хв×мг протеїну (39; 50), $Z = -6,79$, $U_{[62;25]} = 633,5$ і $Ca^{2+}, Mg^{2+} - ATPase$ – 8,25 нмоль P_i /хв×мг протеїну (7,1; 9,3), $Z = -5,09$, $U_{[62;25]} = 486$, $p_{II,N} < 0,007$. Натомість активність iNOS різко знижувалася 1,1 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну (0,6; 1,5), $Z = 6,85$, $U_{[62;25]} = 426$, $p_{II,N} < 0,001$ (табл. 4.3, рис. 4.9, 4.10).

Рис. 4.9 Arg та $Na^+, K^+ - ATPase$ Рис. 4.10 cNOS та $Ca^{2+}, Mg^{2+} - ATPase$

Динаміка активності ензимів у контексті лапароскопічного лікування варикоцеле

ROC-аналіз активності Arg та iNOS при варикоцеле дав максимально відмінні якості моделей – 1,0 [0,96-1], $p < 0,001$. Для активності Arg ми отримали оптимальний поріг ≤ 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну, а для активності iNOS $> 1,2$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну. Вони характеризувалися максимальними Se і +PV – 100 [94,6-100], а також Sp і -PV – 100 [86,3-100] при практично ідеальному +LR $< 0,001$ (рис. 4.11, 4.12).

Дещо нижчу площу під кривою ROC-аналізу, але також відмінну, ми отримали за активністю cNOS сперматозоїдів хворих – 0,99 [0,94-0,999], $p < 0,001$. Точка відсікання цього ензиму склала $\leq 4,4$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну з високими Se=95,52 [87,5-99,1] та Sp=92 [74-99], а відповідно +PV=97 [89,5-99,6] і -PV=88,5 [69,8-97,6]. Задовільними виявилися відношення правдоподібності

позитивного – 11,94 [3,2-45,2] та негативного результатів тесту – 0,049 [0,02-0,1] (рис. 4.13).

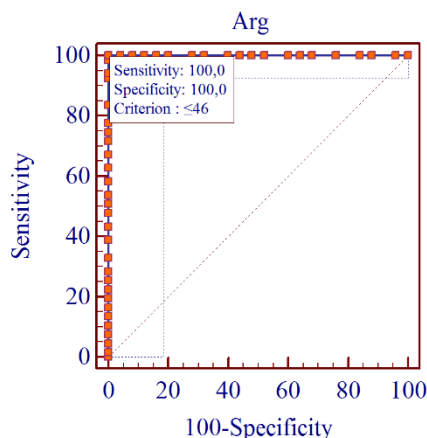


Рис. 4.11 Arg

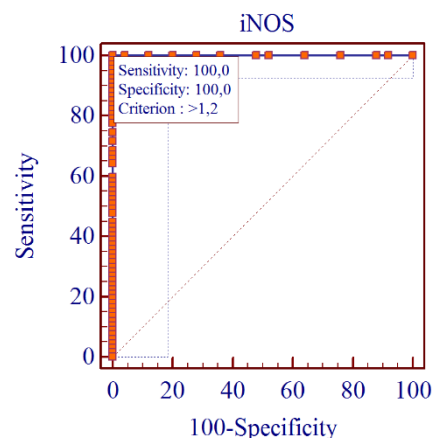


Рис. 4.12 iNOS

ROC-аналіз імовірності порушення фертильності у хворих на варикоцеле

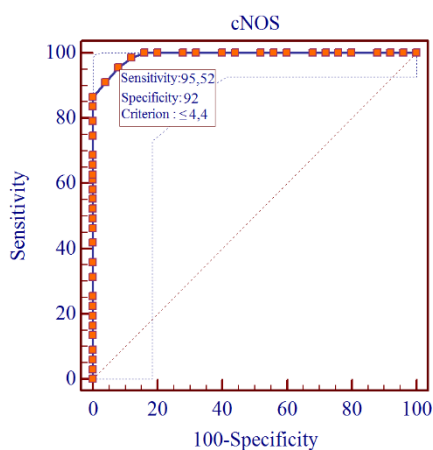
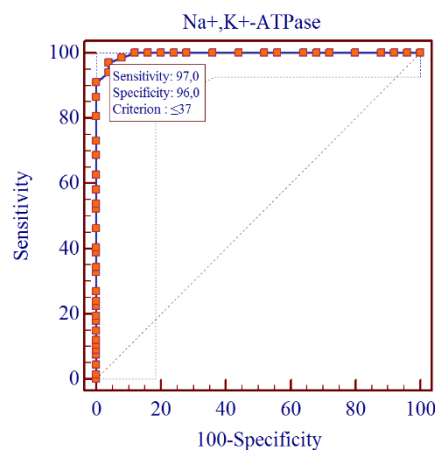


Рис. 4.13 cNOS

Рис. 4.14 Na⁺,K⁺-ATPase

ROC-аналіз імовірності порушення фертильності у хворих на варикоцеле

Відмінна якість моделі зафіксована і за активністю іон-транспортальної системи Na⁺,K⁺-ATPase сперматозоїдів пацієнтів. Площа під кривою дорівнювала 0,996 [0,95-0,999], $p < 0,001$. Оптимальний поріг ензиму зупинився на рівні ≤ 37 нмоль Р_i/хв×мг протеїну з високими Se=97,01 [89,6-99,6], Sp=96 [79,6-99,9], а також +PV=98,5 [91,8-100] і -PV=92,3 [74,9-99,1]. Він характеризувався задовільними +LR=24,25 [3,6-165,6] і -LR=0,031 [0,008-0,1] (рис. 4.14).

І лише активність іон-транспортальної системи $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТPase сперматозоїдів хворих дала дуже добру якість моделі при площі під кривою 0,89 [0,81-0,95], $p < 0,001$. Її точка відсікання отримала значення $\leq 7,6$ нмоль $\text{P}_i/\text{хв} \times \text{мг}$ протеїну при максимальних $\text{Sp}=100$ [86,3-100] та $+PV=100$ [91,8-100]. А низькою виявилася $\text{Sp}=64,18$ [51,5-75,5] зі ще меншим рівнем $-PV=51$ [36,3-65,6]. При цьому, посереднім було $-LR=0,36$ [0,3-0,5].

Аналіз про-/антиоксидантної системи сім'яної рідини хворих на варикоцеле виявив певні відмінності порівняно зі здоровими. Зокрема, у пацієнтів сумарний вміст антиоксидантів статистично високозначущо менший від їх активності у здорових – відповідно 1393,5 μM (1183;1491) та 2091 μM (1999,5;2274,5), $U_{[27;12]}=0$, $p_{I,N} < 0,001$. Після варикоцелектомії ТАС статистично високозначущо підвищувалася, проте з такою же вірогідністю продовжувала відставати від норми – 1726 μM (1514;1931), $Z=-1$, $p_{I,II} < 0,001$, $U_{[15;12]}=15$, $p_{II,N} < 0,001$ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники про-/антиоксидантної системи сім'яної рідини у контексті лапароскопічного лікування лівобічного варикоцеле та у здорових чоловіків

Показник	ТАС, μM	CAT, nM/min/mL	SOD, U/mL	spMDA, $\mu\text{M/mL}$
	Me (LQ; UQ)			
I етап (n=27)	1393,5 (1183;1491)	12,64 (8,79;17,75)	2,9 (2,53;3,48)	3,19 (2,45;3,52)
II етап (n=15)	1726 (1514;1931)	12,71 (9,23;16,23)	2,43 (2;3,26)	3,04 (2,8;3,26)
Норма (n=12)	2091 (1999,5;2274,5)	9,28 (8;11,35)	2,85 (2,3;3,15)	2,6 (1,8;3,4)
$U_{[27;12]}$	0	94	122	119
$p_{I,N}$	$< 0,001$	—	—	—
$U_{[15;12]}$	15	49	77	67
$p_{II,N}$	$< 0,001$	—	—	—
Z	1	25	27	49
$p_{I,II}$	$< 0,001$	—	—	—

Статистично високозначущі відмінності зафіксовано і за динамікою α -глюкозидази у сім'яній рідині хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. Так, її активність у пацієнтів у 2,6 разів перевищувала показник у практично здорових

чоловіків – 90,09 mIU/ejakulate (59,74;130,06) та 34,4 mIU/ejakulate (29,5;39,85), $U_{[27;12]}=14$, $p_{I,N}<0,001$. Після варикоцелектомії ми виявили різкий провал активності α -Glu у сім'яній рідині, навіть поза рівень норми – 26,66 mIU/ejakulate (17,38;71,92), $Z=1$, $U_{[15;12]}=28$ (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Біохімічні показники сім'яної рідини у контексті лапароскопічного лікування лівобічного варикоцеле та у здорових чоловіків

Показник	α -Glu, mIU/ejakulate	Fr, mg/ejakulate	CA, mg/ejakulate
	Me (LQ; UQ)		
I етап (n=27)	90,09 (59,74; 130,06)	8,45 (5,42; 11,41)	14,995 (11,19; 24,83)
II етап (n=15)	26,66 (17,38; 71,92)	4,5 (4,49; 8,53)	5,84 (5,47; 7,66)
Норма (n=12)	34,4 (29,5; 39,85)	9,6 (7,1; 10,15)	13,8 (12,55; 15,1)
$U_{[27; 12]}$	14	140	119
$p_{I,N}$	< 0,001	–	–
$U_{[15; 12]}$	28	19	0
$p_{II,N}$	–	–	< 0,001
Z	1	8	0
$p_{I,II}$	–	–	< 0,035

Інші біохімічні показники сім'яної рідини у хворих на варикоцеле, які ми вивчали, характеризувалися невірогідними відмінностями щодо даних у практично здорових чоловіків. Переважна більшість з них перевищувала норму. Це стосується активності САТ – 12,64 nM/min/mL (8,79;17,75) та 9,28 nM/min/mL (8;11,35), $U_{[27;12]}=94$, SOD – 2,9 U/mL (2,53;3,48) та 2,85 U/mL (2,3;3,15), $U_{[27;12]}=122$, spMDA – 3,19 μ M/mL (2,45;3,52) та 2,6 μ M/mL (1,8;3,4), $U_{[27;12]}=119$ і концентрації СА – 14,995 mg/ejakulate (11,19;24,83) та 13,8 mg/ejakulate (12,55;15,1), $U_{[27;12]}=119$. І лише концентрація Fr у сім'яній рідині помірно відставала від норми – 8,45 mg/ejakulate (5,42;11,41) та 9,6 mg/ejakulate (7,1;10,15), $U_{[27;12]}=140$ (табл. 4.4, 4.5).

Через три місяці після лапароскопічної варикоцелектомії статистично високозначуще зниження стосовно доопераційного періоду і норми ми діагностували за концентрацією СА – 5,84 mg/ejakulate (5,47;7,66), $Z=0$, $p_{I,II}<0,035$ та $U_{[15;12]}=0$, $p_{II,N}<0,001$. Така ж тенденція була притаманна для активності SOD і

концентрації Fr, однак без вірогідних відмінностей – відповідно 2,43 U/mL (2;3,26), $Z=27$, $U_{[15;12]}=77$ та 4,5 mg/ejaculate (4,49;8,53), $Z=8$, $U_{[15;12]}=19$. На II етапі зниження зафіксовано і за активністю spMDA, однак вона залишалася вищою за норму – 3,04 $\mu\text{M/mL}$ (2,8;3,26), $Z=49$, $U_{[15;12]}=67$. І тільки активність САТ після втручання продовжувала незначно підвищуватися – 12,71 nM/min/mL (9,23;16,23), $Z=-25$, $U_{[15;12]}=49$ (табл. 4.4, 4.5).

Найкращу, відмінну якість моделі за ROC-аналізом біохімічних показників у сім'яній рідині чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ст. отримано за ТАС – 1,0 [0,918-1]. Зрозуміло, що вона мала статистично високозначущі відмінності щодо $AUC=0,5$, $p<0,001$. Оптимальний поріг ТАС становив $\leq 1760 \mu\text{M}$ при максимальній Se і +PV – 100 [86,8-100], а також Sp і -PV – 100 [73,5-100]. Практично ідеальним було -LR<0,001 (рис. 4.15).

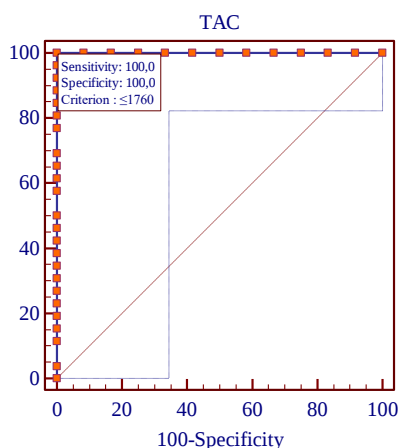


Рис. 4.15 ТАС сім'яної рідини

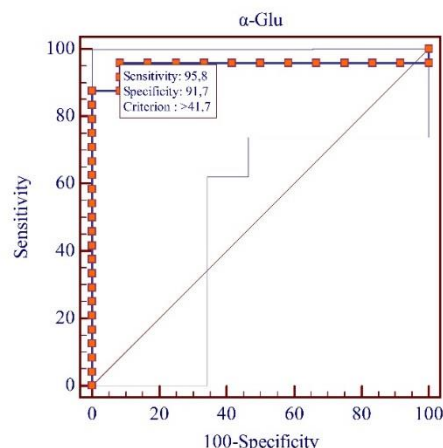


Рис. 4.16 α -глюкозидаза

ROC-аналіз імовірності порушення фертильності у хворих на варикоцеле

Відмінну якість моделі ми отримали і за рівнем нейтральної α -Glu у сім'яній рідині зі статистично високозначущими відмінностями щодо $AUC=0,5 - 0,95$ [0,82-0,995], $p<0,001$. Точка відсікання склала $>41,7 \text{ mIU/ejaculate}$ при високій $Se=95,83$ [78,9-99,9] та $Sp=91,67$ [61,5-99,8] і практично таких же значеннях +PV=95,8 [78,9-99,9] та -PV=91,7 [61,5-99,8] (рис. 4.16).

Активність САТ і spMDA у сім'яній рідині хворих на лівобічне варикоцеле за ROC-аналізом дали середні якості моделей – відповідно 0,69 [0,51-0,83] та 0,63

[0,46-0,78]. Оптимальний поріг для САТ склав >12 nM/min/mL при високій $Sp=91,67$ [61,5-99,8] та $+PV=92,9$ [66,1-99,8]. Однак незадовільною виявилася $Se=52$ [31,3-72,2] з майже на такому ж рівні $-PV=47,8$ [26,8-69,4]. І якщо $+LR$ було посереднім – 6,24 [0,9-42,3], то негативного незадовільним – 0,52 [0,3-0,8]. Поріг відсікання для $spMDA$ становив $>2,9$ $\mu M/mL$ з низькою $Se=59,26$ [38,8-77,6] та $Sp=66,67$ [34,9-90,1], а також майже у 2 рази вищою $+PV=80$ [56,3-94,3] щодо негативного – 42,1 [20,3-66,5]. Відношення правдоподібності позитивного і негативного результатів тесту виявилось лише незадовільним – 1,78 [0,8-4,2] і 0,61 [0,3-1,1]. А за активністю SOD ми визначили незадовільну якість моделі – 0,58 [0,4-0,74] з точкою відсікання $>2,9$ U/mL при низькій $Se=50$ [29,1-70,9] та $Sp=0,58$ [0,4-0,74]. Відповідно і $+LR$ та $-LR$ було незадовільним – 1,2 [0,6-2,6] та 0,86 [0,5-1,6] (табл. А.24). Щодо СА та Fr ми встановили також незадовільні якості моделей – 0,59 [0,41-0,75] та 0,53 [0,36-0,7]. Точка відсікання СА склала $>14,9$ mg/ejakulate, а $Fr \leq 8,45$ mg/ejakulate. Лише для Fr середньою виявилася $Sp=75$ [42,8-94,5] при досить високій $+PV=81,2$ [54,4-96]. Інші характеристики оптимальних порогів не мали суттєвого діагностичного значення.

4.2 Дослідження рівні цитокінів, популяцій та субпопуляцій лімфоцитів

У пацієнтів з варикоцеле рівень низки цитокінів у сироватці периферійної крові суттєво відрізнявся від показників у практично здорових чоловіків. Ми зафіксували статистично високозначуще зниження IL-1 β – 1,32 пг/мл (0,32; 2,06) порівняно з контрольною групою – 3,45 пг/мл (1,95; 3,87), $U_{[36;23]}=122,5$, $p_{I,N}<0,001$. Окрім цього, меншими виявилися IL-10 і TNF- α – відповідно 0,75 пг/мл (0,4; 1,14), 1,12 пг/мл (0,35; 1,47), $U_{[36;23]}=347,5$ та 2,31 пг/мл (1,49; 2,92), 3,25 пг/мл (1,39; 5,1), $U_{[36;23]}=332$. Натомість за рівнем інших цитокінів ми виявили зростання. Зокрема, статистично високозначуще – $p_{I,N}<0,001$ підвищення характеризувало IL-6 – 4,72 пг/мл (2,33; 7,2) щодо 2,14 пг/мл (1,09; 3,2), $U_{[36;23]}=187$ у нормі; IL-18 – 296,6 пг/мл (245,62; 355,85), 195,4 пг/мл (117,07; 245,8), $U_{[36;23]}=142$ та IFN- γ – 18,81 пг/мл (14,35; 23,82), 8,1 пг/мл (5,9; 10,1), $U_{[36;23]}=43$. TGF- $\beta 1$ при варикоцеле також переважав норму, проте не вірогідно – 493,8 пг/мл (408,65; 589), 485,9 пг/мл (405,8; 524,4), $U_{[36;23]}=370$.

На третій місяць після варикоцелектомії у сироватці периферійної крові рівні IL-1 β і, особливо, IL-10 зросли у порівнянні з першим періодом, що відображалось статистично високозначущими відмінностями – відповідно 4,26 пг/мл (3,4; 5,9), $Z=-4,24$ та 20,2 пг/мл (14,9; 22,9), $Z=-4,37$, $p_{I,II}<0,001$. Це однозначно призвело до вірогідного переважання названих IL над рівнем норми – $U_{[25;23]}=181,5$, $p_{II,N}<0,03$ та $U_{[25;23]}=0,0$, $p_{II,N}<0,001$. Окрім цього, на II етапі дещо зросли рівні TNF- α – 2,8 пг/мл (1,8; 3,9), $Z=-0,46$ та IFN- γ – 19,7 пг/мл (15,9; 22,5), $Z=-0,55$. І якщо TNF- α наблизився до норми – $U_{[25;23]}=258$, то IFN- γ тим більше від неї віддалився – $U_{[25;23]}=8,5$, $p_{II,N}<0,001$. Натомість рівні IL-6 та особливо IL-18 знизилися після лікування – 3,1 пг/мл (2; 3,5), $Z=1,71$ та 161,2 пг/мл (134,78; 191,3), $Z=4,37$, $p_{I,II}<0,001$. При цьому, IL-6 залишався вірогідно вищим за норму – $U_{[25;23]}=186$, $p_{II,N}<0,04$, а IL-18 став нижчим за неї – $U_{[25;23]}=236$. Несуттєво знизився рівень TGF- $\beta 1$, але залишився вищим за рівень у контрольній групі – 490,2 пг/мл (412; 620,5), $Z=0,04$, $U_{[25;23]}=267$.

У сім'яній рідині хворих на варикоцеле рівень spIL-1 β також статистично високозначущо нижчий від контрольної групи – 31,68 пг/мл (24,94; 36), 75,4 пг/мл (55,6; 94,1), $U_{[36;23]}=56$, $p_{I,N}<0,001$. А от spTGF- $\beta 1$ у сім'яній рідині наших пацієнтів на противагу до показників з кубітальної вени дав статистично високозначущо менше значення, аніж у нормі – 95,25 пг/мл (78,18; 105,58), 115,9 пг/мл (98,5; 131,1), $U_{[36;23]}=199$, $p_{I,N}<0,001$. Рівень усіх решти цитокінів характеризувався вищими показниками стосовно норми. Так, статистично високозначущі відмінності – $p_{I,N}<0,001$ зареєстровано за spIL-6 – 95,6 пг/мл (74,8; 126,1), 29,8 пг/мл (12,5; 35,1), $U_{[36;23]}=25$; spIL-18 – 21,33 пг/мл (14,17; 27,05), 9,8 пг/мл (5,7; 12,6), $U_{[36;23]}=101$ та spTNF- α – 21,1 пг/мл (16,17; 23,28), 12,4 пг/мл (8,9; 15), $U_{[36;23]}=107$. І тільки spIL-10 та spIFN- γ щодо норми характеризувалися не вірогідно вищими показниками – відповідно 12,38 пг/мл (7,31; 14,8), 10,2 пг/мл (3,7; 17,4), $U_{[36;23]}=384$ та 64,13 пг/мл (53,11; 76,47), 58,9 пг/мл (50,2; 71,5), $U_{[36;23]}=338$. Після варикоцелектомії ми зареєстрували дещо іншу динаміку змін рівнів цитокінів. Зокрема, стосовно доопераційного періоду виявлено вірогідне зростання концентрацій трьох цитокінів: spIL-1 β – $p_{I,II}<0,001$, spIL-10 – $p_{I,II}<0,001$ і

spTGF- β 1 – $p_{I,II} < 0,002$ щодо рівнів у здорових. Лише за spTGF- β 1 не зафіксовано вірогідних відмінностей щодо контрольної групи, а інші вірогідно переважали її – $p_{II,N} < 0,001$. Так, spIL-1 β піднявся до 185,3 пг/мл (145; 235,9), $Z = -4,37$, $U_{[25;23]} = 61$; spIL-10 – 18,2 пг/мл (14,5; 25,3), $Z = -3,67$, $U_{[25;23]} = 128$ та spTGF- β 1 – 132,5 пг/мл (100,5; 147), $Z = -3,19$, $U_{[25;23]} = 218,5$. Рівень spIFN- γ також мав тенденцію до помірного зростання і відповідно залишився вищим за норму – 66,7 пг/мл (55,6; 75,8), $Z = -0,71$, $U_{[25;23]} = 231,5$. Рівні решти цитокінів, навпаки, ставали вірогідно меншими порівняно з доопераційним періодом, проте залишалися вищими за норму. Причому spIL-6 та spIL-18 знижувалися вірогідно – відповідно до 74,6 пг/мл (55,6; 85,2), $Z = 3,24$, $p_{I,II} < 0,002$ та 11,4 пг/мл (7,2; 14,2), $Z = 3,7$, $p_{I,II} < 0,001$. Незважаючи на суттєве зниження, spIL-6 і надалі вірогідно переважав показник норми – $U_{[25;23]} = 14,5$, $p_{II,N} < 0,001$. На II етапі spTNF- α зупинився на рівні 14,5 пг/мл (10; 21,1), $U_{[36;25]} = 280$, $p_{I,II} < 0,02$; $U_{[25;23]} = 218,2$.

ROC-аналіз рівнів цитокінів у сироватці периферійної крові та сім'яній рідині хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. виявив низку цікавих закономірностей. Так, серед інтерлейкінів найкращу, а саме дуже добру якість моделі ми отримали за рівнем IL-1 β – 0,85 [0,74-0,93], $p < 0,001$. Точка відсікання для нього складала $\leq 2,9$ пг/мл (рис. 4.17).

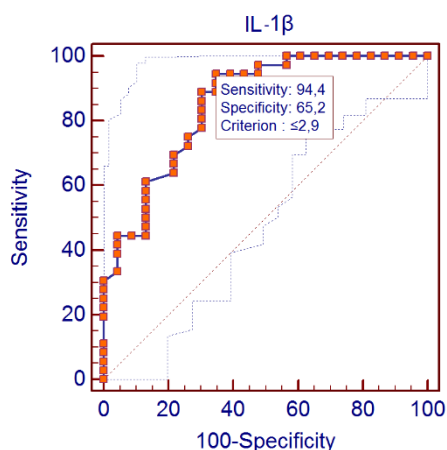
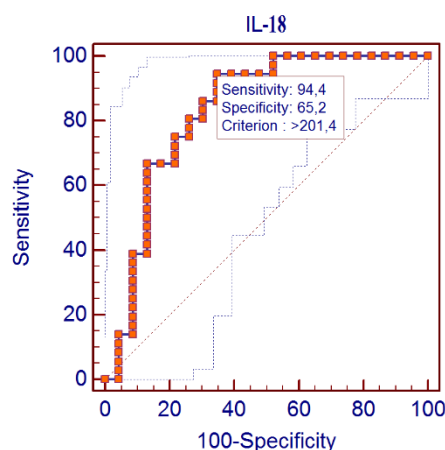
Рис. 4.17 IL-1 β 

Рис. 4.18 IL-18

ROC-аналіз значущості прогностичного фактора формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле

Незначно меншу площу під кривою AUC ми отримали за рівнем IL-18 – 0,83 [0,71-0,91], $p < 0,001$, яка також вписувалася в дуже добру якість моделі. Оптимальний поріг для цього інтерлейкіну становив $>201,4$ пг/мл. Для обидвох інтерлейкінів точки відсікання мали ідентичні характеристики. Високі $Se=94,44$ [81,3-99,3], але низькі $Sp=65,22$ [42,7-83,6]. Хоча високі рівні дали +PV і -PV – 81 [65,9-91,4] та 88,2 [63,6-98,5]. Відповідно -LR мало задовільний показник, а +LR ні – 0,09 [0,02-0,3] та 2,72 [1,5-4,8] (рис. 4.18).

Добра якість моделі притаманна для IL-6 – 0,77 [0,65-0,87], $p < 0,001$. Оптимальний поріг був на рівні $>4,5$ пг/мл з високими $Sp=95,65$ [78,1-99,9] і +PV=95 [75,1-99,9], але низькими $Se=52,78$ [35,5-69,6] та -PV=56,4 [39,6-72,2]. Задовільну градацію мало +LR – 12,14 [1,7-84,6], а негативного ні (рис. 4.19).

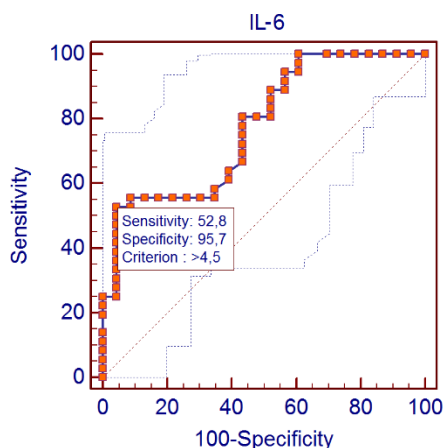
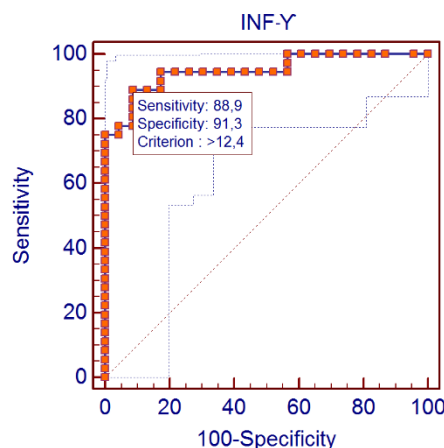


Рис. 4.19 IL-6

Рис. 4.20 IFN- γ

ROC-аналіз значущості прогностичного фактора формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле

Найбільш діагностично вагомим за розрахунками ROC-аналізу у сироватці периферійної крові хворих на варикоцеле II-III ст. виявився IFN- γ з відмінною якістю моделі – 0,95 [0,86-0,99], $p < 0,001$. Його точка відсікання становила $>12,4$ пг/мл при високій $Sp=91,3$ [72-98,9] і +PV=94,1 [80,3-99,3], а також середній $Se=88,89$ [73,9-96,9] і -PV=84 [63,9-95,5]. Окрім цього, ми отримали задовільне +LR=10,22 [2,7-38,6] та посереднє негативного – 0,12 [0,05-0,3] (рис. 4.20).

Серед усіх інтерлейкінів тільки IL-10 дав незадовільну якість моделі – 0,59 [0,44-0,71]. Точка відсікання зупинилася на рівні $\leq 1,02$ пг/мл при низьких значеннях Se і +PV – 69,4 [51,9-83,7] і ще менших Sp та -PV – 52,2 [30,6-73,2]. Закономірно +LR та -LR були незадовільними – 1,45 [0,9-2,3] та 0,59 [0,3-1,1].

За результатами ROC-аналізу рівнів TGF- β 1 та TNF- α ми не отримали діагностично вірогідної моделі. Дещо більшу площу під кривою AUC, яка коливалася на межі середньо-незадовільної якості, зареєстровано для TNF- α – 0,6 [0,46-0,72]. Оптимальним порогом TNF- α визначено рівень $\leq 2,78$ пг/мл зі середньою Se=72,22 [54,8-85,8] та приблизно такою ж +PV=70,3 [53-84,1]. А Sp була надто низькою – 52,17 [30,6-73,2] при -PV=54,5 [32,2-75,6]. Зрозуміло, що +LR і -LR мали незадовільні показники – відповідно 1,51 [0,9-2,4] та 0,53 [0,3-1]. Ще гірші показники ми визначили для TGF- β 1. А це незадовільна якість моделі – 0,55 [0,42-0,68] з точкою відсікання $>497,2$ пг/мл. Для цього порогу і Sp, і особливо Se були низькими – 65,22 [42,7-83,6] та 50 [32,9-67,1] при незадовільних +LR і -LR – 1,44 [0,8-2,7] та 0,77 [0,5-1,2].

У хворих за рівнями цитокінів у сім'яній рідині прослідковувалися практично такі ж тенденції, як і у периферійній крові. Найкращу відмінну якість моделі ми отримали для spIL-6 – 0,97 [0,89-0,997], $p < 0,001$ з оптимальним порогом $>49,5$ пг/мл при високих Sp=94,44 [81,3-99,3] і Se=95,65 [78,1-99,9] та майже ідентичних +LR і -LR – відповідно 97,1 [85,1-99,9] та 91,7 [72,4-99]. При цьому, +LR і -LR мало задовільну градацію – 21,72 [3,2-148] та 0,06 [0,02-0,2] (рис. 4.21).

Відмінну якість моделі продемонстрував також spIL-1 β . Площа під кривою AUC склала – 0,93 [0,84-0,98], $p < 0,001$. Його поріг відсікання становив $\leq 50,4$ пг/мл з відмінною Se=97,22 [85,5-99,9] та середньою Sp=82,61 [61,2-95]. Майже аналогічними були +PV та -PV – відповідно 89,7 [75,8-97,1] і 95 [75,1-99,9]. На межі між високим та задовільним значенням реєструвалося -LR=0,03 [0,01-0,2], а позитивного було задовільним – 5,59 [2,3-13,6] (рис. 4.22).

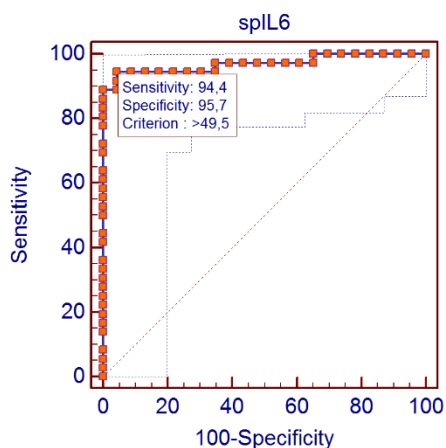
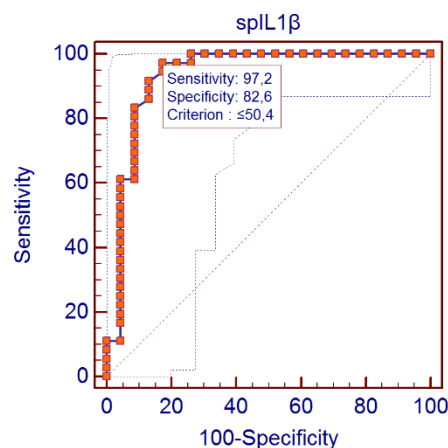


Рис. 4.21 spIL-6

Рис. 4.22 spIL-1 β

ROC-аналіз значущості прогностичного фактора формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле

А третій інтерлейкін у сім'яній рідині, який дав дуже добру якість моделі – це spIL-18. За ROC-аналізом AUC досягала 0,88 [0,77-0,95], $p < 0,001$ з точкою відсікання $>14,8$ пг/мл. При цьому, Sp була високою – 91,3 [72-98,9], а Se наближалася до середнього рівня – 69,44 [51,9-83,7]. Такі ж тенденції зафіксовано і за +PV та -PV – 92,6 [75,7-99,1] і 65,6 [46,8-81,4]. Відношення правдоподібності позитивного результату тесту характеризувалося посереднім значенням $+LR=7,99$ [2,1-30,6], а негативного незадовільним – 0,33 [0,2-0,6] (рис. 4.23).

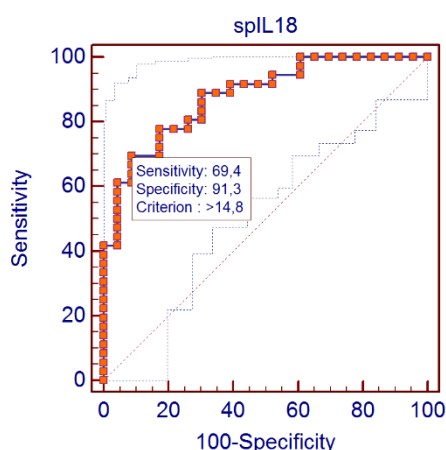
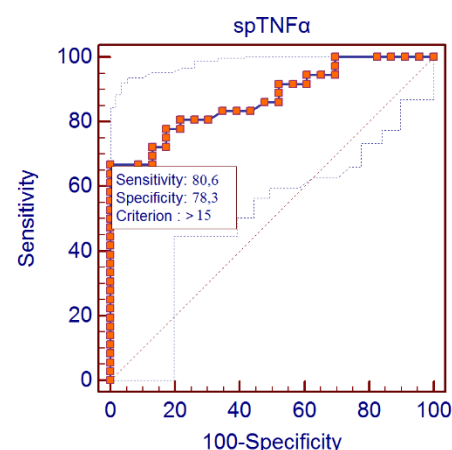


Рис. 4.23 spIL-18

Рис. 4.24 spTNF- α

ROC-аналіз значущості прогностичного фактора формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле

І лише щодо рівня spIL-10 у сім'яній рідині розраховано незадовільну якість моделі – 0,54 [0,4-0,67] з оптимальним порогом $>10,6$ пг/мл. Зрозуміло, що низькими виявилися Se і Sp – відповідно 58,33 [40,8-74,5] та 56,52 [34,5-76,8] з такими ж +PV і -PV – 67,7 [48,6-83,3] та 46,4 [27,5-66,1]. А +LR і -LR були незадовільними – 1,34 [0,8-2,3] та 0,74 [0,4-1,2].

У сім'яній рідині хворих на варикоцеле II-III ст. за ROC аналізом рівнів цитокінів ми реєстрували діаметрально протилежну картину, аніж виявили у периферійній крові. Зокрема, позитивні тенденції щодо прогнозу фертильності ми відмітили за змінами рівнів spTGF- β 1 та spTNF- α . Найкращу, а саме дуже добру якість моделі продемонстрував spTNF- α , який мав площу під кривою AUC – 0,87 [0,76-0,94] з оптимальним порогом >15 пг/мл. Його Se і Sp коливалися у межах середньої здатності – 80,56 [64-91,8] та 78,26 [56,3-92,5]. Такий же рівень характеризував +PV і -PV – 85,3 [68,9-95] та 72 [50,1-88,2]. А +LR і -LR були посередніми – 3,71 [1,7-8,2] та 0,25 [0,1-0,5] (рис. 4.24).

ROC-аналіз рівня spTGF- β 1 дав добру якість моделі з AUC=0,76 [0,63-0,86], $p<0,001$ та порогом відсікання $\leq 102,5$ пг/мл. Останній характеризувався середньою Se=80,56 [64-91,8] та Sp=69,57 [47,1-86,8]. Майже ідентичні показники ми отримали за +PV і -PV – 80,6 [64-91,8] та 69,6 [46,5-87,1]. На посередньому рівні був -LR=0,28 [0,1-0,6], а позитивного на незадовільному – 2,65 [1,4-5].

І тільки ROC-аналіз рівня spIFN- γ серед цитокінів у сім'яній рідині дав незадовільну якість моделі – 0,59 [0,46-0,72] з оптимальним порогом $>64,1$ пг/мл при середній Sp=73,91 [51,6-89,8] та вкрай низькій Se=50 [32,9-67,1]. Останні були співзвучними з +PV і -PV – 75 [53,3-90,2] та 48,6 [31,4-66]. Однозначно, що +LR і -LR виявилися незадовільними – 1,92 [0,9-4,1] та 0,68 [0,5-1].

Цитокіни мають багато різних, часом навіть плейотропних функцій, серед яких ведучою є регуляторна. Основними продуцентами цитокінів, рівні яких ми визначали, виступають імунні клітини – моноцити/макрофаги, Т-лімфоцити та ін. Ми проаналізували динаміку основних популяцій та субпопуляцій Т-лімфоцитів у периферійній крові.

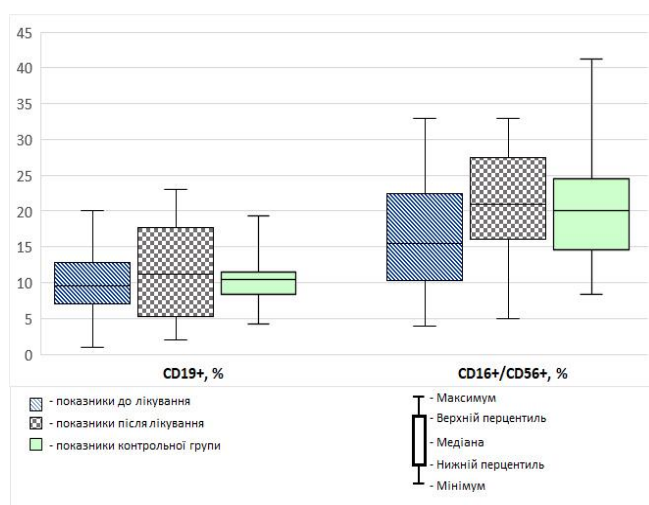
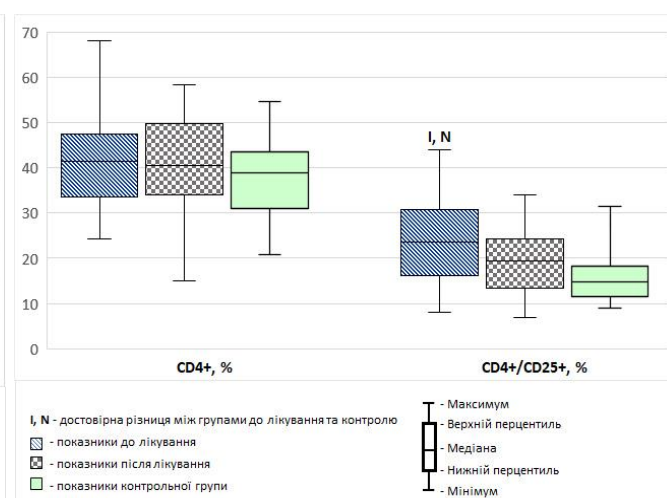
У молодих чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ст. ми діагностували збільшення кількості $CD3^+$ у периферійній крові порівняно з медіанами у контрольній групі. Причому, за відносними показниками переважання виявилось вірогідним. Так, ми отримали 73,45% (67,6; 81,35) щодо норми 66,87% (50,5; 78), $U_{[36;23]}=278,5$, $p_{I,N}<0,04$ та за абсолютними значеннями – 1,68 Г/л (1,05; 2,33), 1,41 Г/л (0,75; 1,9), $U_{[36;23]}=325,5$. Натомість кількість $CD19^+$ у наших пацієнтів лише дещо відставала від норми. Тобто усі відмінності були невірогідними. Відносні показники при патології та нормі становили – 9,5% (7; 12,5), 10,4% (8,4; 11,5), $U_{[36;23]}=381,5$, а абсолютні – 0,21 Г/л (0,13; 0,3), 0,23 Г/л (0,12; 0,3), $U_{[36;23]}=410$. За аналогією до $CD19^+$, ми отримали і помірне зниження кількості $CD16^+/CD56^+$. Зокрема, відносні показники $CD16^+/CD56^+$ у пацієнтів становили 15,5% (10,5; 22) при нормі – 20,1% (14,6; 24,5), $U_{[36;23]}=300$. А за абсолютними значеннями відмічені вірогідні відмінності – 0,33 Г/л (0,2; 0,41) до 0,44 Г/л (0,245; 0,52), $U_{[36;23]}=276,5$, $p_{I,N}<0,04$. Числові значення усіх субпопуляції Т-лімфоцитів при варикоцеле були не вірогідно підвищеними у порівнянні з контрольною групою. Так, кількість $CD4^+$ за відносними показниками становила 41,3% (34; 47) при нормі 38,9% (31; 43,5), $U_{[36;23]}=337$, а за абсолютними – відповідно 0,96 Г/л (0,79; 1,07), 0,82 Г/л (0,46; 1,15), $U_{[36;23]}=362$. Кількість $CD8^+$ у пацієнтів склала 29,4% (23,5; 36), $U_{[36;23]}=326$ та 0,71 Г/л (0,4; 0,79), $U_{[36;23]}=366$, а у здорових чоловіків – 26,9% (17,4; 31,45) і 0,58 Г/л (0,29; 0,9). Поряд із цим кількість $CD4^+/CD25^+$ у пацієнтів статистично високозначущо перевищували показник у здорових чоловіків – $p_{I,N}<0,001$. За відносними значеннями ми отримали 23,5% (16,5; 30,5) та 14,75% (11,45; 18,35), $U_{[36;23]}=199$, при абсолютних – 0,56 Г/л (0,42; 0,72) і 0,35 Г/л (0,22; 0,46), $U_{[36;23]}=163$. Натомість кількість не активованих Т-лімфоцитів хелперів $CD4^+/CD25^-$ була вірогідно нижчою від норми – 0,3 Г/л (0,16; 0,47) щодо 0,45 Г/л (0,35; 0,54), $U_{[36;23]}=242$, $p_{I,N}<0,01$. А за відносними показниками відмінність виявилася статистично високозначущою – 14,65 (9,85; 17,65), 22,39 (15,48; 27,45), $U_{[36;23]}=147$, $p_{I,N}<0,001$. Т-лімфоцити, які експресують пізній активаційний маркер $CD3^+HLA-DR^+$, у хворих на варикоцеле піднялися до 5,35% (4,35; 7), $U_{[36;23]}=342,5$ та 0,11 Г/л (0,1; 0,14), $U_{[36;23]}=301,5$ щодо норми –

4,9% (3,95; 5,74) і 0,1 Г/л (0,08; 0,13). А популяція клітин без Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер $CD3^+HLA-DR^+$, при патології досягла 11,15% (7,5; 14,5), $U_{[36;23]}=399$ та 0,25 Г/л (0,19; 0,3), $U_{[36;23]}=400$, а у практично здорових – 10,49% (9,54; 12,45) і 0,24 Г/л (0,15; 0,32).

Кількість $CD3^+$ після лапароскопічної варикоцелектомії відчутно знизилася порівняно з доопераційним періодом і стала навіть дещо нижчою за норму. Причому за відносними показниками ми зафіксували вірогідні відмінності стосовно І етапу. Так, $CD3^+$ зупинилися на рівні 65,9% (63,3; 71,2), $Z=2,6$, $p_{I,II}<0,01$, $U_{[25;23]}=279,5$ та 1,2 Г/л (0,78; 1,85), $Z=1,28$, $U_{[25;23]}=267,5$. Натомість за В-лімфоцитами ми спостерігали практично не суттєву динаміку підвищення. І якщо за відносними показниками ми виявили навіть незначне перевищення норми, то за абсолютними значеннями кількість $CD19^+$ майже дорівнювала показнику у практично здорових чоловіків. Зокрема, ми отримали 11,2% (5,5; 17,4), $Z=-1,61$, $U_{[25;23]}=259,5$ та 0,22 Г/л (0,12; 0,29), $Z=0,44$, $U_{[25;23]}=281,5$. Кількість $CD16^+/CD56^+$ після хірургічної корекції варикоцеле зростала вже більш відчутно і практично нормалізувалася. Причому за медіаною відносних значень вона незначно перевершувала норму, а абсолютних – ні. Їх кількість $CD16^+/CD56^+$ становила 20,9% (15,9; 26,9), $Z=-0,81$, $U_{[25;23]}=261$ та 0,42 Г/л (0,22; 0,71), $Z=-2,38$, $p_{I,II}<0,02$, $U_{[25;23]}=287$ (рис. 4.25).

Кількісні показники субпопуляцій Т-лімфоцитів у пацієнтів з варикоцеле після операції характеризувалися поступовим зниженням. Це стосується Т-лімфоцитів хелперів. І якщо за відносними показниками медіана залишилася незначно більшою, аніж у нормі, то за абсолютними значеннями вона стала меншою, як у практично здорових чоловіків. За абсолютними одиницями зниження щодо І етапу характеризувалося вірогідними відмінностями – 0,75 Г/л (0,46; 0,98), $Z=2,17$, $p_{I,II}<0,031$, $U_{[25;23]}=255$. Відносні значення $CD4^+$ становили 40,5% (34,8; 49,6), $Z=0,46$, $U_{[25;23]}=234$. Кількість $CD8^+$ також знизилася після варикоцелектомії, але вже більш відчутно, а відповідно і вірогідно за абсолютними показниками. Їх медіани опустилися навіть нижче за норму. Відносний рівень $CD8^+$ склав 24,56% (20,1; 29,9), $Z=1,47$, $U_{[25;23]}=272$ та

абсолютний – 0,48 Г/л (0,24; 0,5), $Z=2,48$, $p_{I,II}<0,015$, $U_{[25;23]}=237$. Відносна кількість $CD4^+/CD25^+$ у післяопераційному періоді знизилася і приблизилася до норми. А за абсолютними значеннями відмінності до I етапу виявилися вірогідними і медіана $CD4^+/CD25^+$ стала навіть дещо нижчою, як у практично здорових чоловіків – 0,34 Г/л (0,23; 0,42), $Z=3,16$, $p_{I,II}<0,002$, $U_{[25;23]}=281$. Відносні показники склали 19,5% (13,9; 24,1), $Z=0,54$, $U_{[25;23]}=199,5$. Кількість Т-лімфоцитів хелперів не активованих $CD4^+/CD25^-$, навпаки, зросла. Однак, до норми так і не наблизилися. Ми отримали такі показники – 19,3% (14,1; 24), $Z=-1,83$, $U_{[25;23]}=237$ та 0,32 Г/л (0,12; 0,6), $Z=-0,96$, $U_{[25;23]}=218,5$ (рис. 4.26).

Рис. 4.25 $CD19^+$ та $CD16^+/CD56^+$ Рис. 4.26 $CD4^+$ та $CD4^+/CD25^+$

відносні показники у контексті хірургічного лікування лівобічного варикоцеле

Кількість Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер $CD3^+HLA-DR^+$, вірогідно зменшилася після хірургічного втручання. Їх медіани стали дещо меншими за норму – 4,1% (3,6; 5,2), $Z=2,22$, $p_{I,II}<0,03$, $U_{[25;23]}=218,5$ та 0,09 Г/л (0,07; 0,11), $Z=2,41$, $p_{I,II}<0,02$, $U_{[25;23]}=216,5$. Популяція клітин без Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер, мала незначні різнонаправлені коливання. Так, за відносними значеннями вона зросла і відповідно залишилася вищою за норму – 12,2 (7,1; 14,9), $Z=1,53$, $U_{[25;23]}=284$. У той час, як за абсолютним значенням медіана зменшилася і стала дещо нижчою від показника у практично здорових чоловіків – 0,23 Г/л (0,12; 0,29), $Z=0,76$, $U_{[25;23]}=256,5$.

За результатами ROC-аналізу ми не виявили прогностично значущих факторів серед популяцій лімфоцитів у периферійній крові хворих. Так, Т-лімфоцити та натуральні кілери/кілери продемонстрували середню якість моделі, а В-лімфоцити – взагалі незадовільну. Однак, вірогідні відмінності щодо $AUC=0,5$ ми зареєстрували за відотною кількістю Т-лімфоцитів – $p<0,05$ та абсолютною NK/К-клітин – $p<0,025$. Для відносної кількості Т-лімфоцитів площа під кривою склала 0,66 [0,53-0,78] з точкою відсікання $>67,5\%$. Вона характеризувалася середньою $Se=75$ [57,8-87,9] та низькою $Sp=56,52$ [34,5-76,8] при майже таких же +PV і -PV – відповідно 73 [55,9-86,2] та 59,1 [36,4-79,3]. Однак, +LR і -LR було незадовільним – 1,72 [1-2,9] та 0,44 [0,2-0,9].

Площа під кривою абсолютної кількості натуральних кілерів/кілерів становила 0,67 [0,53-0,78] з оптимальним порогом $\leq 0,42$ Г/л при достатньо вираженій $Se=83,33$ [67,2-93,6], але надто низькій $Sp=52,17$ [30,6-73,2]. Орієнтовно такі ж цифри ми отримали для +PV і -PV – 73,2 [57,1-85,8] та 66,7 [41-86,7]. Зрозуміло, що +LR і -LR були незадовільними – 1,74 [1,1-2,7] та 0,32 [0,1-0,7]. Інші обраховані показники виявилися діагностично незначущими.

Найкращу якість моделі ми отримали за Т-лімфоцитами регуляторними та Т-лімфоцитами хелперами не активованими. Зокрема, абсолютні значення Т-лімфоцитів регуляторних вкладалися у дуже добру якість з площею під кривою 0,8 [0,68-0,9], а відносні у добру – 0,76 [0,63-0,86]. Обидва показники характеризувалися статистично високозначущими відмінностями щодо $AUC=0,5$ – $p<0,001$. Поріг відсікання для абсолютних показників Т-лімфоцитів регуляторних становив $>0,548$ Г/л з високою $Sp=91,3$ [72-98,9], однак низькою $Se=55,56$ [38,1-72,1]. Такі ж показники були притаманні для +PV і -PV – відповідно 90,9 [70,8-98,9] та 56,8 [39,5-72,9]. У посередню градацію вкладалося +LR=6,39 [1,6-24,8], але негативного у незадовільну – 0,49 [0,3-0,7] (рис. 4.27). Для відносних показників $CD4^+/CD25^+$ оптимальний поріг склав $>19,5\%$ при середній $Sp=82,61$ [61,2-95], але низькій $Se=66,67$ [49-81,4]. Орієнтовно на такому ж рівні утримувалися +PV і -PV – 85,7 [67,3-96] та 61,3 [42,2-78,2]. Також

посереднім виявилося $+LR=3,83$ [1,5-9,6], а негативного незадовільним – 0,4 [0,2-0,7] (рис. 4.28).

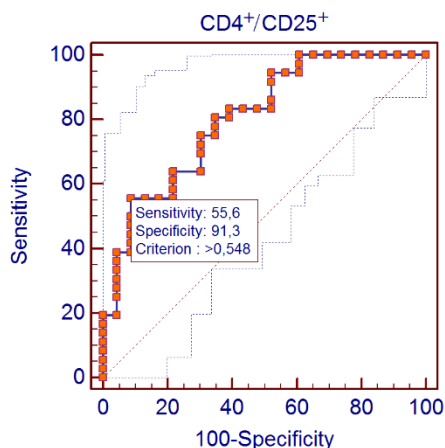


Рис. 4.27 Абсолютна кількість

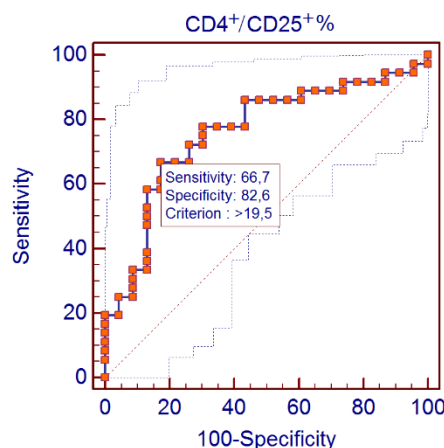


Рис. 4.28 Відносна кількість

ROC-аналіз $CD4^+/CD25^+$ значущості прогностичного фактора формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле

Відносні показники $CD4^+/CD25^-$ характеризувалися дуже доброю якістю моделі. Площа під кривою зі статистично високозначущими відмінностями щодо $AUC=0,5$ виявилася найбільшою серед проаналізованих нами клітин за допомогою ROC-аналізу – 0,82 [0,7-0,91], $p<0,001$. Точка відсікання склала $\leq 20\%$ при високій $Se=91,67$ [77,5-98,2], але низькій $Sp=60,87$ [38,5-80,3]. З ними загалом перегукувалися $+PV$ і $-PV$ – 78,6 [63,2-89,7] та 82,4 [56,6-96,2]. Обидва $+LR$ і $-LR$ були посередніми – 2,34 [1,4-3,9] та 0,14 [0,04-0,4]. Для абсолютних значень Т-лімфоцитів хелперів не активованих ми отримали дещо гіршу якість моделі за ROC-аналізом. Проте, вона була доброю та з вірогідними відмінностями – $AUC=0,71$ [0,57-0,82], $p<0,003$. Оптимальний поріг склав $\leq 0,35$ Г/л. Для нього середньою виявилася $Sp=78,26$ [56,3-92,5] та лише низькою $Se=66,67$ [49-81,4]. Орієнтовно в тих же межах розподілилася $+PV$ і $-PV$ – відповідно 82,8 [64,2-94,2] та 60 [40,6-77,3]. І якщо $+LR$ ще попало у посередню зону – 3,07 [1,4-6,9], то негативного було незадовільним – 0,43 [0,3-0,7].

ROC-аналіз Т-лімфоцитів хелперів та Т-лімфоцитів цитотоксичних не виявив вірогідних відмінностей за якістю моделей. Зокрема, остання для

абсолютних значень була незадовільною. І лише за відносними значеннями Т-лімфоцитів цитотоксичних ледь перевищила нижній рівень середньої якості моделі – 0,61 [0,47-0,73], а Т-лімфоцитів хелперів впритул наблизилася до її нижньої межі – 0,59 [0,46-0,72]. Для Т-лімфоцитів хелперів ми отримали точки відсікання понад 39,45% та 0,85 Г/л, а для цитотоксичних – понад 27% та 0,6 Г/л.

Для клітин, які експресують пізній активаційний маркер, а це Т-лімфоцити і популяція клітин без Т-лімфоцитів, ми також отримали низьку якість моделі ROC-аналізу. І тільки за абсолютними показниками Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер, ми визначили середню якість моделі – 0,64 [0,5-0,76] та оптимальний поріг $>0,105$ Г/л. Для останнього притаманні низькі Se і Sp – відповідно 58,33 [40,8-74,5] та 56,52 [34,5-76,8]. Орієнтовно в таких же межах були +PV і -PV – 67,7 [48,6-83,3] та 46,4 [27,5-66,1]. Зрозуміло, що +LR і -LR зупинилися в незадовільному діапазоні – 1,34 [0,8-2,3] та 0,74 [0,4-1,2].

За результатами дисертаційного дослідження ми пропонуємо алгоритми діагностично-лікувальної тактики ведення хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. з акцентом на критичних показниках патогенетичних маркерів порушення фертильності (рис. А.1) та ризиків непліддя після лапароскопічної варикоцелектомії (рис. А.2).

Висновки до розділу 4

1. До вагомих прогностичних предикторів імовірності розвитку непліддя у чоловіків з варикоцеле II-III ст. слід віднести зниження у сироватці внутрішньої яєчкової вени активності svGP, svGR та svGT, а також svGSH при зростанні svMDA; концентрацію у сперматозоїдах sMDA, активність sGP, Arg та iNOS.

2. У чоловіків з варикоцеле II-III ст. ТАС сім'яної рідини на всіх етапах обстеження статистично високозначущо нижча від норми. Серед параметрів окиснювального стресу сім'яної рідини у чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ст. вагомими прогностичними маркерами формування непліддя є ТАС, а також активність нейтральної α -Glu.

4. У хворих на варикоцеле за рівнем низки інтерлейкінів діагностовано статистично високозначущі відмінності порівняно з практично здоровими

чоловіками – $p_{I,N} < 0,001$. У сироватці периферійної крові і сім'яній рідині пацієнтів значно нижчим виявився IL-1 β і навпаки вищими IL-6 та IL-18. У сироватці периферійної крові виражено переважав норму також IFN- γ , а в сім'яній рідині TNF- α . Проте в еякуляті дуже низьким був TGF- $\beta 1$.

5. У чоловіків з варикоцеле статистично високозначущі відмінності щодо норми діагностовано за Т-лімфоцитами регуляторними CD4⁺/CD25⁺ та відносною кількістю Т-лімфоцитів хелперів не активованих CD4⁺/CD25⁻.

6. Через 3 місяці після лапароскопічної варикоцелектомії більшість інтерлейкінів у сироватці периферійної крові і сім'яній рідині нормалізувалися. Це стосується і усіх видів лімфоцитів у периферійній крові, які ми визначали.

7. У 3-місячний термін після лапароскопічної варикоцелектомії виявлено різке зростанням рівня IL-10 у сироватці периферійної крові і сім'яній рідині. Продовжував підвищуватися рівень IFN- γ у сироватці периферійної крові, а spIL-1 β у сім'яній рідині. Паралельно у сім'яній рідині різко знижувався рівень spIL-6.

8. При варикоцеле сильним прогностичними маркерами формування імунозалежного непліддя можна вважати: у периферійній крові зростання рівня IFN- γ ; зниження відносної кількості Т-лімфоцитів хелперів не активованих CD4⁺/CD25⁻, а також зростання Т-лімфоцитів регуляторних CD4⁺/CD25⁺; у сім'яній рідині зниження рівня інтерлейкіну spIL-1 β та збільшення spIL-6.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях:

[4, 5, 6, 7, 9, 21, 27, 30, 32, 33, 38, 41, 110, 111, 112, 113, 114, 121, 132, 136, 137, 146, 147, 148, 189, 281].

РОЗДІЛ 5

КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ ФЕРТИЛЬНОГО ПОТЕНЦІАЛУ У ЧОЛОВІКІВ З ЛІВОБІЧНИМ ВАРИКОЦЕЛЕ II-III СТУПЕНІВ

5.1 Кореляції між показників діагностичних методик

Сильний позитивний кореляційний зв'язок у хворих на варикоцеле ми відмітили між діаметром варикозно-розширених вен сім'яного канатика у спокої та під час проби Valsalva – 0,89, $p < 0,05$ (рис. 5.1). За об'ємом лівого яєчка виявлено слабкий негативний кореляційний зв'язок з RI на інтрастестикулярних артеріях – $r = -0,17$, $p < 0,05$. Натомість RI характеризувався помірною позитивною кореляцією щодо VD – 0,6 (рис. 5.2) і VDvm – 0,57, а також DVR – 0,37 і еластограми лівого яєчка – 0,33 з вірогідністю – $p < 0,05$. Також зафіксовано слабку, проте вірогідну ($p < 0,05$), позитивну кореляцію VD до VRFvm – 0,17 та до DVR – 0,16.

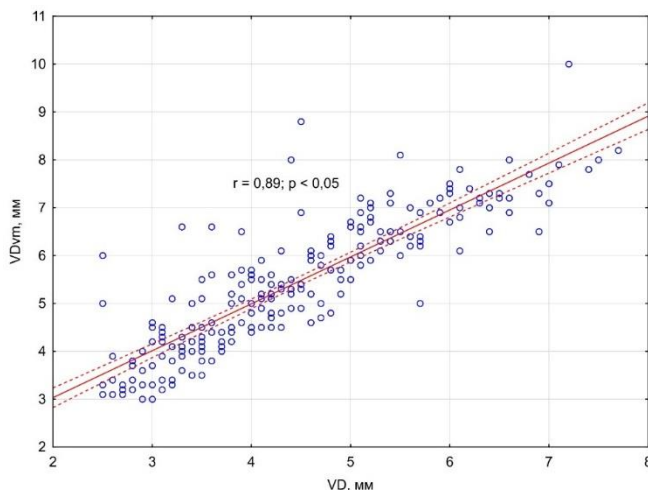


Рис. 5.1 Кореляційний зв'язок VDvm

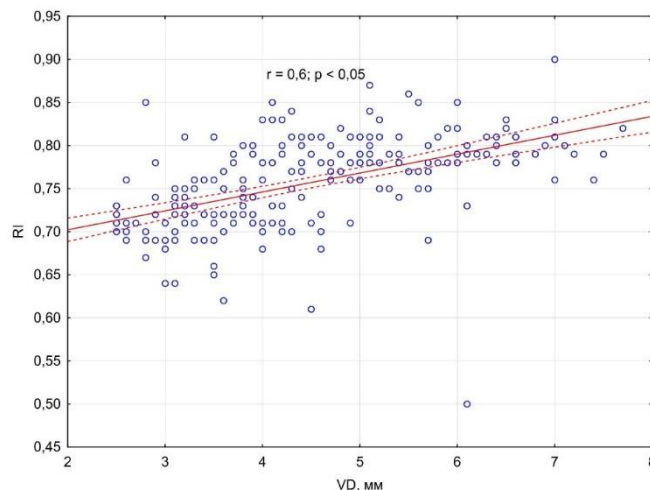


Рис. 5.2 Кореляційний зв'язок RI

та діаметра вен сім'яного канатика у спокої при лівобічному варикоцеле

При визначенні взаємозв'язку між параметрами спермограми ми виявили слабкий, однак вірогідний – $p < 0,05$, прямий кореляційний зв'язок Vs з відсотком Ms – 0,22, а також дещо слабший щодо відсотка Ls в еякуляті – 0,16. За Qs в еякуляті зафіксовано найвищу щільність позитивного кореляційного зв'язку до

відсотка Ms, а саме помірну – 0,38, $p < 0,05$ і слабку щодо відсотка NMs – 0,22, $p < 0,05$. Окрім цього, відсоток Ms характеризувався вірогідним слабким позитивним кореляційним зв'язком до NMs – 0,23, $p < 0,05$.

За активністю ензимів глутатіонової антиоксидантної системи та концентраціями MDA і GSH сироватки крові з кубітальної вени хворих на лівобічне варикоцеле практично не виявлено вірогідних кореляційних взаємозв'язків. Виключення склали активності гGP та GR, між якими зафіксовано прямий помірний кореляційний зв'язок – 0,25, $p < 0,05$.

Натомість у сироватці внутрішньої сім'яної вени пацієнтів між усіма активностями ензимів глутатіонової антиоксидантної системи та концентраціями svMDA і svGSH ми уже реєстрували суттєві кореляційні взаємозв'язки. При чому, у 60% це були сильні кореляції, а у решти 40% – помірні. Так, найбільш сильну обернену кореляцію виявлено за концентрацією svMDA щодо svGSH – $r = -0,85$, $p < 0,05$. Окрім цього, концентрація svMDA характеризувалася вірогідним – $p < 0,05$ сильним оберненим зв'язком з активністю svGT – $r = -0,83$ і svGR – $r = -0,8$, а також помірним з активністю svGP – $r = -0,6$. Концентрація svGSH з активністю ферментів глутатіонової антиоксидантної системи мала вірогідний прямий кореляційний зв'язок. Зокрема, найбільш сильним він виявився з активністю svGR – 0,84 і менш тісним з активністю svGT – 0,8. І лише з активністю svGP ми визначили помірні цифри – 0,56. За активністю svGT зафіксовано також сильний прямий вірогідний кореляційний зв'язок до svGR – 0,77, $p < 0,05$, а стосовно активності svGP лише помірний – 0,58, $p < 0,05$. Найменш тісний прямий кореляційний зв'язок, проте вірогідний, ми зафіксували за активністю svGP та svGR – 0,52, $p < 0,05$ (табл. 5.1).

З усіх ензимів сироватки периферійної крові лише активність GP характеризувалася вірогідним прямим кореляційним зв'язком з трьома ензимами, які визначали у сироватці внутрішньої сім'яної вени – $p < 0,05$. Так, найвищу щільність помірної кореляції ми отримали стосовно активності svGP – 0,4. Суттєво меншу помірну силу кореляції зафіксовано до концентрації svGSH – 0,26. І до активності svGR ми зафіксували слабкий кореляційний зв'язок – 0,24.

**Кореляційний зв'язок між біохімічними показниками сироватки внутрішньої
сім'яної вени хворих на лівобічне варикоцеле**

Показник	svGP	svGR	svGT	svMDA	svGSH
svGP	1,0	0,52*	0,58*	-0,6*	0,56*
svGR	0,52*	1,0	0,77*	-0,8*	0,84*
svGT	0,58*	0,77*	1,0	-0,83*	0,8*
svMDA	-0,6*	-0,8*	-0,83*	1,0	-0,85*

Примітка.* – $p < 0,05$

Аналіз біохімічних показників сперматозоїдів при варикоцеле у переважній більшості комбінацій (88,89%) виявив статистично вірогідні кореляційні зв'язки – $p < 0,05$. Причому, у 80% випадків відмітили сильну щільність кореляційного зв'язку, а у 8,89% – помірну. Так, за активністю sGP сперматозоїдів, за виключенням оберненої помірної кореляції щодо активності sGT – $r = -0,27$, практично до усіх інших біохімічних показників ми отримали сильний кореляційний зв'язок. Зокрема, найбільш сильну пряму кореляцію зафіксовано до активності sGR – 0,92. Далі перелік подано у порядку помірнього спадання, а саме до активностей Arg та cNOS – 0,91, sGSH – 0,9, Na^+, K^+ - і $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – 0,87. Сильний обернений кореляційний зв'язок був притаманний щодо концентрації sMDA і активності iNOS – відповідно $r = -0,91$ та $-0,82$. Активність sGR сперматозоїдів пацієнтів, окрім вже названої сильної прямої вірогідної кореляції з активністю sGP, характеризувалася за щільністю і напрямом таким же кореляційним зв'язком з концентрацією sGSH та активністю Arg і cNOS – 0,92. Дещо слабшу за щільністю кореляцію констатовано з активністю Na^+, K^+ - та $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – відповідно 0,89 і 0,86. Також зареєстровано сильну від'ємну вірогідну кореляцію з концентрацією sMDA – $r = -0,92$ та iNOS – $r = -0,86$ (табл. 5.2).

За активністю sGT сперматозоїдів реєструвалася найменша кількість і особливо щільність кореляційних зв'язків. Серед вірогідних кореляційних зв'язків вони були виключно оберненими і з помірною силою – $p < 0,05$. Окрім кореляції з активністю sGP, ми діагностували за щільністю такий же обернений кореляційний

зв'язок з активністю Na^+, K^+ -ATPase – $r=-0,27$ та дещо слабший з концентрацією sGSH та активністю cNOS – $r=-0,25$. Концентрація sMDA у переважній більшості мала сильний, а відтак вірогідний, проте обернений кореляційний зв'язок до низки ензимів. До вже названих sGP і sGR, сильний обернений кореляційний зв'язок виявлено з активністю cNOS – $r=-0,94$ (рис. 5.3), незначно нижчий з активністю Na^+, K^+ -ATPase – $r=-0,93$, sGSH і Arg – $r=-0,92$, а також $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – $r=-0,89$. І лише з активністю iNOS ми отримали пряму сильну кореляцію – $0,88$ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Кореляційний зв'язок між біохімічними показниками сперматозоїдів хворих на лівобічне варикоцеле

Показник	sGP	sGR	sGT	sMDA	sGSH	Arg	cNOS	iNOS	Na^+, K^+ -ATPase
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
sGP	1,0	0,92*	-0,27*	-0,91*	0,9*	0,91*	0,91*	-0,82*	0,87*
sGR	0,92*	1,0	-0,18	-0,92*	0,92*	0,92*	0,92*	-0,86*	0,89*
sGT	-0,27*	-0,18	1,0	0,2	-0,25*	-0,21	-0,25*	0,22	-0,27*
sMDA	-0,91*	-0,92*	0,2	1,0	-0,92*	-0,92*	-0,94*	0,88*	-0,93*
sGSH	0,9*	0,92*	-0,25*	-0,92*	1,0	0,96*	0,94*	-0,8*	0,92*
Arg	0,91*	0,92*	-0,21	-0,92*	0,96*	1,0	0,94*	-0,87*	0,92*
cNOS	0,91*	0,92*	-0,25*	-0,94*	0,94*	0,94*	1,0	-0,87*	0,94*
iNOS	-0,82*	-0,86*	0,22	0,88*	-0,87*	-0,87*	-0,87*	1,0	-0,86*
Na^+, K^+ -ATPase	0,87*	0,89*	-0,27*	-0,93*	0,92*	0,92*	0,94*	-0,86*	1,0
$\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase	0,87*	0,86*	-0,12	-0,89*	0,9*	0,89*	0,88*	-0,87*	0,89*

Примітка.* – $p < 0,05$

Наочну презентацію динамічних взаємозв'язків концентрації sMDA, активності cNOS та Na^+, K^+ -ATPase плазматичної мембрани сперматозоїдів представлено на тривимірній діаграмі розсіювання. Так, зростання концентрації

sMDA понад 181 нмоль/мг протеїну поєднувалося зі зниженням активності cNOS менше 4,4 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну та Na^+, K^+ -ATPase менше 37 нмоль P_i /хв×мг протеїну (рис. 5.4).

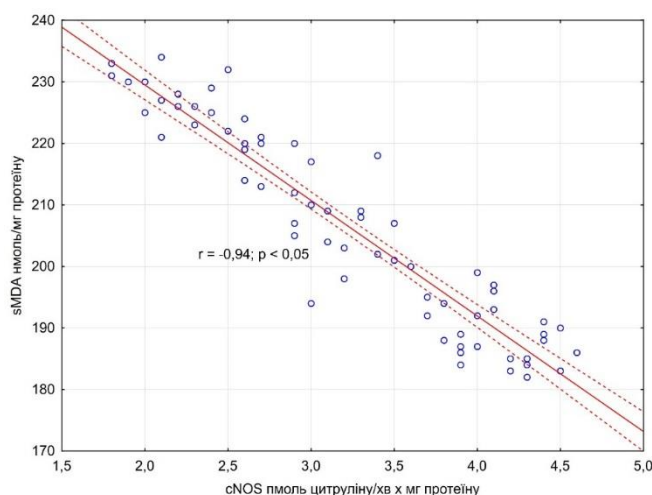


Рис. 5.3 Кореляційний зв'язок при варикоцеле концентрації sMDA та активності cNOS сперматозоїдів

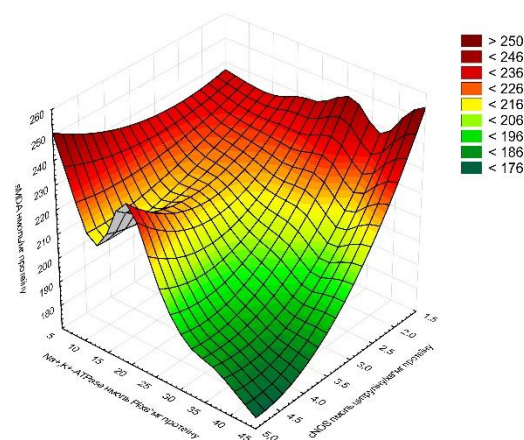


Рис. 5.4 Кореляції при варикоцеле концентрації sMDA, активності cNOS та Na^+, K^+ -ATPase сперматозоїдів

За концентрацією sGSH ми визначили переважно пряму сильну вірогідну кореляцію з іншими ензимами. Найщільніший зв'язок серед них він виявився з активністю Arg – 0,96 (рис. 5.5). Нижчі значення коефіцієнта r ми отримали з активністю cNOS – 0,94 (рис. 5.6) та Na^+, K^+ -ATPase – 0,92 і $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – 0,9. З iNOS зафіксовано обернену сильну вірогідну кореляцію – $r = -0,87$.

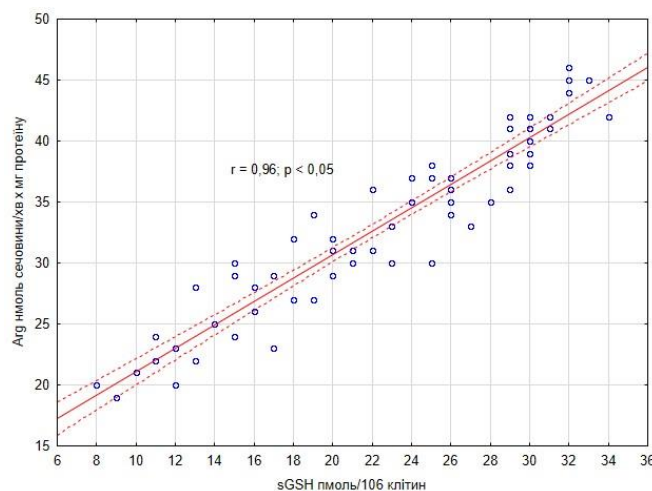


Рис. 5.5 Кореляційний зв'язок Arg та активності sGSH сперматозоїдів при лівобічному варикоцеле

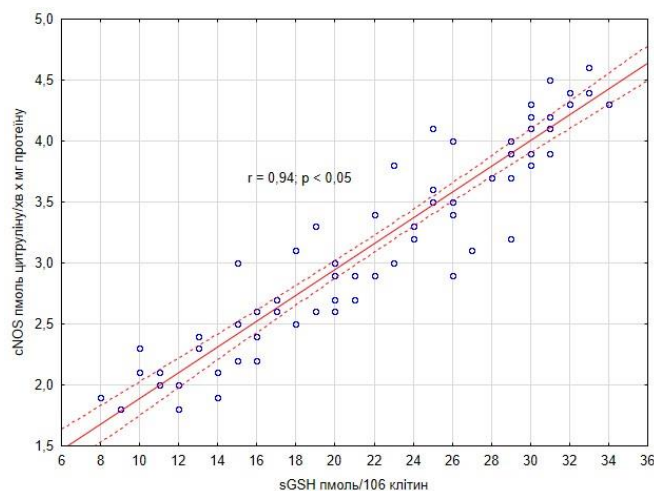


Рис. 5.6 Кореляційний зв'язок cNOS та активності sGSH сперматозоїдів при лівобічному варикоцеле

Серед ще не озвучених кореляцій активності Arg з ензимами перевага також була на стороні прямих і сильних зв'язків. А це з активністю cNOS – 0,94 (рис. 5.7), Na^+, K^+ -ATPase – 0,92 та $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – 0,89. З активністю Ca^{2+} -незалежної NO-синтази ми отримали вірогідний сильний, проте обернений кореляційний зв'язок – $r = -0,87$. Активність cNOS додатково характеризувалася сильним вірогідним прямим кореляційним зв'язком з активністю Na^+, K^+ -ATPase – 0,94 (рис. 5.8) і $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – 0,88, а також сильним вірогідним оберненим з активністю iNOS – $r = -0,87$. Сама ж активність Ca^{2+} -незалежної NO-синтази ще мала обернений сильний і вірогідний кореляційний зв'язок з активністю Na^+, K^+ - і $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – відповідно $r = -0,86$ та $-0,87$. А активність Na^+, K^+ -ATPase плазматичної мембрани сперматозоїдів вірогідно прямо зі сильною щільністю корелювала з активністю $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – 0,89, $p < 0,05$ (табл. 5.2).

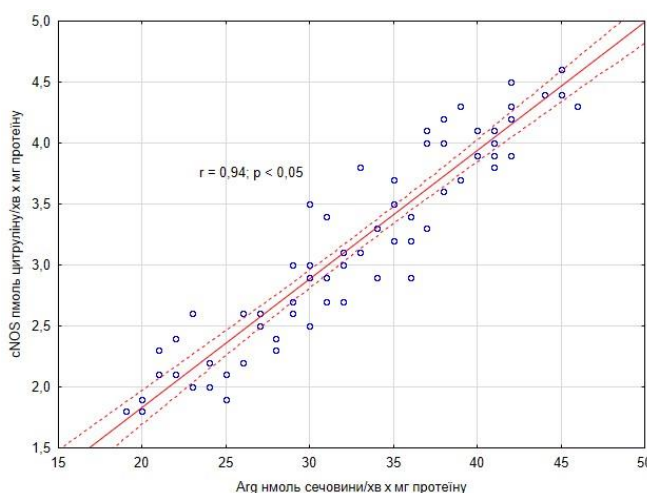


Рис. 5.7 Кореляційний зв'язок Arg

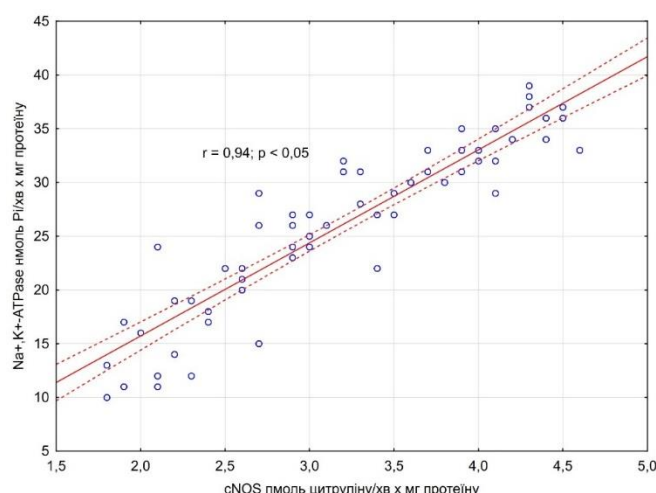


Рис. 5.8 Кореляція Na^+, K^+ -ATPase

та активності cNOS сперматозоїдів при лівобічному варикоцеле

Найбільшу силу кореляційного зв'язку серед параметрів окиснювального стресу у сім'яній рідині хворих на варикоцеле ми зареєстрували між активністю САТ та концентрацією spMDA. Він був помірним, прямим та статистично значущим – 0,53, $p < 0,05$. Такий же кореляційний зв'язок ми встановили між активністю α -Glu і концентрацією СА – 0,47, $p < 0,05$ та дещо меншої сили з рівнем Fr – 0,42, $p < 0,05$. І лише ТАС сім'яної рідини хворих характеризувалася від'ємним, помірним, вірогідним кореляційним зв'язком з концентрацією СА –

$r=-0,52$, $p<0,05$. Усі вірогідні ($p<0,05$) кореляційні взаємозв'язки між рівнями цитокінів у сироватці периферійної крові і сім'яній рідині, а також їх асоціації з кількісними показниками популяцій, субпопуляцій лімфоцитів і їх активаційних маркерів у характеризувалися помірною силою. Найбільш вагомими кореляційні зв'язки ми виявили між рівнями цитокінів у сім'яній рідині. Це позитивний зв'язок $spIL-10$ щодо $spIFN-\gamma$ – $0,58$ та від'ємний стосовно $spIL-6$ – $r=-0,41$. Окрім цього, позитивний кореляційний зв'язок ми відмітили між рівнем $spIL-1\beta$ у сім'яній рідині та рівнем $IFN-\gamma$ у периферійній крові – $0,41$.

Серед цитокінів у периферійній крові позитивний кореляційний зв'язок найбільшої щільності виявлено між рівнем $TNF-\alpha$ і абсолютним показником $CD8^+$ – $0,45$. Приблизно такої ж сили кореляційні зв'язки, однак вже від'ємні, відмічено між рівнем $IL-6$ та відносним показником $CD3^+HLA-DR^+$ – $r=-0,45$, рівнем $IL-1\beta$ та відносним значенням $CD4^+/CD25^+$ – $r=-0,41$ і рівнем $IL-6$ та відносною кількістю $CD4^+$ – $r=-0,4$. Натомість кореляційні зв'язки цитокінів у сім'яній рідині в переважній більшості характеризувалися прямим напрямом. Зокрема, найвищу щільність виявлено між рівнем $spIL-1\beta$ та відносною кількістю $CD3^+HLA-DR^+$ – $0,46$. Рівень $spIL-10$ корелював з абсолютним показником $CD4^+/CD25^+$ – $0,41$. І за рівнем $spIFN-\gamma$ виявлено два кореляційних зв'язки з відносною кількістю $CD4^+$ – $0,44$ та абсолютною $CD19^+$ – $0,4$.

Між кількісними показниками популяцій лімфоцитів, субпопуляцій Т-лімфоцитів та лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер, вірогідні кореляційні зв'язки характеризувалися помірною щільністю і у переважній більшості прямим напрямом та асоціацією між абсолютними значеннями. Найбільше кореляційних взаємозв'язків, а саме по чотири, зафіксовано з кількостями $CD8^+$ та $CD3^+HLA-DR^+$. Зокрема, відносні значення Т-лімфоцитів цитотоксичних $CD8^+$ позитивно корелювали з абсолютними показниками $CD3^+$ – $0,4$ та $CD3^+HLA-DR^+$ – $0,42$. Натомість абсолютні показники $CD8^+$ мали обернений кореляційний зв'язок з абсолютними значеннями $CD19^+$ – $r=-0,35$ та прямий також з абсолютною кількістю $CD3^+HLA-DR^+$ – $0,34$. Окрім цього, абсолютні показники $CD3^+HLA-DR^+$ позитивно корелювали з абсолютними

кількостями $CD3^+$ – 0,38 та $CD4^+/CD25^-$ – 0,37, а відносні з абсолютним показником $CD19^+$ – 0,36. Найбільшу силу позитивного кореляційного зв'язку виявлено між абсолютними кількостями $CD3^+$ та $CD3^-HLA-DR^+$ – 0,45.

5.2 Перехресні кореляції між діагностичними критеріями

За активністю ензимів сироватки кубітальної вени пацієнтів з варикоцеле ми визначили певний спектр кореляційних зв'язків за основними показниками сонограми. Так, активність GP вірогідно ($p < 0,05$) корелювала практично з усіма сонологічними показниками з помірною щільністю, причому у переважній більшості у від'ємному напрямі. Найвища щільність оберненого зв'язку відмічена з RI внутрішньояєчкових судин лівого яєчка – $r = -0,45$. Незначно нижчою щільність кореляції виявилася з VD – $r = -0,43$ і VDvm – $r = -0,41$, а також з DVR – $r = -0,3$. Виняток щодо напрямку зв'язку становив лише об'єм лівого яєчка, який був прямим – 0,33, $p < 0,05$. І ще активність GR характеризувалася вірогідним помірним оберненим кореляційним зв'язком з VD – $r = -0,31$ і VDvm – $r = -0,34$.

За активністю ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени пацієнтів ми виявили суттєво більше кореляційних зв'язків з показниками доплерографії. Так, DVR вірогідно корелювала з активністю усіх ензимів – $p < 0,05$, причому з достатньо високою щільністю. Пряму кореляцію визначено лише з концентрацією svMDA – 0,9 (рис. 5.9), а обернену – з іншими ензимами. З концентрацією svGSH ми отримали найбільш щільний кореляційний зв'язок – $r = -0,92$ (рис. 5.10).

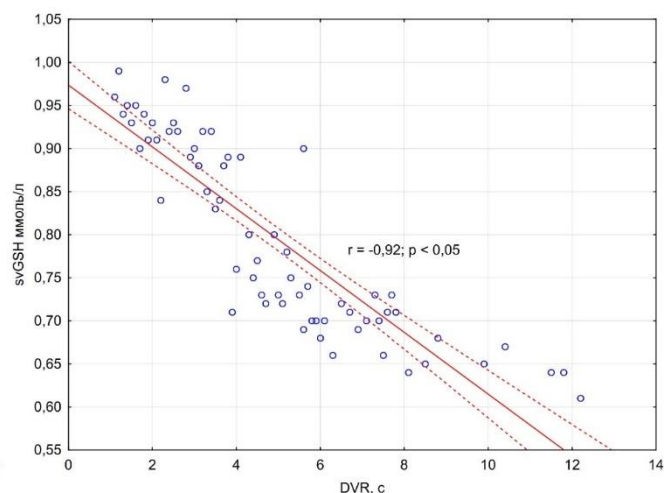
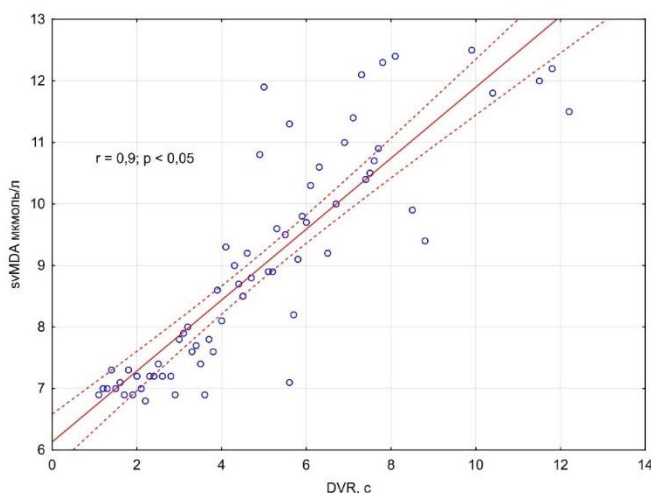


Рис. 5.9 Кореляційний зв'язок svMDA Рис. 5.10 Кореляційний зв'язок svGSH сироватки внутрішньої сім'яної вени та DVR при лівобічному варикоцеле

А далі у порядку спадання щільності це були активності svGR і svGT – по $r=-0,83$ і тільки з активністю svGP зафіксовано помірну щільність, проте на достатньо високих цифрах – $r=-0,66$.

Помірну щільність вірогідних кореляційних зв'язків з активністю усіх ензимів ми виявили за RI внутрішньояєчкових судин лівого яєчка – $p<0,05$. Він також дав позитивний зв'язок з концентрацією svMDA – 0,54. Натомість з іншими ензимами навпаки реєструвався від'ємний напрям. Найбільшу щільність отримано з активністю svGP – $r=-0,7$, а нижчі за порядком з концентрацією svGSH – $r=-0,61$, активністю svGR – $r=-0,57$ та svGT – $r=-0,49$. Ще нижчою щільністю вірогідних кореляційних зв'язків ($p<0,05$), проте також з активністю усіх ензимів, характеризувалися VD і VDvm. Показники не суттєво відрізнялися один від одного. Знову-таки, з концентрацією svMDA ми отримали пряму кореляцію – відповідно до названих показників 0,37 та 0,36. А стосовно решти ензимів реєструвався від'ємний напрям. Так, з активністю svGP виявлено найвищу щільність – відповідно $r=-0,55$ та $-0,57$ і далі у порядку зниження з: концентрацією svGSH – $r=-0,41$ і $-0,38$, активністю svGR – $r=-0,34$ і $-0,31$ та svGT – $r=-0,31$ і $-0,29$. Окрім цього, зафіксовано ще слабкий, однак вірогідний, прямий кореляційний зв'язок об'єму лівого яєчка з концентрацією svGSH – 0,25, $p<0,05$.

Найбільше вірогідних ($p<0,05$) кореляційних зв'язків за показниками сонограми яєчок і судин сім'яного канатика хворих на варикоцеле встановлено з активністю ензимів сперматозоїдів. Так, DVR характеризувалася найбільш сильними вірогідними кореляційними зв'язками з активністю ензимів сперматозоїдів. У переважній більшості це були обернені зв'язки. Зокрема, найвищу щільність ми отримали з активністю cNOS – $r=-0,96$ (рис. 5.11). Дещо нижчі значення коефіцієнта виявлено з: концентрацією sGSH і $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ – по $r=-0,95$ (рис. 5.12, 5.13), активністю Arg – $r=-0,94$, sGR – $r=-0,92$, а також sGP і $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+} \text{-ATPase}$ – по $r=-0,91$. Найбільш сильний прямий зв'язок зареєстровано з концентрацією sMDA – 0,93 (рис. 5.14) та дещо нижчий з активністю iNOS – 0,89. І тільки з активністю sGT за нашими розрахунками вийшла вірогідна позитивна помірна кореляція – 0,26, $p<0,05$ (табл. 5.3).

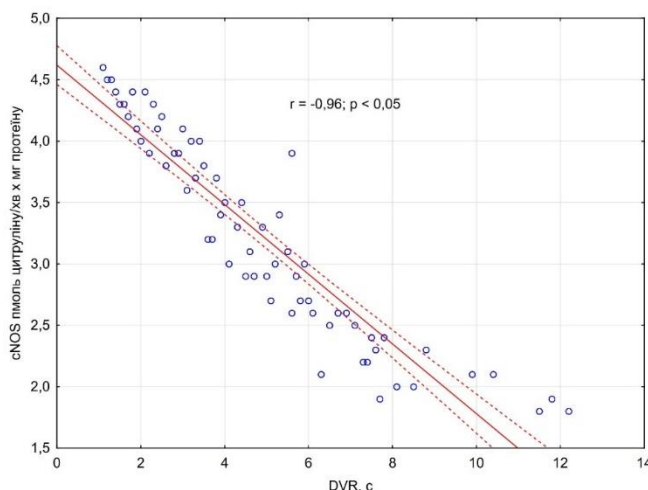


Рис. 5.11 Кореляційний зв'язок cNOS

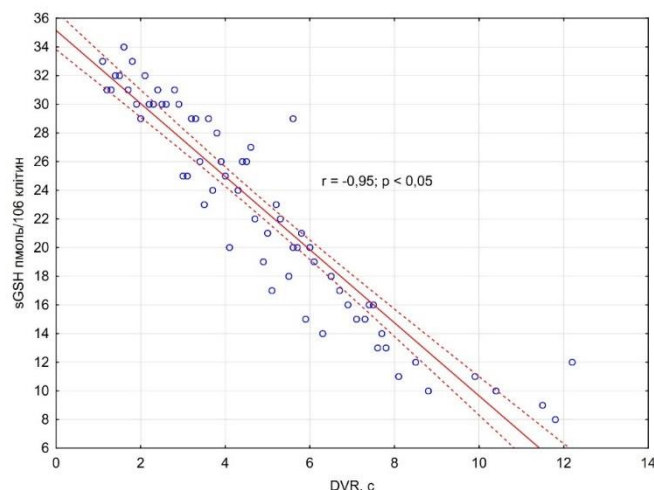


Рис. 5.12 Кореляційний зв'язок sGSH

сперматозоїдів та DVR при лівобічному варикоцеле

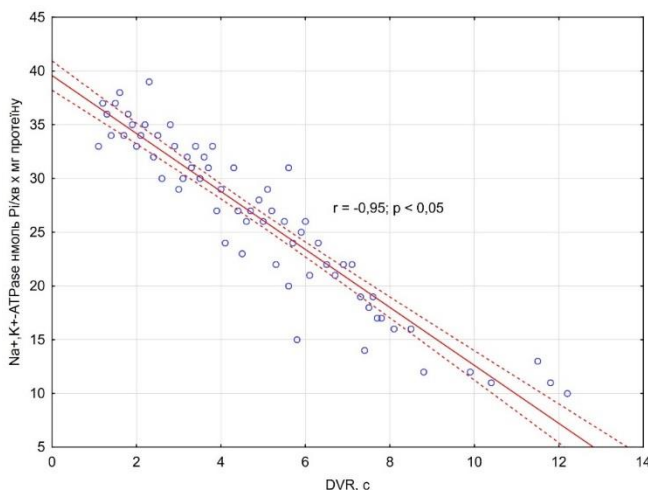
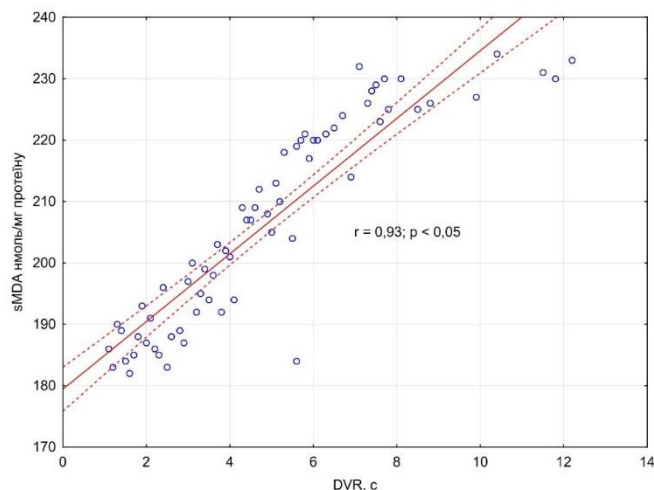
Рис. 5.13 Кореляція Na⁺,K⁺-ATPase

Рис. 5.14 Кореляційний зв'язок MDA

сперматозоїдів та DVR при лівобічному варикоцеле

Індекс резистентності внутрішньояєчкових судин також характеризувався вагомими вірогідними ($p < 0,05$) кореляційними зв'язками з активністю ензимів сперматозоїдів зі щільністю у помірному діапазоні. Ми зафіксували кореляції з усіма ензимами і в основному від'ємного напрямку. Найвищу щільність оберненого зв'язку діагностовано з концентрацією sGSH – $r = -0,66$. Нижчими виявилися кореляції з активністю Na⁺,K⁺-ATPase плазматичної мембрани сперматозоїдів – $r = -0,65$, Arg і cNOS – по $r = -0,64$, sGR – $r = -0,63$, Ca²⁺,Mg²⁺-ATPase – $r = -0,57$ та sGP – $r = -0,56$. Щільність прямого кореляційного зв'язку

розподілилася так: з активністю iNOS – 0,66, концентрацією sMDA – 0,6 та активністю sGT – 0,37 (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Кореляційний зв'язок ензимів сперматозоїдів з показниками сонограми
хворих на лівобічне варикоцеле**

Показник	VT	VD	VDvm	VRFvm	DVR	RI
sGP	0,18	-0,37*	-0,35*	-0,17	-0,91*	-0,56*
sGR	0,19	-0,43*	-0,41*	-0,21	-0,92*	-0,63*
sGT	-0,14	0,06	0,09	0,06	0,26*	0,37*
sMDA	-0,18	0,38*	0,36*	0,15	0,93*	0,6*
sGSH	0,32*	-0,42*	-0,4*	-0,21	-0,95*	-0,66*
Arg	0,29*	-0,43*	-0,39*	-0,25*	-0,94*	-0,64*
cNOS	0,29*	-0,41*	-0,38*	-0,13	-0,96*	-0,64*
iNOS	-0,27*	0,47*	0,42*	0,17	0,89*	0,66*
Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase	0,28*	-0,47*	-0,4*	-0,14	-0,95*	-0,65*
Ca ²⁺ ,Mg ²⁺ -ATPase	0,21	-0,39*	-0,38*	-0,12	-0,91*	-0,57*

Примітка.* – $p < 0,05$

Практично з усіма ензимами, за виключенням sGT, вірогідно корелювали і VD та VDvm – $p < 0,05$. Щільність кореляційного зв'язку також знаходилася у помірному діапазоні, хоча з відчутно нижчим коефіцієнтом, і характеризувалася переважанням від'ємного напрямку. Це стосується кореляцій з активністю Na⁺,K⁺-ATPase плазматичної мембрани сперматозоїдів – відповідно $r = -0,47$ та $-0,4$, sGR – $r = -0,43$ та $-0,41$, Arg – $r = -0,43$ та $-0,39$, sGSH – $r = -0,42$ та $-0,4$, cNOS – $r = -0,41$ та $-0,38$, Ca²⁺,Mg²⁺-ATPase – $r = -0,39$ та $-0,38$ і sGP сперматозоїдів – $r = -0,37$ та $-0,35$, які ми подали у порядку спадання значення коефіцієнта. Прямий кореляційний зв'язок мав найвищу щільність з активністю iNOS – відповідно 0,47 та 0,42 і дещо нижчу з концентрацією sMDA – 0,38 та 0,36. Ми визначили вірогідну кореляцію ($p < 0,05$) між об'ємом лівого яєчка та концентрацією низки ензимів, яка мала помірну щільність і ще нижчий коефіцієнт. У даному випадку переважав прямий напрям. Найвищу щільність відмічено з концентрацією sGSH – 0,32 і далі з активністю Arg та cNOS – по 0,29 та Na⁺,K⁺-ATPase – 0,28. Тільки з активністю

iNOS ми отримали обернену кореляцію – $r=-0,27$. Також ми виявили помірний від’ємний вірогідний кореляційний зв’язок між активністю Arg сперматозоїдів та VRFvm – $r=-0,25$, $p<0,05$ (табл. 5.3). Серед показників сонограми лише DVR вірогідно, помірно і позитивно корелювала з концентрацією Fr у сім’яній рідині – $0,42$, $p<0,05$. Еластограма яєчка, і лише тільки правого, у хворих вірогідно корелювала з активністю CAT сім’яної рідини. Це був помірний позитивний зв’язок – $0,42$, $p<0,05$.

Вірогідні кореляційні зв’язки ($p<0,05$) між параметрами окиснювального стресу сім’яної рідини та імунокомпетентними клітинами у периферійній крові хворих на варикоцеле характеризувалися помірною щільністю. Серед них найбільшу силу позитивної кореляції продемонструвала активність CAT щодо відносного показника $CD4^+/CD25^+$ – $0,64$. Абсолютна кількість $CD4^+$ дала низку кореляційних зв’язків. У порядку зменшення сили кореляції це відноситься до концентрації Fr – $0,5$, СА – $0,45$ та активності α -Glu – $0,41$. Концентрація СА також корелювала з відносним показником $CD16^+/CD56^+$ – $0,42$. Найбільш щільний від’ємний кореляційний зв’язок ми отримали між активністю spMDA сім’яної рідини та абсолютною кількістю популяції клітин $CD3-HLA-DR^+$ – $r=-0,62$, $p<0,05$. Окрім цього, активність SOD мала від’ємний корелятивний зв’язок з відотною кількістю $CD19^+$ – $r=-0,42$. І тільки IL-6 у сироватці периферійної крові пацієнтів характеризувався від’ємною, помірною, вірогідною кореляцією з концентрацією СА у сім’яній рідині – $r=-0,52$, $p<0,05$.

Еластографічна картина правого яєчка у хворих на варикоцеле не дала жодних вірогідних кореляцій з активністю ензимів незалежно від того, у якому субстраті ми їх визначали. Натомість за бальністю еластичності ураженого лівого яєчка ми визначили вірогідні ($p<0,05$) кореляційні зв’язки з активністю ензимів у різних біологічних матеріалах. Зокрема, у сироватці кубітальної вени діагностували лише єдину пряму помірну кореляцію з концентрацією MDA – $0,32$. Тоді, як у сироватці внутрішньої сім’яної вени з усіма ензимами реєструвалися помірні вірогідні кореляції і практично більш менш одного рівня. Тільки кореляція з концентрацією svMDA характеризувалася позитивним

напрямом – 0,43, тоді як інші – від’ємним. Найвищу щільність зареєстровано стосовно активності svGR – $r=-0,47$, $p<0,05$, дещо нижчу відносно активності svGT і концентрації svGSH – по $r=-0,44$ та активності svGP – $r=-0,41$ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Кореляційний зв’язок показників еластограми яєчок з активністю ензимів хворих на лівобічне варикоцеле

Показник	сироватки кубітальної вени				
	GP	GR	GT	MDA	GSH
Ed	0,16	0,22	0,02	0,0	0,14
Es	-0,14	-0,14	-0,05	0,32*	-0,17
	сироватки внутрішньої сім'яної вени				
	svGP	svGR	svGT	svMDA	svGSH
Ed	0,06	-0,07	-0,14	0,15	-0,06
Es	-0,41*	-0,47*	-0,44*	0,43*	-0,44*
	сперматозоїдів				
	sGP	sGR	sGT	sMDA	sGSH
Ed	-0,05	-0,12	-0,05	0,13	-0,07
Es	-0,54*	-0,53*	0,39*	0,5*	-0,46*
	Arg	cNOS	iNOS	Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase	Ca ²⁺ ,Mg ²⁺ -ATPase
Ed	-0,11	-0,11	0,19	-0,05	-0,12
Es	-0,45*	-0,47*	0,42*	-0,49*	-0,36*

Примітка.* – $p<0,05$

Активність ензимів сперматозоїдів у пацієнтів також мала помірний вірогідний ($p<0,05$) кореляційний зв’язок з бальністю еластограми лівого яєчка. У переважній більшості, а це 70%, напрям кореляції був від’ємним, і лише у 30% – позитивним. Найвищу обернену щільність діагностовано з активністю sGP – $r=-0,54$ та sGR – $r=-0,53$. Незначно нижчу щільність кореляційного зв’язку виявлено з активністю у сперматозоїдах Na⁺,K⁺-ATPase – $r=-0,49$, cNOS – $r=-0,47$, sGSH – $r=-0,46$, Arg – $r=-0,45$ та Ca²⁺,Mg²⁺-ATPase – $r=-0,36$. Серед прямих вірогідних – кореляційних зв’язків найвища щільність зафіксована з концентрацією у сперматозоїдах sMDA – 0,5 і менша з iNOS – 0,42 та sGT – 0,39 (табл. 5.4).

У хворих на варикоцеле активність ензимів у сироватці кубітальної вени практично не мала корелятивних зв'язків з основними показниками спермограми. Виключення становили активність GP, яка з помірною щільністю наряду вірогідно корелювала з Qs – 0,29, $p < 0,05$, а також активність GR, яка з незначно нижчою щільністю і обернено корелювала з Vs – $r = -0,26$, $p < 0,05$.

Активність ензимів у сироватці внутрішньої сім'яної вени пацієнтів, яких обстежували, вже більш вагомо корелювала з показниками спермограми. Так, вони усі вірогідно корелювали з Qs – $p < 0,05$. Тільки з концентрацією svMDA зафіксовано обернений сильний кореляційний зв'язок – $r = -0,83$ (рис. 5.15), а з активністю інших ензимів – прямий. До речі, ідентичну за щільністю кореляцію ми відмітили з активністю svGT – 0,83, а дещо нижчу, проте також сильну, з концентрацією svGSH – 0,82 та активністю svGR – 0,77. І помірний прямий кореляційний зв'язок виявляли лише з активністю svGP – 0,66. Наочну презентацію динамічних взаємозв'язків Qs стосовно концентрації svMDA і активності svGT, а також щодо svGSH сироватки внутрішньої сім'яної вени хворих на варикоцеле представлено на тривимірних діаграмах розсіювання. Зокрема, зменшення Qs поза 41 млн поєднувалося зі зниженням у сироватці внутрішньої сім'яної вени активності svGT менше 137 нмоль GSH/хв×г Нб та підвищенням концентрації svMDA більше за 7,9 мкмоль/л (рис. 5.16).

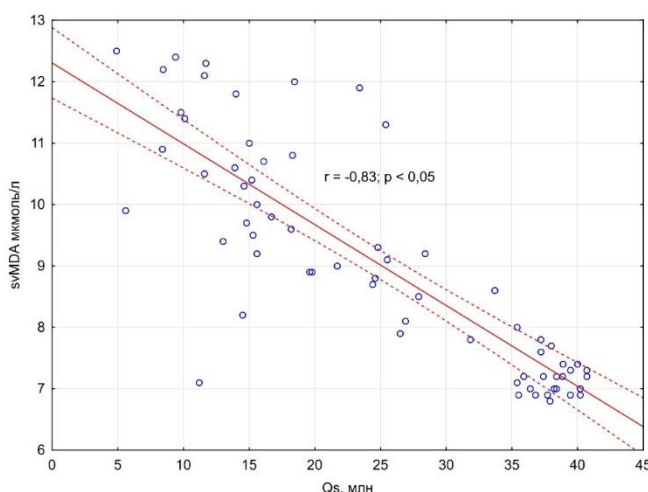


Рис. 5.15 Кореляційний зв'язок svMDA сироватки внутрішньої сім'яної вени та Qs при лівобічному варикоцеле

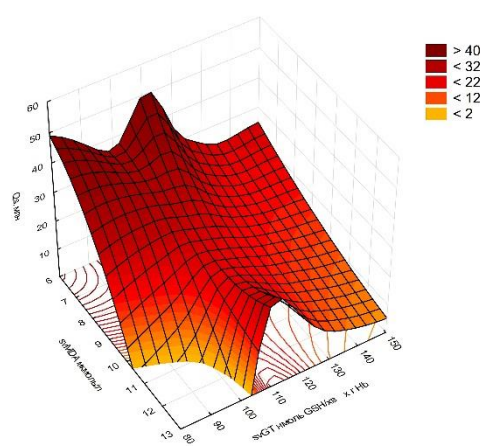


Рис. 5.16 Взаємозв'язки Qs, концентрації svMDA та активності svGT при лівобічному варикоцеле

За відсотком Ms вірогідний кореляційний зв'язок коливався на нижніх показниках помірної щільності – $p < 0,05$. Так, прямим він був з активністю svGR – 0,31 та концентрацією svGSH, а оберненим з концентрацією svMDA – $r = -0,27$.

Активність ензимів сперматозоїдів при варикоцеле за аналогією з показниками у сироватці внутрішньої сім'яної вени також дала вагомі кореляційні зв'язки з показниками спермограми. Зокрема, Qs характеризувалася сильною вірогідною кореляцією практично з усіма ензимами – $p < 0,05$. Виключення становила активність sGT, яка мала помірний обернений кореляційний зв'язок – $r = -0,27$, $p < 0,05$. Найвищу щільність при позитивному напрямі зв'язку ми діагностували з концентрацією sGSH – 0,87 (рис. 5.17). Незначно нижчі значення ми отримали з активністю cNOS – 0,86, Na^+, K^+ -ATPase – 0,85, sGR – 0,84, sGP – 0,83, Arg і $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – по 0,82. Сильну вірогідну від'ємну кореляцію виявлено з концентрацією sMDA та iNOS – по $r = -0,84$ (табл. 5.5).

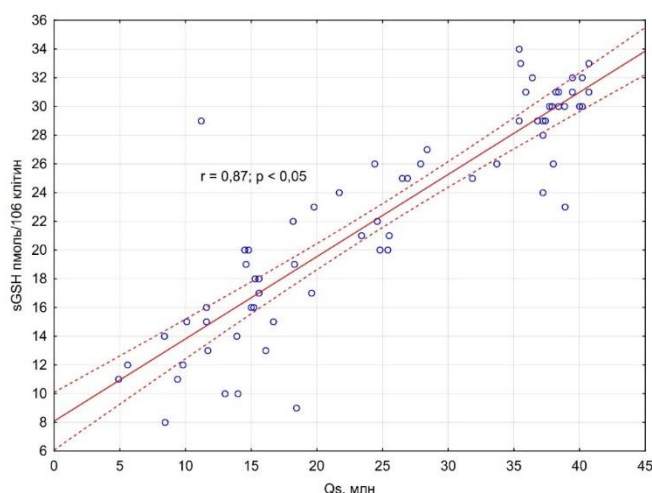


Рис. 5.17 Кореляційний зв'язок sGSH сперматозоїдів та Qs при лівобічному варикоцеле

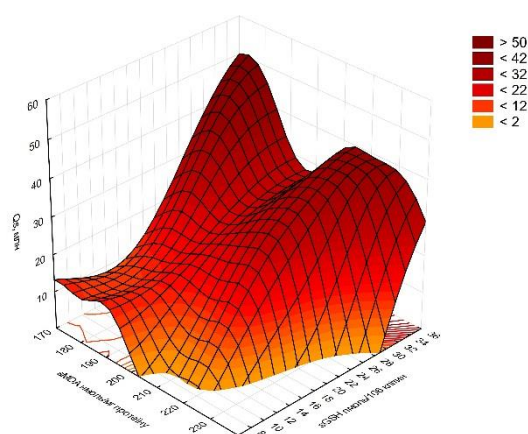


Рис. 5.18 Взаємозв'язки Qs, концентрацій sMDA та sGSH при лівобічному варикоцеле

Таблиця 5.5

Кореляційний зв'язок ензимів сперматозоїдів з показниками спермограми хворих на лівобічне варикоцеле

Показник	Vs	Qs	Ms	Ls	NMs
1	2	3	4	5	6
sGP	0,15	0,83*	0,24*	0,02	-0,03

1	2	3	4	5	6
sGR	0,03	0,84*	0,29*	0,003	0,006
sGT	-0,03	-0,27*	-0,16	0,14	0,03
sMDA	-0,05	-0,84*	-0,31*	0,004	0,008
sGSH	0,09	0,87*	0,31*	-0,03	-0,03
Arg	0,08	0,82*	0,27*	0,05	-0,04
cNOS	0,09	0,86*	0,32*	0,04	-0,09
iNOS	-0,08	-0,84*	-0,19	-0,03	0,02
Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase	0,05	0,85*	0,28*	0,07	-0,11
Ca ²⁺ ,Mg ²⁺ -ATPase	0,16	0,82*	0,16	0,05	-0,06

Примітка.* – $p < 0,05$

Наочну презентацію динамічних взаємозв'язків Qs, sMDA і sGSH сперматозоїдів у пацієнтів з варикоцеле представлено на тривимірній діаграмі розсіювання. Так, зниження Qs поза 41 млн супроводжувалося підвищенням у сперматозоїдах концентрації sMDA понад 181 нмоль/мг протеїну та зменшенням концентрації sGSH нижче 25 пмоль/10⁶ клітин (рис. 5.18).

Широку низку вірогідних кореляційних зв'язків зафіксовано також з відсотком Ms – $p < 0,05$. Однак, вони розміщувалися на нижчих показниках помірної щільності. Серед них найвищим рівнем позитивного зв'язку характеризувалася активність cNOS – 0,32 і відповідно дещо нижчими з: концентрацією sGSH – 0,31, активністю sGR – 0,29, Na⁺,K⁺-ATPase – 0,28, Arg – 0,27 та sGP – 0,24. Обернений вірогідний кореляційний зв'язок визначено виключно з концентрацією sMDA – $r = -0,31$ (табл. 5.5).

Ми не виявили статистично значущих кореляційних зв'язків між параметрами окиснювального стресу у сім'яній рідині та біохімічними показниками у сироватці периферійної крові і внутрішньої сім'яної вени, а також у сперматозоїдах обстежених пацієнтів. Серед показників спермограми хворих на варикоцеле вірогідні, помірної сили, прямі кореляційні зв'язки щодо параметрів окиснювального стресу сім'яної рідини ми визначили за Vs та відсотком Ms. У

першому випадку це стосувалося концентрації Fr, де ми отримали найвищу щільність кореляції – 0,58, $p < 0,05$, а також концентрації spMDA з дещо меншою силою зв'язку – 0,46, $p < 0,05$. У другому випадку відсоток Ms обернено корелював з активністю α -Glu – $r = -0,44$, $p < 0,05$.

У пацієнтів з варикоцеле відсоток сперматозоїдів з фрагментованою ДНК не мав вірогідних кореляційних зв'язків щодо біохімічних показників у периферійній крові. Натомість за показниками у сироватці крові з внутрішньої сім'яної вени ми їх виявили. Так, отримано пряму кореляцію майже однакової щільності з активністю svGP – 0,41, $p < 0,05$ та незначно тіснішу, але обернену з концентрацією svMDA – $r = -0,44$, $p < 0,05$. Показник TUNEL стосовно ензимів сперматозоїдів хворих також характеризувався вірогідними ($p < 0,05$) кореляційними зв'язками. Це стосується активності ензимів глутатіонової антиоксидантної системи, які дали прямий зв'язок помірної щільності. Незначно тіснішим він був з активністю sGP – 0,41, аніж з активністю sGR – 0,39. У сім'яній рідині виявлено єдиний вірогідний, прямий кореляційний зв'язок показника TUNEL стосовно активності CAT – 0,42.

Ми визначили поодинокі вірогідні, помірні за щільністю кореляційні зв'язки між біохімічними показниками у різних біологічних рідинах та рівнями цитокінів у сироватці периферійної крові хворих на лівобічне варикоцеле – $p < 0,05$. Найбільш активним виявився IL-6. Його концентрація мала прямий кореляційний зв'язок з концентрацією sGT сперматозоїдів – 0,53 та сироватки периферійної крові – 0,41. Також виявлено обернені кореляційні зв'язки. Зокрема, між рівнями IL-1 β і IL-10 відповідно стосовно концентрації MDA та активності GT у сироватці периферійної крові – $r = -0,36$ і $-0,38$, окрім цього, за рівнем IFN- γ щодо svGP у сироватці внутрішньої сім'яної вени – $r = -0,34$.

Рівні цитокінів у сім'яній рідині хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. характеризувалися більш широким спектром кореляційних зв'язків з біохімічними показниками. Однак, це стосується лише активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та особливо сперматозоїдів. Надзвичайне зацікавлення викликав spIL-18, який дав вірогідні – $p < 0,05$, помірні за щільністю

кореляційні зв'язки з активністю ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени у 60% випадків та сперматозоїдів – у 80%. Зокрема, рівень spIL-18 у сім'яній рідині мав найбільший за силою від'ємний зв'язок з ензимами у сироватці внутрішньої сім'яної вени, а саме з активністю svGP – $r=-0,45$ і концентрацією svGSH – $r=-0,35$. Окрім цього, він дав прямий кореляційний зв'язок з концентрацією svMDA – $0,34$. Рівень ще одного цитокіну у сім'яній рідині, а саме spIFN- γ , перебував у від'ємному кореляційному зв'язку з активністю svGT – $r=-0,4$ та у позитивному зв'язку з концентрацією svMDA – $0,36$. Цитокін spIL-18 у сім'яній рідині відзначився 8 вірогідними кореляційними зв'язками, тобто практично з усіма ензимами сперматозоїдів, які ми вивчали – $p<0,05$. У переважній більшості вони мали від'ємний напрям. Найбільшу силу зафіксовано щодо концентрації cNOS – $r=-0,47$. Якщо перелічувати обернені за силою щільності зв'язки, то у порядку її спадання вона становила щодо активності: sGSH – $r=-0,46$, Arg – $r=-0,44$, sGR – $r=-0,4$, $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – $r=-0,39$ та sGP – $r=-0,38$. Також ми діагностували прямий зв'язок з концентрацією sMDA та iNOS – по $0,42$ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Кореляційний зв'язок між рівнями цитокінів у сім'яній рідині та біохімічними показниками сперматозоїдів хворих на лівобічне варикоцеле

Показник	spIL-1 β	spIL-6	spIL-10	spIL-18	spTGF- β 1	spTNF- α	spIFN- γ
sGP	-0,03	0,37*	-0,44*	-0,38*	0,04	0,02	-0,44*
sGR	-0,02	0,24	-0,36*	-0,4*	0,13	-0,07	-0,4*
sGT	0,35*	-0,31	0,15	-0,01	0,15	-0,01	0,2
sMDA	0,13	-0,21	0,33	0,42*	-0,25	-0,01	0,39*
sGSH	-0,1	0,19	-0,35*	-0,46*	0,15	-0,01	-0,33
Arg	-0,16	0,18	-0,33	-0,44*	0,13	0,05	-0,33*
cNOS	-0,07	0,25	-0,34*	-0,47*	0,12	-0,03	-0,39*
iNOS	0,07	-0,26	0,39*	0,42*	-0,18	0,01	0,42*
Na ⁺ , K ⁺ -ATPase	-0,08	0,23	-0,31	-0,32	0,16	0,03	-0,39*
Ca ²⁺ , Mg ²⁺ -ATPase	0,05	0,29	-0,37*	-0,39*	0,1	0,04	-0,32

Примітка.* – $p<0,05$

Схожими до spIL-18 вірогідними кореляційними зв'язками характеризувався і рівень spIFN- γ у сім'яній рідині – $p < 0,05$. Але загалом їх зафіксовано лише 7 і за силою щільності вони були дещо слабшими. Так, spIFN- γ показав найбільш сильний від'ємний за напрямом зв'язок з активністю sGP сперматозоїдів – $r = -0,44$. Дещо слабшим він виявився з активністю sGR – $r = -0,4$, cNOS та Na^+, K^+ -ATPase – по $r = -0,39$, а також Arg – $r = -0,33$. З концентраціями iNOS та sMDA сперматозоїдів ми отримали прямий кореляційний зв'язок – відповідно 0,42 і 0,39. Окрім вище перелічених, ще spIL-10 у сім'яній рідині хворих на варикоцеле дав 6 подібних вірогідних кореляційних зв'язків з ензимами сперматозоїдів – $p < 0,05$. Проте, вони мали слабшу силу зв'язку. Від'ємний кореляційний зв'язок, знову таки, зареєстровано з активністю sGP – $r = -0,44$, $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФази плазматичної мембрани сперматозоїдів – $r = -0,37$, sGR – $r = -0,36$, sGSH – $r = -0,35$ та cNOS – $r = -0,34$. І тільки з концентрацією Ca^{2+} -незалежної NO-синтази діагностовано прямий кореляційний зв'язок – 0,39. Також за рівнями spIL-1 β та spIL-6 виявлено по одному вірогідному прямому кореляційному зв'язку з активністю деяких ензимів сперматозоїдів глутатіонової антиоксидантної системи. Незначно більший за силою щільності зв'язок зафіксовано між spIL-6 та активністю sGP – 0,37. А між spIL-1 β та активністю sGT він становив 0,35 (табл. 5.6).

Між імунокомпетентними клітинами та активністю ензимів сироватки периферійної крові хворих на варикоцеле ми виявили поодинокі вірогідні кореляційні зв'язки – $p < 0,05$. Усі вони мали від'ємний напрям та помірну щільність. Найбільшу кількість, а саме три кореляційних зв'язки дали відносні значення Т-лімфоцитів регуляторних. Це стосується концентрації GSH, за якою ми зареєстрували найбільшу силу кореляції – $r = -0,39$, а також активності GR – $r = -0,38$ та GP – $r = -0,36$. Окрім цього, ми знайшли кореляцію між відносними показниками Т-лімфоцитів щодо активності GR – $r = -0,34$ і Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер, стосовно концентрації малонового діальдегіду – $r = -0,33$.

Практично таку ж інтенсивність кореляційних зв'язків ми визначили у сироватці внутрішньої сім'яної вени пацієнтів, проте в дещо іншому форматі. Зокрема, найвищу частоту вірогідних кореляційних зв'язків, знову таки, помірної щільності виявили за відносними показниками $CD4^+$ – $p < 0,05$. Вони мали обернену кореляцію щодо активності svGT – $r = -0,46$ і svGR – $r = -0,42$, а також стосовно концентрації svGSH – $r = -0,33$. Від'ємний напрям кореляційного зв'язку ми констатували також між відносними кількостями $CD19^+$ та активністю svGP – $r = -0,4$, а позитивний між абсолютними кількостями $CD3^+$ і активністю svGT – $0,35$.

Відносні показники $CD4^+$ також характеризувалися найбільшою кількістю вірогідних, помірної щільності кореляційних зв'язків з біохімічними показниками сперматозоїдів хворих на варикоцеле – $p < 0,05$. Це стосується позитивної кореляції з активністю iNOS – $0,4$ та sMDA – $0,37$. Натомість від'ємний напрям кореляційного зв'язку ми зареєстрували щодо активності іон-транспортальної системи Ca^{2+}, Mg^{2+} -ATPase – $r = -0,39$, sGSH – $r = -0,35$ та Na^+, K^+ -ATPase плазматичної мембрани сперматозоїдів – $r = -0,34$. Окрім цього, за відносними кількостями $CD16^+/CD56^+$ ми діагностували низку вірогідних, помірної сили, але виключно позитивних кореляційних зв'язків – $p < 0,05$. Вони охоплюють концентрацію cNOS – $0,4$, Arg – $0,39$, а також sGSH та іон-транспортальної системи Na^+, K^+ -ATPase – по $0,34$. І лише абсолютні кількості $CD19^+$ дали вірогідний, помірної щільності, прямий кореляційний зв'язок з активністю sGT – $0,34$, $p < 0,05$.

У сироватці периферійної крові хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. тільки за рівнем IFN- γ встановлено статистично значущий, помірний за щільністю, прямий кореляційний зв'язок – $p < 0,05$ щодо показників сонограми. Зокрема, з: VD – $0,35$ і VDvm – $0,37$; VRFvm – $0,41$. Рівні цитокінів у сім'яній рідині традиційно дали ширший спектр вірогідних кореляційних зв'язків з даними ультразвукового обстеження – $p < 0,05$. Однак, вони також не виходили за межі помірної щільності. Особливо зацікавленим виявився spIL-18. Він напряду корелював з VDvm та DVR – відповідно $0,34$ і $0,4$ та з RI внутрішньояєчкових

судин – 0,35. Окрім цього, spIL-18 обернено корелював щодо об'єму лівого яєчка – $r=-0,4$. А DVR мала також прямий кореляційний зв'язок зі spIL-10 – 0,37 та spIFN- γ – 0,4. За spIFN- γ зафіксовано від'ємний зв'язок щодо VRFvm – $r=-0,38$ (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Кореляційні зв'язки між рівнями цитокінів у сім'яній рідині та показниками сонограми хворих на лівобічне варикоцеле

Показник	spIL-1 β	spIL-6	spIL-10	spIL-18	spTGF- β 1	spTNF- α	spIFN- γ
VT	0,15	-0,16	-0,04	-0,4*	0,17	0,04	-0,29
VD	0,14	0,08	-0,16	0,31	-0,19	-0,05	-0,16
VDvm	0,13	0,04	-0,21	0,34*	-0,22	0,03	-0,32
VRFvm	0,19	0,04	0,02	-0,06	-0,16	0,07	-0,38*
DVR	0,07	-0,25	0,37*	0,4*	-0,13	-0,05	0,4*
RI	0,18	-0,13	0,09	0,35*	-0,25	0,003	0,22

Примітка.* – $p<0,05$

Ми зареєстрували поодинокі вірогідні кореляційні зв'язки між кількісними показниками популяцій лімфоцитів у периферійній крові та параметрами сонограми у хворих на варикоцеле – $p<0,05$. Усі вони характеризувалися помірною щільністю. Особливо продуктивною виявилася VRFvm. У переважній більшості вона мала обернений зв'язок. Зокрема, це стосується абсолютного значення Т-лімфоцитів – $r=-0,37$, а також відносних показників Т-лімфоцитів цитотоксичних – $r=-0,39$ і регуляторних – $r=-0,38$. Щодо популяції клітин без Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер, ми констатували прямий кореляційний зв'язок – 0,39.

У сироватці периферійної крові пацієнтів з варикоцеле тільки IFN- γ серед цитокінів мав вірогідну помірну позитивну кореляцію з еластограмою правого яєчка – 0,35, $p<0,05$. А тип еластограми лівого яєчка вірогідно корелював виключно з відносним значенням В-лімфоцитів. За силою це був найвищий показник, хоча і помірної позитивної кореляції – 0,42, $p<0,05$. Окрім цього, ми

зафіксували дещо нижчий за щільністю, але від'ємний кореляційний зв'язок і щодо еластограми правого яєчка. Це стосується відносних показників Т-лімфоцитів цитотоксичних – $r=-0,4$ та Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер – $r=-0,35$.

Серед цитокінів у сироватці периферійної крові хворих на варикоцеле лише IL-10 мав вірогідний помірний прямий кореляційний зв'язок з відсотком Ms – $0,41$, $p<0,05$. Натомість за дослідженнями рівнів цитокінів у сім'яній рідині інтерлейкіни дали більш широкий спектр статистично значущих кореляційних зв'язків щодо показників спермограми – $p<0,05$. Усі вони були помірної щільності. Так, Vs мав прямий кореляційний зв'язок із spIL-6 – $0,34$ та обернений із spIL-10 – $r=-0,45$. Приблизно у такому ж діапазоні ми зафіксували негативну кореляцію Qs стосовно spIL-10 та spIL-18 і щодо spIFN- γ – відповідно $r=-0,36$, $-0,42$ та $-0,45$ (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Кореляційний зв'язок між рівнями цитокінів у сім'яній рідині та показниками спермограми хворих на лівобічне варикоцеле

Показник	spIL-1 β	spIL-6	spIL-10	spIL-18	spTGF- β 1	spTNF- α	spIFN- γ
Vs	0,07	0,34*	-0,45*	-0,29	-0,18	-0,12	-0,27
Qs	-0,08	0,18	-0,36*	-0,42*	0,17	-0,06	-0,45*
Ms	-0,15	0,13	-0,27	-0,15	0,14	-0,19	-0,15
Ls	-0,11	-0,06	0,18	0,16	0,03	0,13	0,21
NMs	-0,2	0,26	0,11	-0,23	0,04	-0,02	0,08

Примітка.* – $p<0,05$

Між кількісними показниками імунограми та спермограми ми констатували вірогідний помірний від'ємний кореляційний зв'язок лише у двох випадках – $p<0,05$. Це стосується Qs щодо відносного показника CD4⁺ – $r=-0,41$, а також відсотка NMs стосовно абсолютного значення CD8⁺ – $r=-0,4$.

Відсоток сперматозоїдів з ураженою ДНК дав вірогідний від'ємний, помірний кореляційний зв'язок з рівнем spIL-10 у сім'яній рідині обстежених хворих – $r=-0,41$, $p<0,05$. Вірогідний від'ємний, помірний кореляційний зв'язок

показника TUNEL ми виявили з відносною кількістю Т-лімфоцитів у периферійній крові пацієнтів – $r=-0,48$, $p<0,05$, а також з абсолютною кількістю Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер. Він за щільністю тільки ледь перевищував попереднє значення – $r=-0,49$, $p<0,05$.

Еластографічна картина лівого яєчка при варикоцеле дала помірну позитивну кореляцію стосовно DVR – 0,61 (рис. 5.19) і слабку з VD – 0,21 та VDvm – 0,2. Еластограма контралатерального правого яєчка слабо позитивно корелювала виключно з DVR – 0,17. Наведені корелятивні зв'язки вірогідні при $p<0,05$. У чоловіків з варикоцеле не знайдено діагностично значущих кореляційних зв'язків еластографічної картини правого яєчка щодо параметрів спермограми. Натомість за еластограмою лівого яєчка виявлено певні закономірності. Зокрема, найбільш щільний вірогідний ($p<0,05$) обернений кореляційний зв'язок відмічено з Qs, який інтерпретувався як помірний – $r=-0,6$. Дещо нижчу, але, все-таки, ще помірну кореляцію за еластографічною бальністю лівого яєчка зафіксовано стосовно відсотка Ms – $r=-0,31$. А слабкий вірогідний зворотний кореляційний зв'язок виявлено щодо відсотка NMs – $r=-0,19$.

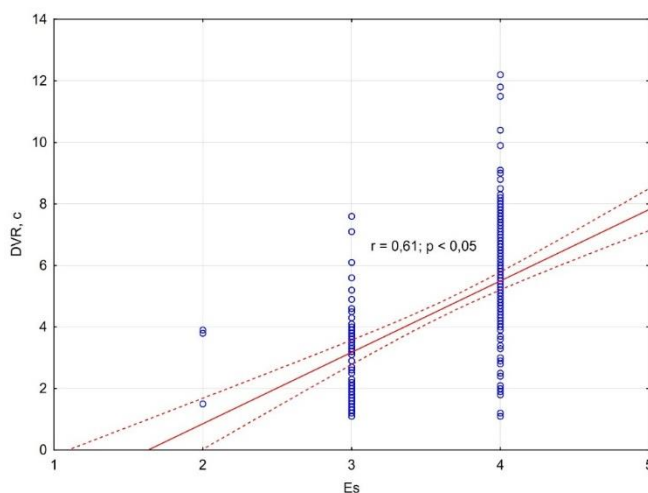


Рис. 5.19 Кореляційний зв'язок DVR та еластограми лівого яєчка при лівобічному варикоцеле

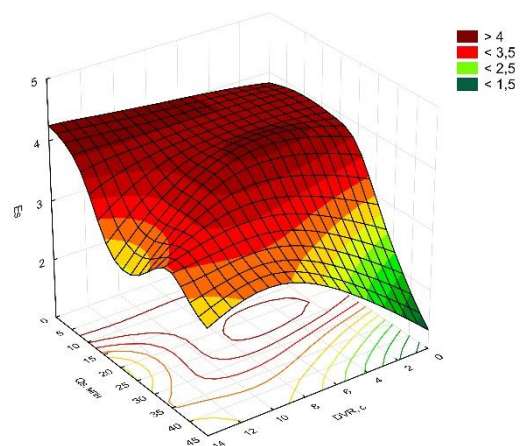


Рис. 5.20 Взаємозв'язки еластограми лівого яєчка, DVR та Qs при лівобічному варикоцеле

Наочну презентацію динамічних взаємозв'язків бальності еластограми лівого яєчка при варикоцеле подано на тривимірних діаграмах розсіювання.

Зокрема, з DVR та Qs. Зростання еластограми лівого яєчка понад 2 бали поєднується зі зниженням Qs менше 41 млн та подовженням DVR понад 1,1 с (рис. 5.20).

У хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. діагностично значущі кореляційні зв'язки між сонологічними показниками та параметрами спермограми характеризувалися виключно від'ємною залежністю. Зокрема, Vs мав слабкий, але вірогідний, обернений кореляційний зв'язок щодо VD_{vm} – $r=-0,17$ і за показниками практично на тому ж рівні щодо RI внутрішньояєчкових судин та DVR – по $r=-0,18$, $p<0,05$. Найбільше вірогідних ($p<0,05$) кореляційних зв'язків щодо ультразвукових діагностичних критеріїв зафіксовано за Qs. Так, виявили слабкий зворотний кореляційний зв'язок стосовно VD – $r=-0,18$ і VD_{vm} – $r=-0,14$. Стосовно RI внутрішньояєчкових судин зареєстрували помірну обернену кореляцію – $r=-0,36$, а відносно DVR діагностували сильний зворотний кореляційний зв'язок – $r=-0,88$. Причому останній виявився найпотужнішим серед співвідношень показників спермограми та ультразвукового обстеження.

Відсоток Ms характеризувався помірним зворотним кореляційним зв'язком з DVR – $r=-0,47$, $p<0,05$ та слабким з RI інтратестикулярних артерій – $r=-0,16$, $p<0,05$. Для відсотка Ls визначено лише слабкий вірогідний зворотний кореляційний зв'язок з VD і VD_{vm}. В обидвох випадках він був ідентичним – $r=-0,24$, $p<0,05$. А щодо RI внутрішньояєчкових артерій кореляція була дещо слабшою – $r=-0,2$, $p<0,05$. Відсоток сперматозоїдів з нормальною морфологією також дав слабкий обернений кореляційний зв'язок з DVR – $r=-0,2$, $p<0,05$.

Висновки до розділу 5

1. У чоловіків з варикоцеле II-III ст. серед сонологічних параметрів найсильніший позитивний кореляційний зв'язок виявлено між VD та VD_{vm} – 0,89, $p<0,05$, дещо слабший між еластограмою лівого яєчка та DVR – $r=0,61$, $p<0,05$.

2. Серед сонографічних показників найбільшу вірогідну ($p<0,05$) щільність оберненого кореляційного зв'язку виявлено за DVR щодо активності у сперматозоїдах cNOS – $r=-0,96$, Arg – $r=-0,94$, Na⁺,K⁺-ATPase – $r=-0,95$ та

$\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – $r=-0,91$, sGR – $r=-0,92$ і sGP – $r=-0,91$. DVR також від'ємно корелювала з концентрацією GSH сперматозоїдів – $r=-0,95$ і сироватки внутрішньої сім'яної вени $r=-0,92$, натомість позитивно з концентрацією MDA відповідно до вищенаведених субстратів – 0,93 та 0,9.

3. У чоловіків з варикоцеле найбільш потужним, а саме сильною щільності, виявився вірогідний кореляційний зв'язок DVR з Qs – $r=-0,88$, $p<0,05$

4. За еластографічною картиною лівого яєчка у хворих на варикоцеле найвищий вірогідний ($p<0,05$) обернений кореляційний зв'язок помірної щільності зафіксовано з абсолютною кількістю сперматозоїдів в еякуляті – $r=-0,6$, а щодо ензимів – з активністю у сперматозоїдах sGP – $r=-0,54$ та sGR – $r=-0,53$.

5. При варикоцеле між активністю ензимів у різних субстратах найбільш значущі кореляційні зв'язки діагностовано за біохімічними показниками у сперматозоїдах. Особливо щільним виявився прямий вірогідний кореляційний зв'язок концентрації sGSH з активністю Arg сперматозоїдів – 0,96, $p<0,05$.

6. Абсолютна кількість сперматозоїдів в еякуляті найбільш активно корелювала з біохімічними показниками і особливо в сперматозоїдах, а це щодо активності sGSH – 0,87, cNOS – 0,86, Na^+, K^+ -ATPase – 0,85 тощо.

7. При варикоцеле найбільше – 32,86% вірогідних, помірної щільності кореляційних зв'язків зафіксовано між рівнями інтерлейкінів у сім'яній рідині та біохімічними показниками сперматозоїдів, а також 14,29% – з ензимами сироватки внутрішньої сім'яної вени.

8. Відносні показники Т-лімфоцитів регуляторних $\text{CD4}^+/\text{CD25}^+$ та хелперів CD4^+ у периферійній крові хворих дають 60% вірогідних ($p<0,05$), помірної щільності, від'ємних кореляційних зв'язків з активністю ензимів сироватки периферійної і внутрішньої сім'яної вени.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях:
[24, 28, 29, 80, 206].

РОЗДІЛ

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Розуміння походження та причинних факторів непліддя при варикоцеле є особливо важливим з погляду на вирішення питання щодо тактики лікування, а саме необхідності хірургічного втручання [245]. Тому, детальне розпрацювання патофізіологічних аспектів варикоцеле дозволило визначити критичні маркери перебігу захворювання, а відтак більш якісно надавати медичну допомогу. Практична ланка охорони здоров'я постійно відчуває потребу у розпрацюванні нових методів візуалізації, які могли б вірогідно визначати морфологічні, а відтак і функціональні ушкодження яєчок [178]. У цьому контексті соноеластографія яєчок відповідає наведеним критеріям. Так, знайдено позитивну кореляцію між ступенем варикоцеле та еластичністю яєчка [93]. Окрім цього, соноеластографія на етапі попереднього ультразвукового обстеження дозволяє запідозрити порушення репродуктивного потенціалу у чоловіків [13].

За нашими результатами серед прогностичних предикторів ураження яєчок, на які варто опиратися при ультразвуковому обстеженні хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст., слід виділити RI інтратестикулярних артерій з порогом відсікання $>0,66$, $VD >2,4$ мм, $VD_{vm} >3$ мм, $VRF_{vm} >2$ см/с та $DVR >1,1$ с, а також еластограму лівого яєчка >2 бали.

За даними літератури множинні вени з діаметром 3-3,5 мм зі супутнім ретроградним кровоплином під час проби Valsalva є найбільш важливим діагностичним симптомом варикоцеле за даними УЗД з ефектом Допплера [171]. Інші дослідники для варикоцеле характерним вважають діаметр варикозно-розширених вен сім'яного канатика понад 2 мм [64, 66], чутливість якого становить 95% [125]. Серед перелічених маркерів VD_{vm} варто оцінювати у контексті фертильного потенціалу, включаючи патоспермію при лівобічному варикоцеле [126, 138, 156, 252, 300]. Також VD_{vm} дозволяє передбачати і результати варикоцектомії [126]. Відомо і про використання RI в якості доброго предиктора функції яєчок та методу диференціювання причин диспермії [65, 75].

G.M. Pinggera та співавт. (2008) показали, що RI більший за 0,6 слугує індикатором патоспермії при андрологічній патології. Так, при RI понад 0,6 кількість рухливих сперматозоїдів стає меншою за 20 млн з чутливістю 57,14%, специфічністю 63,27% і коефіцієнтом правдоподібності 1,56 [225].

Серед сонологічних параметрів найсильніший вірогідний ($p < 0,05$) позитивний кореляційний зв'язок ми виявили між VD та VDvm – 0,89 і дещо слабший між еластограмою лівого яєчка та DVR – 0,61, а також між RI на інтратастестикулярних артеріях лівого яєчка і VD – 0,6 та VDvm – 0,57.

При варикоцеле яєчка мають значно нижчу еластичність, аніж здорові. Тип еластограми позитивно корелює зі ступенем варикоцеле і особливо з DVR. Еластографію при варикоцеле можна використовувати в якості прогностичного фактору ушкодження яєчок [82]. M.S. Shaaban та співавт. (2016) за даними соноеластографії знайшли сильний кореляційний зв'язок еластичності тканини яєчка з об'ємом яєчка та віком пацієнтів [253].

Ряд дослідників констатують проблеми з гаметогенезом при варикоцеле та відзначають вплив варикоцелектомії на якість еякуляту [106, 108, 194]. За даними літератури параметри еякуляту залежать від ступеня [199] та тривалості хвороби [198, 199]. Серед показників спермограми у хворих на варикоцеле II-III ст. найбільш показовим прогностичним маркером ураження лівого яєчка та відповідно імовірного розвитку непліддя ми констатували Qs з порогом відсікання $\leq 41,3$ млн. У переважній більшості параметри спермограми характеризувалися зворотними кореляційними зв'язками з показниками УЗД. Найбільш потужним, а саме сильної щільності, виявився вірогідний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок DVR з Qs – $r = -0,88$ та відчутно слабшим, тобто помірним, з відсотком Ms – $r = -0,47$. За еластографічною картиною лівого яєчка у наших пацієнтів найвищий вірогідний ($p < 0,05$) обернений кореляційний зв'язок помірної щільності зафіксовано з Qs – $r = -0,6$ та дещо слабший з відсотком Ms – $r = -0,31$. На нашу думку, це інтерпретує соноеластографію у якості достатньо надійного, неінвазивного та доступного візуалізаційного методу, який дозволяє прогнозувати фертильний потенціал пацієнтів з варикоцеле та його динаміку після

варикоцелектомії. Остання позитивно впливала на більшість параметрів, які свідчать про фертильність пацієнтів з варикоцеле. Зокрема, у спермограмі ми виявили статистично високозначуще зростання об'єму еякуляту, абсолютної кількості сперматозоїдів, живих і прогресивно рухливих форм (a+b) та клітин з нормальною морфологією.

Дослідники також відмітили статистично вірогідне покращення якості еякуляту після варикоцелектомії – збільшення загальної кількості і морфологічно нормальних форм сперматозоїдів, підвищення їх рухливості. Хоча достовірної кореляції між RI та параметрами спермограми вони не знайшли [70]. К. Shiraishi та співавт. (2012) після хірургічної корекції варикоцеле також констатували підвищення кількості сперматозоїдів в 1 мл та загалом в еякуляті [256]. Проте, за останніми даними ВООЗ показники спермограми після варикоцелектомії нормалізуються лише у п'яти з дев'яти чоловіків [11, 96, 162].

Різноманітність клінічних фенотипів варикоцеле переконує, що ця хвороба, має і генетичне підґрунтя [102, 245]. У пацієнтів з варикоцеле кількість сперматозоїдів з пошкодженою ДНК суттєво підвищена [218, 264]. Посилена продукція АФК та дефіцит антиоксидантної системи у сперматозоїдах хворих на варикоцеле призводить до оксидативного пошкодження ДНК – базових модифікацій її структури, утворення «пробілів» у ланцюгах ДНК та перехресної заміни хроматину [218, 265]. АФК є тригерами запуску апоптичних подій у сперматозоїдах під час їх дозрівання в над'ячку, які потім посилюються ендогенними редокс-реакціями у сім'яній рідині [89]. На переконання більшості дослідників у хворих на варикоцеле саме оксидативний стрес, аберантне ремоделювання хроматину (компактизація) та абортівний апоптоз призводять до ураження ДНК сперматозоїдів [241, 256, 264]. Апоптоз клітин в ячках потенціює низка факторів. Серед них виділяють гіпоксію, зростання апоптозного фактора IL-6, зміну концентрації внутрішньоклітинного кальцію, зниження рівня андрогенів та інші [256].

У хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. ми також відмітили виражену фрагментацію ДНК сперматозоїдів – 14,23% (6,5; 19,2), $p_{I,N} < 0,001$. А

лапароскопічна варикоцелектомія суттєво зменшувала її частку з наближенням до показників у практично здорових чоловіків – 2,44% (1,15; 5,69), $p_{IL} < 0,001$.

У пацієнтів ми виявили вірогідну помірну негативну кореляцію між відсотком сперматозоїдів з фрагментованою ДНК та рівнем $spIL-10$ у сім'яній рідині – $r = -0,41$, $p < 0,05$. Оскільки $IL-10$ є основним антизапальним цитокіном, то його місцеве зниження можна пояснити властивим для хворих на варикоцеле дисбалансом про-/антизапальних цитокінів. Зокрема, ми діагностували зростання у сім'яній рідині концентрації таких прозапальних цитокінів як $spIL-6$, $spTNF-\alpha$ та $spIFN-\gamma$. Саме у такому «запальному» еякуляті підвищується ступінь фрагментації ДНК сперматозоїдів. Окрім цього, частка сперматозоїдів із фрагментованою ДНК пацієнтів найбільш тісно, вірогідно корелювала з абсолютною кількістю Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер. Зв'язок мав від'ємне спрямування – $r = -0,49$, $p < 0,05$. Дещо слабшим він виявився щодо відносної кількості Т-лімфоцитів – $r = -0,48$, $p < 0,05$. Стан гіпоксії призводить до посилення експресії цитокінів у тканині яєчок. У неплідних чоловіків з варикоцеле підвищення прозапальних цитокінів, серед яких $IL-6$, та запальних клітин у сім'яній рідині може спричинити токсичний вплив на сперматозоїди. Бо саме лейкоцити є головним джерелом АФК [89]. L.A. Lazaros та співавт. (2012) знайшли стійкий позитивний асоціативний зв'язок між ступенем пошкодження ДНК/хроматину і підвищеним рівнем $TNF-\alpha$ у сім'яній рідині [168]. Ми ж не виявили вірогідної кореляції між переліченими показниками.

За нашими результатами після лапароскопічної варикоцелектомії статистично високозначуще підвищення ТАС супроводжувалося вірогідним зниженням кількості сперматозоїдів з фрагментованою ДНК. У пацієнтів з варикоцеле існує взаємозалежність між пошкодженням ДНК сперматозоїдів та рівнями АФК в еякульованих сперматозоїдах. При високих ступенях варикоцеле та тривалому неплідді виявлено посилений оксидативний стрес, доказом чого слугує низька загальна антиокиснювальна здатність поряд з високими рівнями АФК та індексу фрагментації ДНК (DFI). Гіпертермія та генерація АФК є потенційними механізмами варикоцеле-опосередкованої дисфункції

сперматозоїдів та пошкодження ДНК. Після варикоцелектомії ці предиктори непліддя змінюються. Зокрема, знижуються рівні АФК та DFI, які є важливими маркерами відновлення сперматогенезу та функцій сперматозоїдів [44]. Але зміни реєструються тільки через три місяці після операції, оскільки тривалість сперматогенного циклу триває приблизно 64 дні [103]. Навіть у пацієнтів, які не мали змін у спермограмі, завдяки нормалізації продукції АФК після варикоцелектомії знижується фрагментація ДНК і напруженість оксидативного стресу [218].

При варикоцеле різних ступенів підвищення АФК та NO призводить до непліддя. Оксидативний стрес супроводжує варикоцеле на усіх стадіях захворювання. Його маркери використовують для діагностики та прогнозування вираженості оксидативного стресу на тваринних моделях і у людей [43, 45, 135, 208, 280]. Однак поряд з цим, є рандомізовані дослідження, які у хворих на варикоцеле показали невірогідні відмінності щодо концентрації сперматозоїдів, їх рухливості та морфології [250] і не підтвердили участь лейкоцитів сім'яної рідини у продукції АФК та ініціації пошкодження ДНК [94].

Окрім істотного погіршення параметрів спермограми та соноеластографічних показників у чоловіків з варикозним розширенням вен сім'яного канатика при розвитку секреторної неплідності у сироватці крові з внутрішньої сім'яної вени ми виявили статистично високозначуще зниження активності ензимів глутатіонової антиоксидантної системи і відновленого глутатіону та підвищення концентрації малонового діальдегіду у порівнянні до контрольної групи. Серед прогностичних предикторів імовірності розвитку непліддя у чоловіків з варикоцеле II-III ст. у сироватці крові з внутрішньої яєчкової вени ми виділили зниження активності $svGP \leq 148,55$ нмоль GSH/1 г Hb за 1 хв, $svGR \leq 32,7$ мкмоль NADPH/1 г Hb за 1 хв та $svGT \leq 137$ нмоль GSH/хв×Hb, а також $svGSH \leq 0,85$ ммоль/л при зростанні $svMDA > 7,9$ мкмоль/л.

Глутатіонова система антиоксидантного захисту є однією з основних захисних систем у випадках протидії АФК як у сперматозоїдах так і у сім'яній рідині [12, 50, 272]. При варикоцеле рівень антиоксидантного захисту у плазмі

крові і сім'яній рідині знижується за рахунок оксидативного стресу [45, 51]. Істотне зростання вмісту MDA, як вторинного продукту перекисного окиснення ліпідів, свідчить про інтенсифікацію вільнорадикальних процесів, що пов'язано з підвищенням рівня АФК, або інгібуванням системи антиоксидантного захисту [54]. Отже, стан оксидативного стресу виникає як через посилене утворення вільнорадикальних субстратів, так і внаслідок виснаження систем антиоксидантного захисту [120].

Тезу про виснаження компенсаторних механізмів глутатіонової антиоксидантної системи та підвищення інтенсивності ліпопероксидних процесів підтверджують і отримані нами результати активності ензимів сперматозоїдів хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. Зокрема, вагомими предикторами імовірності розвитку непліддя у пацієнтів виявилися зростання концентрації sMDA сперматозоїдів >181 нмоль/мг протеїну, а також зниження активності sGP сперматозоїдів $\leq 4,7$ мкмоль GSH/хв мг протеїну.

Дані літератури також говорять про зниження активності GP у сім'яній рідині неплідних чоловіків з варикоцеле [45, 51, 63, 201]. Підтвердженням слугують і результати функціонування глутатіон-пероксидазної системи при порушенні фертильності чи інших патологічних станах, які супроводжуються присутністю високих рівнів АФК [149, 203, 272, 293].

Окрім цього, у сперматозоїдах хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. активності Arg, cNOS та іон-транспортувальних систем Na^+, K^+ і $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase статистично високозначущо відставали від аналогічних показників у практично здорових чоловіків при переважанні активності iNOS – $p_{\text{I,N}} < 0,001$. Так, активність Arg сперматозоїдів вірогідно знижувалася в 2,12 рази відносно групи контролю. Це вказує на пригнічення аргіназного шляху метаболізму L-аргініну. Поряд з цим, порівняно з групою контролю в 1,63 рази знижувалася і активність cNOS, а активність її індукцибельної форми різко зростала – у 12,17 разів. Отже, у сперматозоїдах чоловіків варикоцеле визначено несинхронізоване утворення різних ізоформ NO-синтази. При цьому, відбувається перерозподіл у системі NO-синтаз зі зрушенням активності у бік Ca^{2+} -незалежної індукцибельної ізоформи. Це

свідчить про дизметаболичні зміни у системі синтезу оксиду азоту, а саме його гіперпродукцію. Ми виокремили найбільш суттєві предиктори імовірності розвитку непліддя. А це рівні активності iNOS та Arg сперматозоїдів з точками відсікання – відповідно ≤ 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну та $>1,2$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну.

За даними літератури продукти азотного обміну та особливо їх вільні радикали, а саме оксид азоту (NO) і NO-синтази у сім'яній рідині, а також H_2O_2 і екстрацелюлярний супероксиданіон у сперматозоїдах суттєво підвищені у чоловіків з варикоцеле [92]. При варикоцеле експересія iNOS компенсаторно сприяє збільшенню притоку артеріальної крові на фоні гіпоксії яєчок, зумовленої венозним стазом, що є вирішальним для повноцінного сперматогенезу [208, 273].

У сперматозоїдах пацієнтів з лівобічним варикоцеле у порівнянні зі здоровими чоловіками ми зафіксували також значне пригнічення активності іон-транспортувальних систем Na^+, K^+ - і Ca^{2+}, Mg^{2+} -ATPase. Зокрема, активність Na^+, K^+ -ATPase була нижчою в 1,7 рази, а активність Ca^{2+}, Mg^{2+} -ATPase у 1,36 рази щодо величин у сперматозоїдах здорових чоловіків. Зниження активності Na^+, K^+ -ATPase сповільнює транспорт Na^+ з клітини і призводить до зростання його концентрації в клітині. З іншого боку, порушення активності Na^+, K^+ -ATPase сперматозоїдів свідчать про зміни функціональної активності у клітинах. Це може бути зумовлено певними впливами на мембранозв'язаний ензим з боку інших процесів у сперматозоїдах, а також може опосередковуватися через інші регуляторні механізми клітини – йони Ca^{2+} , NO. Отже, отримані нами результати підтверджують той факт, що за умов розвитку неплідності відбувається зростання $[Ca^{2+}]_i$, про що свідчить зниження Ca^{2+}, Mg^{2+} -АТФазної активності [2].

Після лапароскопічної варикоцелектомії в сперматозоїдах ми виявили нормалізацію L-аргінін/NO та іон-транспортувальної систем. Так, активність Arg зросла в 2,06 рази і досягла контрольних величин, активність Na^+, K^+ -ATPase – в 1,63 рази, а Ca^{2+}, Mg^{2+} -ATPase – в 1,23 рази. Після операції порівняно з показниками у хворих підвищилася і активність cNOS у 1,52 рази, натомість у

6,64 рази знизилася активність iNOS. Однак, рівні обидвох ензимів відчутно не досягли норми. Співзвучні результати описані в літературі [150, 192, 213, 243].

Отримане нами статистично високозначуще покращення Na^+, K^+ - та $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase систем сперматозоїдів після лапароскопічної варикоцелектомії супроводжувалося вірогідним підвищенням їх прогресивної рухливості, а статистично високозначуще зростання кількості сперматозоїдів з нормальною морфологією – з невірогідним зниженням показника вільнорадикального окислення, а саме концентрації spMDA у сім'яній рідині. Нормалізація глутатіонової антиоксидантної системи у поєднанні з покращенням параметрів спермограми та ультрасонографічних показників після хірургічного лікування варикоцеле відображає тенденції до попередження розвитку секреторної неплідності та клініко-лабораторного одужання пацієнтів.

Найбільш значущі вірогідні ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки діагностовано між біохімічними показниками саме сперматозоїдів хворих на варикоцеле II-III ст. Так, ми виявили найвищу щільність за прямим вірогідним кореляційним зв'язком концентрації sGSH з активністю Arg – 0,96. Конститутивна NOS сперматозоїдів характеризувалася сильними вірогідними кореляційними зв'язками з низкою ензимів. Зокрема, пряму кореляцію зафіксовано з концентрацією sGSH, активностями Arg та іон-транспортальної системи Na^+, K^+ -ATPase – по 0,94 і обернену такої же щільності з концентрацією sMDA – $r = -0,94$. За концентрацією sMDA визначено також достатньо сильну обернену вірогідну кореляцію з активністю Na^+, K^+ -ATPase плазматичної мембрани сперматозоїдів – $r = -0,93$. Зниження активності ензимів сперматозоїдів cNOS менше 4,4 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну та Arg нижче за 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну супроводжувалося паралельним зменшенням концентрації sGSH сперматозоїдів нижче 25 пмоль/10⁶ клітин (рис. 6.1), а також активності Na^+, K^+ -ATPase менше 37 нмоль P_i /хв×мг протеїну (рис. 6.2). Підтвердженням слугує відомий факт реципрочної взаєморегуляції синтаз оксиду азоту та аргіназ у процесі метаболізму L-аргініну, який виступає спільним субстратом для обидвох ензимів [288].

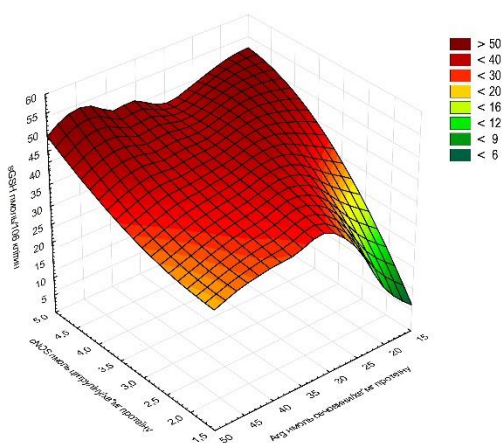
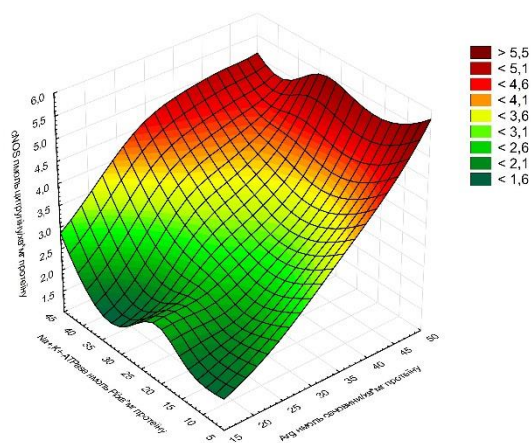


Рис. 6.1 Активність sGSN

Рис. 6.2 Активність Na^+, K^+ -ATPase

у взаємозв'язках щодо активності cNOS і Arg сперматозоїдів при варикоцеле

Зростання концентрації MDA характеризувалося прямою помірною вірогідною ($p < 0,05$) кореляцією з нижчою еластичністю тканини ураженого яєчка при варикоцеле. Найвищу щільність кореляційного зв'язку діагностовано з концентрацією ензиму в сперматозоїдах – 0,5, а нижчі у сироватці внутрішньої сім'яної – 0,43 і особливо кубітальної вени – 0,32. На тривимірній діаграмі при Qs меншій за 41 млн еластографічна картина лівого яєчка перевищує 2 бали, а концентрація sMDA сперматозоїдів – 181 нмоль/мг протеїну (рис. 6.3).

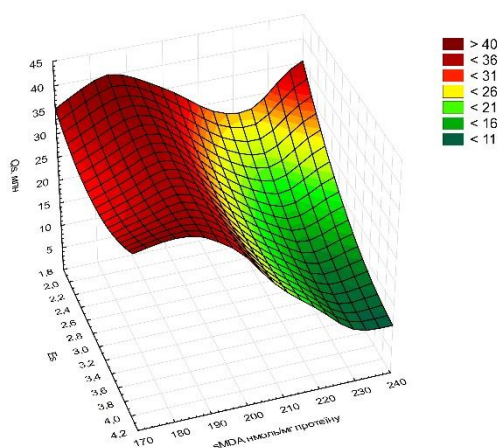


Рис. 6.3 Взаємозв'язки абсолютної кількості сперматозоїдів в еякуляті, концентрації sMDA сперматозоїдів та еластограми лівого яєчка при варикоцеле

Найвищу щільність оберненої помірної вірогідної ($p < 0,05$) кореляції бальності еластограми лівого яєчка зафіксовано з активністю sGP сперматозоїдів – $r = -0,54$ та sGR – $r = -0,53$. Така ж тенденція спостерігалася і щодо активності svGR сироватки внутрішньої сім'яної вени – $r = -0,47$. Це демонструє більшу вираженість оксидативного стресу у сперматозоїдах, аніж в інших біологічних тканинах. Численні сильні кореляційні зв'язки між рівнями активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та особливо сперматозоїдів ми виявили з показниками спермограми та сонограми ураженого яєчка. Так, Qs вірогідно ($p < 0,05$) сильно корелювала з ензимами сироватки внутрішньої сім'яної вени: обернено з концентрацією svMDA – $r = -0,83$ та прямо з активністю svGT – $0,83$ і концентрацією svGSH – $0,82$. Практично такі ж значення коефіцієнта кореляції зафіксовані за Qs щодо концентрації ензимів сперматозоїдів: sMDA – $r = -0,84$ та sGSH – $0,87$. Сильну вірогідну ($p < 0,05$) позитивну кореляцію виявлено також з активністю cNOS – $0,86$, Na^+, K^+ -ATPase – $0,85$, sGR – $0,84$, sGP – $0,83$, Arg і $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase – по $0,82$, а від'ємну з активністю iNOS – $r = -0,84$. Ці кореляції демонструють залежність якості еякуляту від вираженості оксидативного стресу. Так, Qs менша за 41,3 млн поєднувалася зі: зростанням концентрації MDA понад 7,9 мкмоль/л у сироватці внутрішньої сім'яної вени та поза 181 нмоль/мг протеїну у сперматозоїдах (рис. 6.4); зниженням концентрації GSH у названих середовищах відповідно – нижче 0,85 ммоль/л та 25 пмоль/ 10^6 клітин (рис. 6.5); зменшенням активності svGT сироватки внутрішньої сім'яної вени менше 137 нмоль GSH/хв×г Hb та Arg сперматозоїдів менше 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну (рис. 6.6); а також зі змінами активності ензимів сперматозоїдів: зниженням sGR менше 0,39 нмоль NADPH/хв×мг протеїну та sGP нижче 4,7 мкмоль GSH/хв×мг протеїну (рис. 6.7); зростанням iNOS понад 1,2 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну і зменшенням cNOS нижче 4,4 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну (рис. 6.8); зниженням Na^+, K^+ - поза 37 нмоль P_i /хв×мг протеїну та $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase менше 7,6 нмоль P_i /хв×мг протеїну (рис. 6.9).

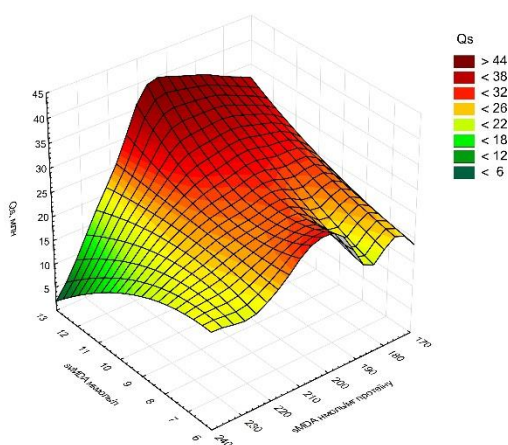


Рис. 6.4 Концентрація MDA

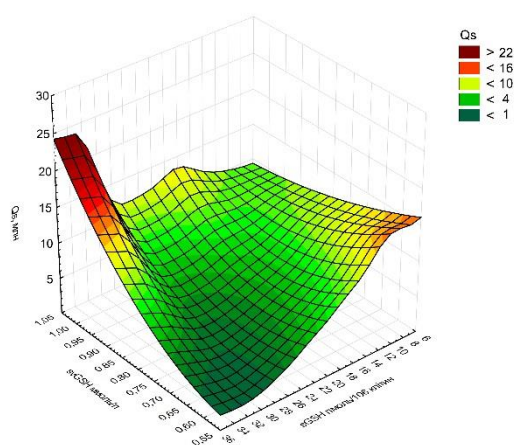


Рис. 6.5 Концентрація GSH

сироватки внутрішньої сім'яної вени і сперматозоїдів у взаємозв'язках щодо абсолютної кількості сперматозоїдів в еякуляті при лівобічному варикоцеле

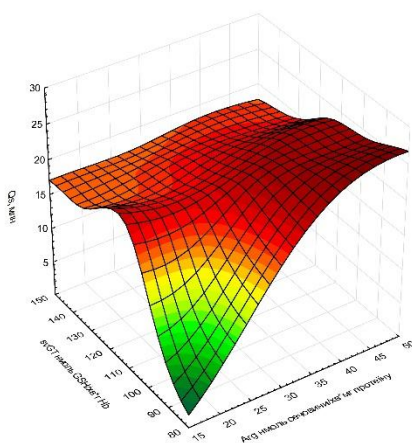


Рис. 6.6 Активність svGT та Arg

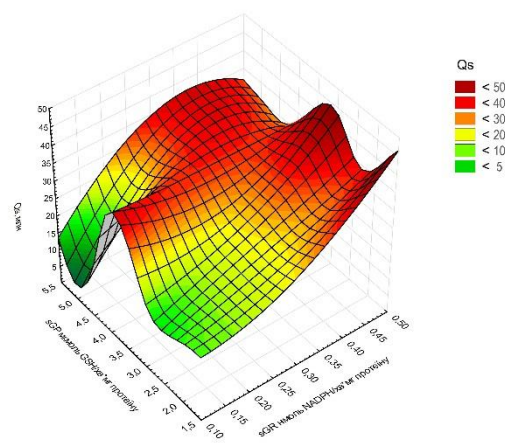


Рис. 6.7 Активність sGP та sGR

у взаємозв'язках щодо Qs при лівобічному варикоцеле

Чоловіки з варикоцеле мають знижену активність антиоксидантів у біологічних рідинах на системному і локальному рівнях та вищий рівень АФК, що призводить до погіршення сперматогенезу [201].

DVR характеризувалася вірогідним ($p < 0,05$) сильним позитивним кореляційним зв'язком з концентрацією MDA сироватки внутрішньої сім'яної вени – 0,9 і особливо сперматозоїдів – 0,93 та навпаки від'ємним при ще вищій щільності з концентрацією GSH – відповідно $r = -0,92$ і $-0,95$. На тривимірних діаграмах розсіювання підвищення DVR понад 1,1 с відображалось зростанням

концентрації MDA сироватки внутрішньої сім'яної вени понад 7,9 мкмоль/л і сперматозоїдів більше 181 нмоль/мг протеїну (рис. 6.10), а також зниженням концентрації GSH у названих середовищах – менше 0,85 ммоль/л та 25 пмоль/10⁶ клітин (рис. 6.11).

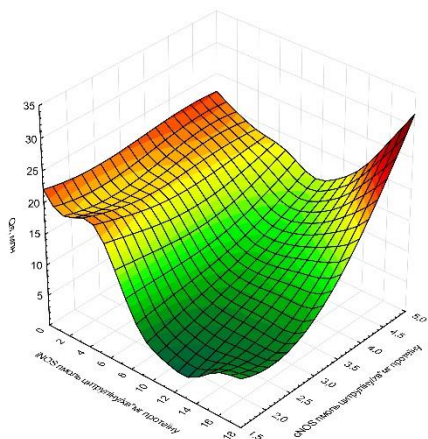


Рис. 6.8 Активність iNOS та sNOS

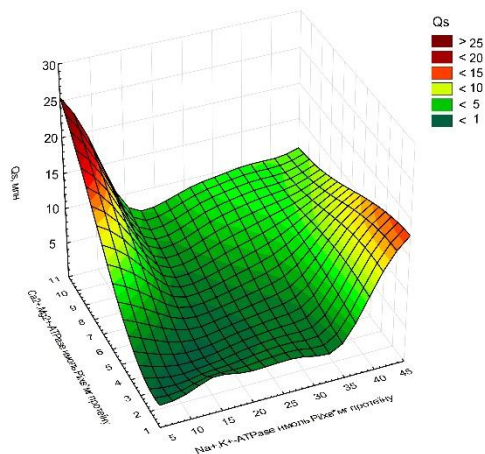


Рис. 6.9 Активність Na⁺,K⁺ - та Ca²⁺,Mg²⁺-ATPase

сперматозоїдів у взаємозв'язках щодо Qs при лівобічному варикоцеле

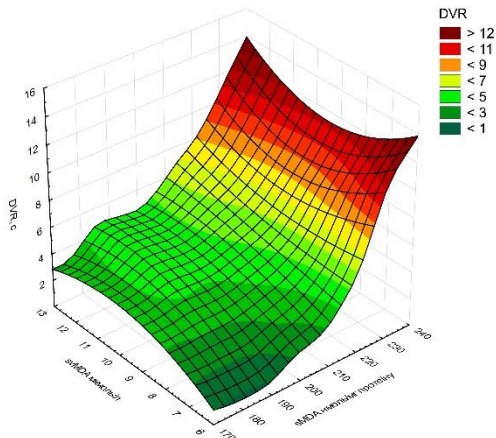


Рис. 6.10 Концентрація MDA

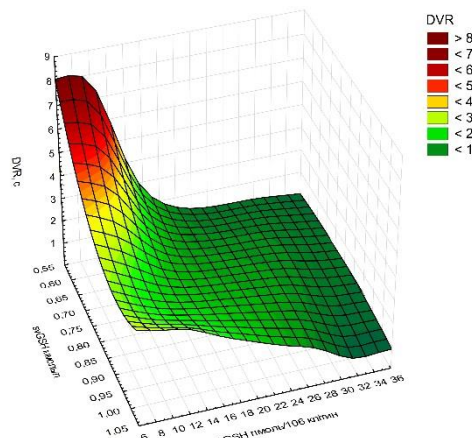


Рис. 6.11 Концентрація GSH

внутрішньої сім'яної вени і сперматозоїдів у взаємозв'язках щодо DVR при лівобічному варикоцеле

Потужні обернені кореляційні зв'язки DVR виявлено щодо активності у сперматозоїдах sGR – $r=-0,92$ і sGP – $r=-0,91$. Незначно нижчу щільність оберненої кореляції діагностовано також з активністю svGR і svGT внутрішньої

сім'яної вени – по $r=-0,83$, $p<0,05$. Найбільшу вірогідну ($p<0,05$) щільність оберненого кореляційного зв'язку виявлено за DVR з активністю у сперматозоїдах cNOS – $r=-0,96$ та $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ – $r=-0,95$.

Наочна презентація цих динамічних взаємозв'язків у хворих на варикоцеле зображена на тривимірних діаграмах. Де зростання DVR більше 1,1 супроводжувалося зниженням у сперматозоїдах активності ензимів менше за: sGR – 0,39 нмоль NADPH/хв×мг протеїну і sGP – 4,7 мкмоль GSH/хв×мг протеїну (рис. 6.12), Arg – 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну і cNOS – 4,4 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну (рис. 6.13), $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ – 37 нмоль P_i /хв×мг протеїну і $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+} \text{-ATPase}$ – 7,6 нмоль P_i /хв×мг протеїну (рис. 6.14).

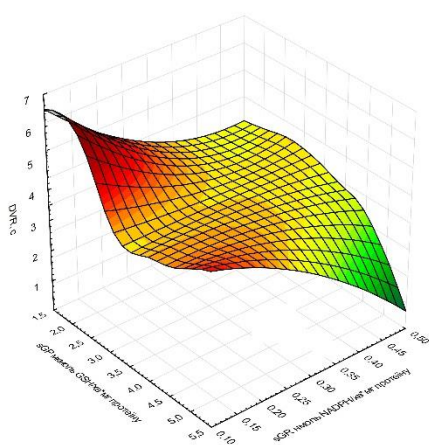


Рис. 6.12 Активність sGP та sGR

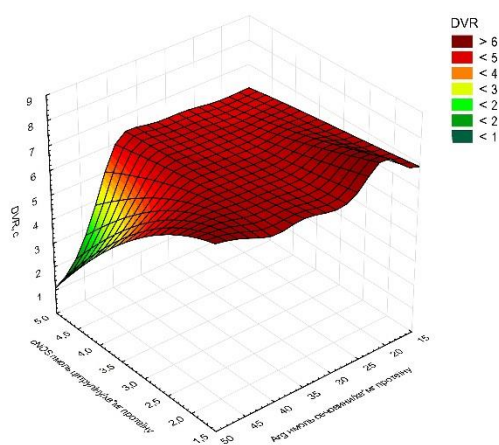


Рис. 6.13 Arg та cNOS

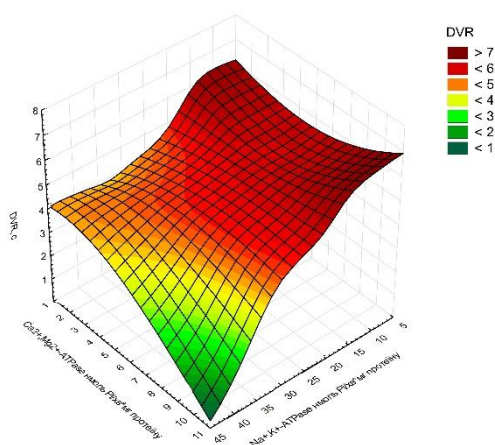


Рис. 6.14 Активність $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ та $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+} \text{-ATPase}$ сперматозоїдів у взаємозв'язках щодо DVR при лівобічному варикоцеле

На даний час підтверджено, що хворим на варикоцеле притаманний оксидативний стрес [45, 51, 200, 201], тобто підвищена продукція АФК поряд з дефіцитом потужності антиоксидантів у сім'яній рідині та сперматозоїдах [45, 51, 63, 201, 218]. Основними індукторами оксидативного стресу і джерелами надмірної продукції АФК у сім'яній рідині пацієнтів з варикоцеле є патологічні форми сперматозоїдів та активовані запальним процесом лейкоцити [94]. Чим вищий ступінь варикоцеле, тим більше зростає кількість АФК та відповідно знижується концентрація сперматозоїдів та/або їх фертильна здатність [90]. Саме гіпертермія та генерація АФК є потенційними факторами варикоцеле-опосередкованої дисфункції сперматозоїдів [44]. Сім'яна рідина, яка містить основні ензимні антиоксиданти – SOD, CAT та GP, а також неензимні антиоксиданти – фруктозу, лимонну кислоту, білки, мікроелементи, карнітин та інші метаболіти, забезпечує основний захист сперматозоїдів від вільнорадикального окиснення [190].

За нашими даними у чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ст. ТАС сім'яної рідини була вірогідно нижчою від норми – 2091 μM (1999,5; 2274,5) на всіх етапах обстеження: до втручання у 1,5 рази – 1393,5 μM (1183; 1491), $p_{I,N} < 0,001$, а після варикоцелектомії в 1,21 рази – 1726 μM (1514; 1931), $p_{II,N}$ та $p_{II,N} < 0,001$.

S.A. Abdelbaki та співавт. (2017) при високих ступенях варикоцеле та тривалому неплідді також виявили низьку ТАС та високий рівень АФК як доказ вираженого оксидативного стресу [44]. Такі ж тенденції у чоловіків з варикоцеле діагностували й інші дослідники [207]. Антиоксиданти у чоловіків потрібні для захисту сперматозоїдів, бо саме баланс між антиоксидантами та АФК визначає оптимальну функцію сперматозоїдів [183, 190]. Загалом ТАС реалізується за рахунок не- та ензимних антиоксидантів [190]. Не дивлячись на вірогідне зниження у наших хворих ТАС сім'яної рідини, активність SOD все-таки незначно перевищувала показник практично здорових чоловіків. Також ми отримали підвищений в 1,36 разів рівень CAT у сім'яній рідині, який після лапароскопічної варикоцелектомії продовжував зростати. Проте, відмінності

щодо норми на етапах обстеження були не вірогідними. Отже, у сім'яній рідині пацієнтів з варикоцеле ми виявили такі зміни про-/антиоксидантної активності як зниження сумарного вмісту антиоксидантів при практично нормальних показниках SOD та незначному підвищенні рівнів CAT і spMDA. Це свідчить про вагому роль неферментативних антиоксидантів при цій патології.

Оксидативний та нітрозативний стрес є головними причинами непліддя у чоловіків з варикоцеле. Зокрема, вивільнення оксиду азоту ендотеліальними клітинами ділятованих вен сім'яного канатика і утворення пероксинітриду внаслідок реакції з супероксидним радикалом призводить до оксидативного пошкодження гамет [192]. Загалом SOD захищає сперматозоїди від супероксидних аніонів, каталізуючи перетворення супероксиду в кисень та пероксид водню [190]. У пацієнтів з варикоцеле одні автори діагностують суттєву активацію SOD. Натомість інші, не виявляють зростання концентрації цього ензиму у відповідь на вивільнення підвищеної кількості вільних кисневих радикалів [243]. А ряд дослідників говорить про зниження активності SOD та CAT у сім'яній рідині неплідних чоловіків з варикоцеле [45, 51, 63, 201].

CAT сприяє перетворенню перекису водню у кисень та воду, чим попереджує пероксидацію ліпідів (lipid peroxidation – LPO), а відтак порушення рухливості сперматозоїдів. За даними L. Micheli та співавт. (2016) у чоловіків з варикоцеле активність CAT підвищена і відображає загальну антиоксидантну активність сім'яної рідини. Однак, навіть підвищення активності CAT та GP не здатне нейтралізувати надлишок пероксидів. Вони пригнічують утилізацію АФК і розпочинають реакцію Haber-Weiss (розкладу гідроген пероксиду) з формуванням ОН-радикалів, яку визначають за допомогою MDA. Дана реакція спричинює пероксидацію ліпідів, пошкодження білків та ДНК [190]. У пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. ми виявили знижений рівень GP, що ще раз підтверджує нездатність до нейтралізації пероксидів при цій патології.

«Золотим стандартом» визначення оксидативного стресу при варикоцеле є вимірювання рівня MDA [190]. Рівень spMDA у сім'яній рідині обстежених нами хворих в 1,23 рази недостовірно перевищував показник норми. Отже, недостатньо

високий рівень САТ у наших пацієнтів не зміг попередити пероксидацію ліпідів, яку ми виявляли за концентрацією spMDA у сім'яній рідині. За даними літератури у хворих на варикоцеле та неплідних чоловіків з автоімунними і хронічними запальними хворобами також встановлено вищий за норму рівень MDA у сім'яній рідині, а у сироватці крові хворих на варикоцеле – у 2,3 рази [11]. Низка дослідників також констатує значне зростання рівня оксидантів (MDA і монооксиду азоту) та зниження антиоксидантів в еякуляті пацієнтів з варикоцеле [45, 135, 201, 208]. А саме надмірне утворення оксиду азоту тісно пов'язане з порушенням сперматогенезу [164].

У сім'яній рідині чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ст. активність α -Glu у 2,62 рази статистично високозначущо перевищувала показник практично здорових і після операції вона знизилася навіть нижче норми. Концентрація лимонної кислоти у сім'яній рідині обстежених хворих незначно переважала норму. Однак після лапароскопічної варикоцелектомії вона вірогідно знижувалася. І лише концентрація фруктози у сім'яній рідині помірно відставала від норми, а після втручання знижувалася ще більше. Тобто за біохімічними показниками сім'яної рідини виявлено значне підвищення ензиму α -Glu і несуттєві відмінності до норми за концентраціями фруктози та лимонної кислоти.

Окрім гідролітичної, α -Glu володіє високою глікозилтрансферазною здатністю, тому може змінювати структуру лінійних і розгалужених вуглеводів. Глікопротеїни, які розташовані на поверхні клітин, відповідальні за такі важливі процеси як взаємне розпізнавання клітин та встановлення міжклітинних контактів, підтримка імунної функції клітини та забезпечення стабільності молекул у мембрані. Серед численних глікопротеїнів, які виконують різні функції в складі мембран, є і антигенні детермінанти. Вони забезпечують різноманітність молекулярного складу плазматичних мембран. Саме за їх унікальною будовою і розрізняють популяції та субпопуляції лімфоцитів – $CD4^+$, $CD8^+$ і т.д. [17, 124, 203]. У патогенез пошкодження сперматогенезу задіяні не тільки яєчка, а й над'яєчко. Бо він причетний до дозрівання та транспортування сперматозоїдів. Різноманітні типи клітин, з яких складаються каналці над'яєчка, здатні

генерувати АФК [89]. Біохімічним параметром активності над'яєчка є рівень α -Glu [262]. Виявлений нами підвищений рівень α -Glu у пацієнтів з варикоцеле відображає напружену роботу над'яєчка, яка при варикоцеле очевидно носить компенсаторний характер.

З визначених нами параметрів окиснювального стресу сім'яної рідини у чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ст. вагомими прогностичними маркерами формування непліддя виявилися загальна антиокиснювальна здатність $\leq 1760 \mu\text{M}$, а також активність нейтральної α -Glu $> 41,7 \text{ mIU/ejaculate}$. Для капацитації та запліднення необхідні енергозатрати на життєздатність і функції сперматозоїдів. Однак, у пацієнтів з варикоцеле II-III ст. ми спостерігали зниження основних показників спермограми: об'єму еякуляту, абсолютної кількості, відсотка прогресивно рухливих, живих та з нормальною морфологією сперматозоїдів, а також дисфункцію про-/антиоксидантної системи, яка характеризувалася ослабленням АТФ-залежного забезпечення енергією живчиків. Мабуть саме ці патофізіологічні механізми знижують здатність сперматозоїдів до капацитації та пенетрації яйцеклітини.

Після лапароскопічної варикоцелектомії ми отримали статистично вірогідне підвищення тотальної антиоксидантної активності сім'яної рідини, яка все-таки відрізнялася від показника у здорових чоловіків. Рівень CAT практично не змінився і залишився вищим, аніж у здорових. Натомість активність SOD невірогідно знизилася і стала меншою за норму. Зниження концентрації MDA після варикоцелектомії кардинальним чином змінює вищеописану небезпечну для фертильності ситуацію, чим покращує прогноз на стабілізацію мембрани сперматозоїдів і відновлення фертильності.

Хірургічне лікування варикоцеле вплинуло і на рівні α -Glu, фруктози та лимонної кислоти. Так, після операції активність α -Glu вірогідно знизилася і стала незначно меншою за нормальний показник. Рівні фруктози та лимонної кислоти також статистично достовірно знизилися і навіть відчутно нижче за норму. Причому різниця у концентрації лимонної кислоти у порівнянні з показником у доопераційному періоді і нормою мали статистично високозначущі відмінності.

Варикоцелектомія здійснює позитивний вплив на більшість параметрів, за якими можна прогнозувати фертильність пацієнтів. Так, після втручання вірогідно підвищилася ТАС, а також вірогідно покращився стан іон-транспортувальних систем Na^+, K^+ - та $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТРase сперматозоїдів, що позитивно корелювало зі зростанням Qs та Ms. Окрім цього, навіть незначне зниження MDA у сім'яній рідині та сперматозоїдах супроводжувалося зниженням кількості дегенеративних форм сперматозоїдів. Однак, рівень окремих ензимів-антиоксидантів CAT і SOD після варикоцелектомії суттєво не змінився і залишився практично на доопераційному рівні. А рівень α -Glu, лимонної кислоти та фруктози після операції знизився, причому лимонної кислоти вірогідно.

Варикоцелектомія підвищує антиоксидантну здатність сім'яної рідини [76, 209]. Вона суттєво знижує показники оксидативного стресу в сім'яній рідині. Ряд дослідників спостерігали зниження рівнів АФК після операції [60, 130, 269], що є важливим предиктором відновлення сперматогенезу та функцій сперматозоїдів [44, 263]. D. Sedaghatpour, M. Boback (2017) через 6 місяців після операції констатовано зниження рівня АФК і збільшення активності SOD, CAT, GP та вітаміну С ($p < 0,001$) [250]. Зниження напруженості оксидативного стресу та нормалізацію продукції АФК після варикоцелектомії виявлено навіть у пацієнтів, які не мали змін у спермограмі [194]. Зазвичай, рівні АФК знижуються через 3 місяці після варикоцелектомії, оскільки тривалість циклу сперматогенезу триває приблизно 64 дні [103]. Враховуючи цей факт, ми і проводили повторне обстеження пацієнтів саме через 3 місяці після лапароскопічної варикоцелектомії. Після варикоцелектомії ризик формування непліддя у чоловіків найбільше залежить від показників оксидативного стресу. Так, концентрація MDA навіть через тривалий термін після варикоцелектомії залишилася практично на попередньому рівні. Це свідчить, що у хворих на варикоцеле утримується напруженість окиснювального стресу з його негативним впливом на фертильність. Оскільки інших даних стосовно автоімунного компоненту у хворих на варикоцеле дослідники не виявили [11].

За ТАС сім'яної рідини у хворих на лівобічне варикоцеле ми зареєстрували вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок лише з концентрацією лимонної кислоти в еякуляті – $r=-0,52$, $p<0,05$. Проте, інші дослідники виявили обернену залежність між антиоксидантною активністю та оксидативним стресом, а саме пероксидацією ліпідів [183]. Окрім цього, у сім'яній рідині позитивний кореляційний зв'язок ми знайшли між рівнями CAT і spMDA – 0,53, а також між рівнем α -Glu та концентраціями фруктози і лимонної кислоти – відповідно 0,42 та 0,47. Статистично вірогідна ($p<0,05$) помірна кореляція між цими показниками свідчить про підтримку функцій сперматозоїдів неензимними антиоксидантами.

Параметри окиснювального стресу сім'яної рідини у хворих на варикоцеле характеризувалися низкою вірогідних, помірної щільності кореляційних взаємозв'язків з біохімічними даними у сироватках периферійної крові і внутрішньої сім'яної вени, сім'яної рідини та сперматозоїдах, інтерлейкінами у сироватці периферійної крові і сім'яної рідини, імунокомпетентними клітинами периферійної крові, показниками спермограми і соноеластограми яєчок, а також з відсотком фрагментації ДНК сперматозоїдів. За концентрацією лимонної кислоти у сім'яній рідині пацієнтів ми отримали найбільшу кількість – п'ять вірогідних кореляційних зв'язків ($p<0,05$). По чотири помірних кореляцій ми встановили за активністю α -Glu і концентрацією фруктози сім'яної рідини та по три – за активністю CAT і spMDA сім'яної рідини хворих.

Загалом клітини $CD4^+/CD25^+$ в організмі виконують надзвичайно важливу роль активного захисту перед автоагресією [124]. Тому визначене нами у хворих на лівобічне варикоцеле статистично високозначуще зростання щодо норми кількості Т-лімфоцитів регуляторних $CD4^+/CD25^+$ – відповідно 14,75% Г/л (11,45; 18,35), 0,35 (0,22; 0,46) та 23,5% (16,5; 30,5), 0,56 Г/л (0,42; 0,72), $p_{I,N}<0,001$ свідчить про активний стан імунної відповіді з ризиком старту автоімунного синдрому. Поряд з цим, активність CAT сім'яної рідини у наших пацієнтів з варикоцеле невірогідно перевищувала показник у практично здорових чоловіків – 12,64 nM/min/mL (8,79; 17,75) та 9,28 nM/min/mL (8; 11,35). CAT є ензимним антиоксидантом. Її основна функція – це блокування АФК, які виділяються з

фаголізосоми у позаклітинний простір, та їх активності [124]. Тобто САТ можна охарактеризувати як своєрідний супресор щодо активації запальних функцій природженого імунітету. Достатньо висока щільність кореляційного зв'язку САТ з Т-регуляторними клітинами набутого імунітету підтверджує наше припущення про мобілізацію супресорних механізмів при варикоцеле перед загрозою автоагресії.

За кількістю Т-лімфоцитів хелперів $CD4^+$ у периферійній крові хворих на варикоцеле зафіксовано вірогідну помірну позитивну кореляцію з такими показниками сім'яної рідини, як фруктоза – 0,5, лимонна кислота – 0,45 та α -Glu – 0,41. Кількість $CD4^+$ хоча не вірогідно, але переважала норму. Концентрації лимонної кислоти та фруктози коливалися навколо показників у практично здорових чоловіків. Натомість активність α -Glu статистично високозначущо переважала норму – 90,09 mIU/ejakulate (59,74; 130,06) і 34,4 mIU/ejakulate (29,5; 39,85), $p_{L,N} < 0,001$. Підвищена кількість $CD4^+$ означає підвищену готовність імунної системи до активації гуморальної ланки набутого імунітету, тобто у нашому випадку до продукції автоантитіл у хворих на варикоцеле. А висока активність ензиму α -Glu впливає на метаболічний стан Т-лімфоцитів, змінюючи структуру їх поверхневих антигенів, що за системою кластерів диференціації (CD) відповідають $CD4^+$. Цим і можна пояснити вищенаведений кореляційний зв'язок кількості $CD4^+$ з α -Glu, фруктозою та лимонною кислотою. На нашу думку, вплив α -Glu на поверхневі глікопротеїнові рецептори Т-лімфоцитів хелперів $CD4^+$ проявляється не стільки у збільшенні їх кількості, як у зміні активності, що може посилити ризик щодо старту автоагресії.

Активність srMDA мала кореляційний зв'язок з абсолютним значенням популяції клітин без Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер, імовірно В-лімфоцитів $CD3^-HLA-DR^+$ – $r = -0,62$, активністю САТ – 0,53 та об'ємом еякуляту – 0,46. Визначення пізнього лімфоцитарного активаційного маркера $CD3^-HLA-DR^+$ є важливим для передбачення активації тільки В-лімфоцитів. Складова частина $HLA-DR^+$ цього маркера передбачає виявлення презентації антигенів за II-им класом системи HLA до гуморальної імунної

відповіді, тобто продукції антитіл. У пацієнтів з варикоцеле кількість CD3⁺HLA-DR⁺, лише незначно перевищувала норму – 11,15% (7,5; 14,5), 0,25 Г/л (0,19; 0,3) та 10,49% (9,54; 12,45), 0,24 Г/л (0,15; 0,32). Натомість spMDA у сім'яній рідині у цих же хворих відчутно переважав рівень у практично здорових чоловіків – 3,19 μM/mL (2,45; 3,52) та 2,6 μM/mL (1,8; 3,4). Загалом показник MDA відображає ступінь руйнування ліпідів мембран, у даному випадку мембран імунних клітин. Таким чином, ми можемо припустити, що зростання ступеня пошкодження мембран імунних клітин, у тому числі і В-лімфоцитів, загрожує змінами їх функцій, а саме здатності до активації і антитілоутворення.

Між активністю SOD у сім'яній рідині та кількістю В-лімфоцитів CD19⁺ у периферійній крові виявлено вірогідну від'ємну помірну кореляцію – $r=-0,42$. Підвищення рівня SOD, яка відображає покращення антиоксидантного статусу, супроводжується зниженням кількості В-лімфоцитів. Це загалом є позитивним фактом. Оскільки нормалізація кількості цих клітин асоціюється з нормальним, а не патологічним антитілоутворенням. Посилене антитілоутворення при варикоцеле загрожувало би формуванням антиспермальних антитіл.

У чоловіків з варикоцеле за даними літератури дослідники виявили позитивну кореляцію між індексом пероксидації ліпідів і мітохондріальною активністю. Значна кількість активних мітохондрій збільшує продукцію АФК за допомогою електронного респіраторного ланцюга. Оскільки антиоксидантна система слабо функціонує, тому і нездатна захистити біліпідний шар мембрани сперматозоїдів від ліпідної пероксидації [76]. За іншими даними MDA не є основним маркером зниження рухливості сперматозоїдів, хоча це визнано у багатьох працях. Так, L. Micheli та співавт. (2016) при варикоцеле виявили погіршення рухливості сперматозоїдів при високому MDA [190]. MDA, як продукт пероксидного окиснення ліпідів, відображає рівень позаклітинних АФК [183], які пошкоджують мембрану сперматозоїда. А це негативно відображається на диференціації та дозріванні сперматозоїдів, капацитації, акросомальній реакції та пенетрації у яйцеклітину [190]. Дисфункція сперматозоїдів при варикоцеле, а саме неможливість капацитації та акросомальної реакції, пов'язана з

оксидативним стресом [44, 103, 182]. L. Micheli та співавт. (2016) також отримали позитивну кореляцію активності САТ з підвищенням кількості сперматозоїдів. Лимонна та аскорбінова кислоти є важливими водорозчинними антиоксидантами, які діють як утилізатори АФК. Їх рівні позитивно корелюють з кількістю, рухливістю та нормальною морфологією сперматозоїдів та негативно – з концентрацією MDA [190].

У хворих на варикоцеле за концентрацією *spMDA* у сім'яній рідині ми констатували невірогідні позитивні кореляційні зв'язки щодо: рівнів лимонної кислоти слабкий – 0,14 та фруктози помірний – 0,34. Це вказує на недостатню активність неензимних антиоксидантних факторів у захисті сперматозоїдів від оксидативного пошкодження. Ми не визначили вірогідних кореляційних зв'язків біохімічних показників у сім'яній рідині щодо параметрів у сироватці периферійної крові і внутрішньої сім'яної вени, а також у сперматозоїдах. Проте, це дає нам можливість зробити припущення, що на локальному рівні ензимні антиоксиданти все ж таки посилюють дію один другого. За нашими даними Na^+, K^+ -АТФазе плазматичної мембрани сперматозоїдів має незначний від'ємний асоціативний зв'язок із пероксидним окисненням ліпідів і не має достатньої підтримки зі сторони SOD та неензимних антиоксидантів лимонної кислоти та фруктози. А рівень $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазе плазматичної мембрани сперматозоїдів знаходиться у невірогідній слабкій позитивній кореляції зі SOD. Це і пояснює низьку життєздатність сперматозоїдів при варикоцеле за рахунок зниження енергозатрат на їх функціонування.

Серед параметрів окиснювального стресу сім'яної рідини у хворих на варикоцеле позитивні вірогідні ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки ми виявили за: активністю САТ щодо відносної кількості Т-лімфоцитів регуляторних – 0,64 і *spMDA* – 0,53, концентрацією фруктози стосовно об'єму еякуляту – 0,58 і абсолютного значення Т-лімфоцитів хелперів – 0,5. Натомість від'ємні, вірогідні ($p < 0,05$) кореляції зареєстровані між: активністю *spMDA* і абсолютною кількістю $\text{CD3}^+\text{HLA-DR}^+$ – $r = -0,62$, а також між концентрацією лимонної кислоти і ТАС та рівнем IL-6 у периферійній крові – по $r = -0,52$.

М. Fraczek (2015) розглядає цитокін-опосередкований окислювальний стрес як гіпотетичну причину формування непліддя [118]. А цитокін-опосередкований окислювальний стрес та автоімунітет у хворих на варикоцеле визнані провідними імунопатологічними механізмами непліддя [11, 33, 56, 206]. Цитокіни є невід'ємною частиною запального ефекту при варикоцеле [11]. Саме запальна реакція імунної системи у формі окислювально-нітрозативного стресу в яєчках і апоптозу гермінативних клітин призводить до порушень [246]. Ураження обидвох яєчок при однобічному варикоцеле підтверджує його автоімунний механізм [174]. Доведено, що під час формування автоімунного орхіту лімфоцити і макрофаги у великих кількостях продукують прозапальні цитокіни IL-1 α , IL-6, TNF- α та IFN- γ , які слабо регулюються iNOS [143]. У хворих на варикоцеле ми визначили, що активність iNOS сперматозоїдів вірогідно, позитивно і на пряму корелює з рівнем таких прозапальних цитокінів у сім'яній рідині, як spIFN- γ та spIL-18. Названі цитокіни перелічені за спаданням сили помірного кореляційного зв'язку. Однак деякі дослідників навпаки заперечують зв'язок варикоцеле з імунним непліддям [161, 279].

У хворих на лівобічне варикоцеле за низкою інтерлейкінів ми діагностували статистично високозначущі відмінності порівняно з практично здоровими чоловіками – $p_{I,N} < 0,001$. Зокрема, у сироватці периферійної крові і сім'яній рідині пацієнтів суттєво вищими виявилися прозапальні цитокіни: IL-6 – відповідно 4,72 пг/мл (2,33; 7,2) і 95,6 пг/мл (74,8; 126,1) та IL-18 – 296,6 пг/мл (245,62; 355,85) і 21,33 пг/мл (14,17; 27,05). Також у сироватці периферійної крові значно переважав норму IFN- γ – 18,81 пг/мл (14,35; 23,82), а у сім'яній рідині TNF- α – 21,1 пг/мл (16,17; 23,28). Проте, дуже низьким в еякуляті був цитокін TGF- β 1 – 95,25 пг/мл (78,18; 105,58). Власне він і є провідним антизапальним цитокіном, який у нормі підтримує імуносупресивний статус сім'яної рідини.

Сперматозоїди у фертильних чоловіків з оліго-, терато- і астенозооспермією чи непліддям можуть синтезувати IL-1. Оскільки IL-1 β у фізіологічних концентраціях сприяє дозріванню сперматозоїдів, то його зниження у сироватці крові та сім'яній рідині призводить до зниження кількості сперматозоїдів [11]. IL-

IL-1 β регулює тестикулярну функцію, а саме проліферацію гермінативних клітин, Лейдіга та Сертолі, і відповідно стимулює сперматогенез [256]. Тому зниження IL-1 β є загрозливим щодо фертильності. Ряд досліджень вказує на те, що IL-1 β впливає на проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів, стимулює продукцію Т-лімфоцитами IFN- γ та синтез IL-6 макрофагами, лейкоцитами, моноцитами, епітеліоцитами і фібробластами [124, 279].

І саме при варикоцеле ми діагностували зниження IL-1 β у сироватці периферійної крові і сім'яній рідині: IL-1 β – 1,32 пг/мл (0,32; 2,06) і 31,68 пг/мл (24,94; 36) та абсолютної кількості сперматозоїдів в еякуляті. Ми вважаємо, що виявлене у хворих статистично високозначуще зниження IL-1 β у сироватці периферійної крові та сім'яній рідині попереджує подальше зростання і так вірогідно високих рівнів IL-6 та IFN- γ . Низький рівень IL-1 β поєднувався також з відставанням В-лімфоцитів CD19⁺ від норми.

Серед найбільш важливих факторів, які регулюють захисні реакції організму, включаючи запальний процес, виділяють IL-6. Він стимулює розвиток і функціонування Т- та В-лімфоцитів, тобто адекватну імунну відповідь [124]. IL-6 діє на мРНК В-лімфоцитів та індукує біосинтез імуноглобулінів секреторного і циркулюючого типів, включаючи автоантитіла [1, 52], активує Т-лімфоцити, сприяє кінцевій диференціації В-лімфоцитів у плазматичні клітини [124] та переключає синтез імуноглобулінів на клас IgG [180]. М. Samejo та співавт. (2001) у сім'яній рідині 37 неплідних пацієнтів отримали вірогідно вищу концентрацію IL-6, аніж у 14 фертильних чоловіків [81]. Інші дослідники виявили підвищений рівень IL-6 у пацієнтів з імунозалежним непліддям і лейкоцитоспермією [74, 81, 123], у сім'яній рідині неплідних чоловіків [11] та у хворих на варикоцеле [171, 197, 207, 256]. Зростання рівня IL-6 при варикоцеле є одним з факторів ризику продукції автоантитіл до спермальних антигенів.

Цитокін TNF- α також задіяний у регуляції репродуктивної системи чоловіків. Зростання його рівня у сім'яній рідині індукує апоптоз сперматозоїдів [57, 58]. TNF- α визначає величину популяції гермінативних клітин, бо спричинює загибель клітин каспазо-залежним шляхом апоптозу. TNF- α також активує про-

ММР-9 (матриксна металопротеїназа) залежний шлях розщеплення колагену базальної мембрани, що призводить до пошкодження бар'єру кров-яєчко [86]. TNF- α стимулює клітини Сертолі та перитубулярні клітини до продукції оксиду азоту. А синтез TNF- α регулює індукцйельна NO-синтаза [143]. До основних факторів імунної реактивності, які погіршують фертильність хворих на варикоцеле, відносять концентрацію у крові IFN- γ та у сім'яній рідині – TNF- α і TGF- β 1. З них найбільш важливим є TNF- α [220]. Проте, деякі автори не виявили відмінностей між рівнями проапоптичного TNF- α у сім'яній рідині хворих на варикоцеле та фертильних чоловіків [197, 285].

Загалом, підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові притаманне для автоімунних захворювань [266]. А надмірна експресія цитокінів в яєчках є фактором ризику при захворюваннях з порушеннями сперматогенезу і стероїдогенезу [98]. Принагідно, при автоімунному орхіті група науковців виявила значно підвищені рівні IL-1 α , TNF- α та IFN- γ і несуттєві відмінності від норми IL-1 β та IL-6 [11]. Поряд з цим, J. Paradimas та співавт. (2002) у субфертильних пацієнтів з варикоцеле, а також з крипторхізмом, хронічним епідидимітом та ідіопатичною олігоастенозооспемією не виявили вірогідних відмінностей за рівнями цитокінів стосовно здорових чоловіків. У здорових фертильних чоловіків синтез IL-18 і TNF- α зрівноважений продукцією IL-10, а IFN- γ – TGF- β 1 [214].

Кількісні зміни клітинних факторів набутого імунітету у хворих на лівобічне варикоцеле також мали певні закономірності. Так, щодо норми ми діагностували статистично високозначуще зростання Т-лімфоцитів регуляторних CD4⁺/CD25⁺ – 23,5% (16,5; 30,5), 0,56 Г/л (0,42; 0,72), $p_{I,N} < 0,001$ та зниження відносної кількості Т-лімфоцитів хелперів не активованих CD4⁺/CD25⁻ – 14,65% (9,85; 17,65), $p_{I,N} < 0,001$. Окрім цього, вірогідно меншими виявилися абсолютні кількості останніх – 0,3 Г/л (0,16; 0,47), $p_{I,N} < 0,01$ і натуральних кілерів/кілерів CD16⁺/CD56⁺ – 0,33 Г/л (0,2; 0,41), $p_{I,N} < 0,04$ при вищих відносних показниках Т-лімфоцитів CD3⁺ – 73,45% (67,6; 81,35), $p_{I,N} < 0,04$.

Отримані нами результати співзвучні з результатами інших дослідників. Заданими літератури до 60% Т-лімфоцитів регуляторних експресує HLA-DR. Тому у чоловіків з ідіопатичним непліддям поряд зі збільшенням кількості лімфоцитів з HLA-DR маркером дослідники зафіксували зростання Т-лімфоцитів регуляторних CD4⁺/CD25⁺. Їх активація призводить до посилення синтезу цитокінів, які мають виражений антизапальний ефект. Так, підвищення IL-18 у цих пацієнтів є відповіддю на локальну презентацію антигенів дендритними клітинами. Перелічені зміни імунологічних показників характерні для мобілізації захисних сил організму перед стартом автоагресії. Саме у чоловіків з автоімунними хворобами предиктором зниження рухливості сперматозоїдів є циркулюючі Т-лімфоцити регуляторні CD4⁺/CD25⁺ [11, 79, 118].

Паралельно зі статистично високозначущим зростанням у хворих на лівобічне варикоцеле у периферійній крові і сім'яній рідині IL-6 та IL-18 щодо практично здорових чоловіків ми виявили збільшення кількості Т-лімфоцитів регуляторних CD4⁺/CD25⁺.

Індукція та прогресування запальних хвороб з автоімунним компонентом вимагає присутності клітин субпопуляції Т-лімфоцитів хелперів CD4⁺ [181]. Депоновані у тканині CD4⁺ стимулюють макрофаги та фібробласти до продукції прозапальних цитокінів, серед яких IL-1 β , IL-6 і TNF- α , а також активують В-лімфоцити [159]. Доведено, що при автоімунних хворобах суттєво підвищується кількість CD4⁺, які синтезують IFN- γ та TNF- α [140]. Дисбаланс між різними субпопуляціями Т-лімфоцитів призводить до хронічного тестикулярного запалення – автоімунного орхіту [141]. Активізаційний маркер CD3⁺HLA-DR⁺ є пізнім маркером активації Т-лімфоцитів. Лімфоцити у стані активації вимагають сигналу, щоби розпочати проліферацію [124]. Тому виявлене нами у хворих на варикоцеле підвищення кількості CD3⁺HLA-DR⁺, може бути фактором ризику автоімунізації.

Наші дослідження показали, що при лівобічному варикоцеле прогностичними факторами імовірного формування імунозалежного непліддя можна вважати Т-лімфоцити регуляторні CD4⁺/CD25⁺ та Т-лімфоцити хелпери не

активовані $CD4^+/CD25^-$. Оптимальний поріг для відносних показників $CD4^+/CD25^+$ становив понад 19,5% і для абсолютних – більше 0,548 Г/л. Для відносних значень $CD4^+/CD25^-$ точка відсікання склала 20% та менше і для абсолютних – 0,35 Г/л та менше. У зв'язку з тонкощами виконання цитофлуориметрії, як основного методу виявлення типів суб- та популяцій лімфоцитів, для діагностики порушень фертильності варто застосовувати не тільки кількісні, але і функціональні методи. Зокрема, слід визначати рівень цитокінів, які синтезують імунокомпетентні клітини. Сильним прогностичним маркером формування імунозалежного непліддя за результатами наших досліджень можна вважати зростання у сироватці периферійної крові хворих на варикоцеле $IFN-\gamma$ понад 12,4 пг/мл. Також вагомим предиктором формування імунозалежного непліддя при цій патології є рівень $spIL-6$ у сім'яній рідині вищий за 49,5 пг/мл.

Через 3 місяці після лапароскопічної варикоцелектомії у периферійній крові нівелювалися вірогідні відмінності кількостей лімфоцитів, які ми визначали, стосовно показників у практично здорових чоловіків. Більшість інтерлейкінів у сироватці периферійної крові і сім'яній рідині також поверталися до норми. Проте, негативну динаміку ми виявили за різким зростанням $IL-10$ у сироватці периферійної крові і сім'яній рідині – відповідно до 20,2 пг/мл (14,9; 22,9), $p_{I,II}$ та $p_{II,N} < 0,001$ і 18,2 пг/мл (14,5; 25,3), $p_{I,II}$ та $p_{II,N} < 0,001$. Продовжував також підвищуватися у сироватці периферійної крові й $IFN-\gamma$ – 19,7 пг/мл (15,9; 22,5), $p_{II,N} < 0,001$, а у сім'яній рідині $spIL-1\beta$ – 185,3 пг/мл (145; 235,9), $p_{I,II}$ та $p_{II,N} < 0,001$ з паралельним різким зниженням $spIL-6$ – 74,6 пг/мл (55,6; 85,2), $p_{I,II} < 0,002$, $p_{II,N} < 0,001$.

$IL-1\beta$ є одним з найсильніших прозапальних факторів, який стимулює Т-лімфоцити до синтезу прозапальних цитокінів $IL-2$, $IL-6$ та $IFN-\gamma$. Також $IL-1\beta$ сприяє диференціації сперматозоїдів, регуляції сперматогенезу і продукції колонієстимулюючих ростових факторів [46]. Тому підвищення після варикоцелектомії $IL-1\beta$ є добрим прогностичним маркером щодо відновлення сперматогенезу. Поряд з цим, після варикоцелектомії знижується $IL-6$ та інші

маркери оксидативного стресу [197, 207, 214, 239]. Якщо статистично значуще зростання після варикоцелектомії у сироватці крові і сім'яній рідині IL-1 β поряд зі зниженням IL-6, все-таки, надихає на оптимістичний прогноз стосовно фертильності, то вірогідне підвищення IL-10 після операції свідчить, що не завжди хірургічна корекція варикоцеле безпеліційно покращує фертильність чоловіків [11, 79]. За даними М. Fraczek (2015) підвищена експресія після хірургічного лікування варикоцеле обох прозапальних медіаторів IL-1 β та IL-6 відображає порушення цитокинової регуляції диференціації сперматозоїдів, яка може призвести до непліддя [118]. Цитокіни можуть бути медіаторами оксидативного стресу і відповідно потенційно впливати на окиснювальний потенціал. Зокрема, у пацієнтів з варикоцеле у сім'яній рідині діагностовано вірогідне підвищення IL-6 і його зниження після варикоцелектомії [243]. Ми отримали співзвучні результати.

IL-10 підтримує життєздатність сперматозоїдів [277]. У сім'яній рідині здорових чоловіків концентрація протизапального IL-10 помірно підвищена, що забезпечує імунологічний баланс та захищає сперматозоїди від пошкоджень [214]. Таким чином, виявлене нами підвищення цього показника після варикоцелектомії є добрим прогностичним фактором покращення роботи природженого типу імунного захисту, а відтак і якості сперматозоїдів. IL-10 посилює експресію HLA-DR [268]. На третій місяць після варикоцелектомії поряд зі статистично високозначущо вищим рівнем IL-10 у сироватці крові та сім'яній рідині ми зафіксували зниження Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер CD3⁺HLA-DR⁺.

IL-18 індукує NK-клітини до продукції IFN- γ , а Т-лімфоцити до трансформації у Т-хелпери 1-го типу [115], стимулює Т-лімфоцити, FasL-опосередковану цитотоксичність NK-клітин, синтез прозапальних цитокінів IL-12 та IFN- γ Т-хелперами 1-го типу, знижує продукцію IL-10 Т-хелперами 2-го типу [31, 228], діє як індуктор апоптозу [1]. Зниження IL-18 після варикоцелектомії прогностично є позитивним фактором щодо збереження цілісності сперматозоїдів.

TNF- α має ряд позитивних функцій. Так, TNF- α підтримує антизапальний репаративний статус в урогенітальному тракті здорових чоловіків [214, 277], виживання гермінативних клітин у сім'яній рідині, регулює проникність бар'єру кров-яєчко [86] і стероїдогенез, стимулює секреторну функцію клітин Сертолі та Лейдіга, посилює дію фолікулостимулюючого гормону [168]. Запальний процес асоціюється з підвищенням рівня вільних кисневих радикалів та оксидативного стресу, які у свою чергу впливають на фертильність чоловіків. І саме висока концентрація TNF- α у сім'яній рідині відображає наявність запального процесу, який спонукає сперматозоїди до посиленого синтезу вільних кисневих радикалів та вторинно впливає на їх рухливість [277]. Зниження TNF- α у сім'яній рідині після варикоцелектомії є позитивним фактором підтримки функціональних параметрів сперматозоїдів. В обстежених нами чоловіків після лапароскопічної варикоцелектомії у сім'яній рідині достовірно знизився рівень TNF- α , що свідчить про відсутність активації Т-хелперів 1-го типу. Саме зниження кількості Т-лімфоцитів CD4⁺ після операційного втручання ослаблює ризик розвитку автоагресії. А помірне підвищення TNF- α у периферійній крові, яке ми отримали після втручання, захищає популяцію сперматозоїдів.

Т-лімфоцити CD3⁺ забезпечують формування клітинної ланки набутого (специфічного) імунітету, приймають участь у регуляції клітинного і гуморального імунітету через хелперні та регуляторні (супресорні) субпопуляції і синтезовані ними цитокіни, забезпечують трансплантаційний, противірусний і протипухлинний імунітет [124]. Саме тому у хворих на лівобічне варикоцеле ми діагностували підвищену кількість Т-лімфоцитів та їх зниження після варикоцелектомії, що свідчить про ослаблення клітинної ланки набутого імунітету.

До зростання кількості В-лімфоцитів у периферійній крові причетне підвищення прозапальних цитокінів у сироватці крові [34]. У хворих на варикоцеле ми діагностували незначне зниження кількості В-лімфоцитів CD19⁺ у порівнянні з практично здоровими чоловіками. Натомість після операції відмічено статистично недостовірну тенденцію до зростання їх кількості. При чому,

відносні значення стали дещо вищими, а абсолютні все-таки залишилися меншими за норму. Хоч і не вагоме, але збільшення кількості В-лімфоцитів у периферійній крові через 3 місяці після варикоцелектомії може слугувати проявом посилення продукції антитіл і, зокрема, ризику автоантитілоутворення. Бо утримується певний відсоток хворих на варикоцеле, у яких хірургічна корекція патології таки не призводить до відновлення адекватного фертильного потенціалу. Це співзвучно з даними інших дослідників, а саме, що варикоцелектомія лише у половині випадків пригнічує автоімунну відповідь до сперматозоїдів [78, 79, 151].

Підвищений рівень IL-6 у сім'яній рідині та мембранах сперматозоїдів неплідних чоловіків негативно корелює з кількістю і рухливістю сперматозоїдів, інгібуючи синтез ДНК при мейозі сперматогенних клітин [277]. У наших пацієнтів з лівобічним варикоцеле статистично високозначущо більші за норму рівні у сім'яній рідині spIL-6, spIL-18, а також підвищений spIFN- γ супроводжувалися погіршенням показників сперми. Абсолютна кількість сперматозоїдів в еякуляті характеризувалася найбільшою кількістю вірогідних ($p < 0,05$) помірних від'ємних кореляційних зв'язків із: spIFN- γ – $r = -0,45$, spIL-18 – $r = -0,42$ та spIL-6 – $r = -0,36$. Проте, за відсотком прогресивно рухливих сперматозоїдів вірогідний ($p < 0,05$) помірний прямий кореляційний зв'язок зафіксовано лише щодо IL-10 у сироватці периферійної крові.

А. Komsky та співавт. (2012) також констатували, що підвищений рівень IL-18 у сім'яній рідині корелює зі зниженням рухливості сперматозоїдів [158]. Саме при автоімунній патології виявлено обернену кореляцію між IL-18 та кількістю і рухливістю сперматозоїдів [188]. У чоловіків з варикоцеле олігозооспермія супроводжується підвищенням IL-6 у сім'яній рідині [123, 197, 207]. За даними О. Vera (2003) IL-6, IL-10 і TNF- α позитивно корелюють з концентрацією, рухливістю та нормальною морфологією сперматозоїдів. У дослідженнях *in vitro* TNF- α знижував рухливість сперматозоїдів [277]. Міцну кореляцію діагностовано між підвищеним рівнем TNF- α у сім'яній рідині та концентрацією, морфологією і зниженою рухливістю сперматозоїдів. Остання покращується при зниженні

концентрації цього цитокіну. Тобто, TNF- α чинить негативний вплив на рухливість сперматозоїдів [168]. Зростання TNF- α пригнічує синтез тестостерону клітинами Лейдіга, тому негативно діє на сперматогенез [221], пригнічує рухливість сперматозоїдів та ушкоджує їх ДНК [168]. Отже, діагностоване нами після варикоцелектомії зниження TNF- α у сім'яній рідині сприяє збереженню цілісності сперматозоїдів та їх рухливості. Однак, поряд з цим, деякі дослідники не виявили кореляції TNF- α у сім'яній рідині з клінічно важливими якісними параметрами сперматозоїдів і здатністю до запліднення [101].

Між імунологічними показниками та ультразвуковими параметрами хворих на варикоцеле ми виявили вірогідні, помірні за щільністю кореляційні зв'язки – $p < 0,05$. Найбільш часто, а саме з чотирма сонологічними показниками корелював spIL-18 у сім'яній рідині. У сироватці периферійної крові лише рівень IFN- γ характеризувався позитивною кореляцією з трьома параметрами результатів УЗД. За еластограмою лівого яєчка діагностовано вірогідний, помірний позитивний кореляційний зв'язок виключно з відносним значенням В-лімфоцитів – 0,42, $p < 0,05$. Найбільше вірогідних ($p < 0,05$) кореляцій ми зафіксували між рівнями цитокінів у сім'яній рідині та біохімічними показниками у сперматозоїдах – 32,86%, а також між рівнями цитокінів у сім'яній рідині та біохімічними показниками у сироватці внутрішньої сім'яної вени – 14,29%. У неплідних чоловіків з варикоцеле оксидативний стрес пов'язаний з цитокінами [57]. За K. Shiraishi (2012) підвищена концентрація IL-6 корелює з поглибленням окиснювального стресу [256]. IL-6 розглядають як потужний прозапальний цитокін і основний компонент патогенезу автоімунних хвороб [1, 52]. Натомість IL-10 гальмує клітинний тип імунної відповіді та запальний процес, тобто інгібує продукцію вільних кисневих радикалів і прозапальних цитокінів [124]. Оскільки IL-1 відіграє авто- і паракринну регулюючу роль у сперматогенезі, а синтез вільних радикалів індукується саме сперматозоїдами, то підвищена експресія IL-1 може бути критичною для фертильного потенціалу чоловіків з варикоцеле [11, 79, 118]. При експериментальному варикоцеле відмічено посилену експресію IL-1 α та IL-1 β в яєчках, що підтверджує цитокін-опосередкований оксидативний стрес

[242]. Цитокін TNF- α стимулює продукування MDA у нормі і особливо при запаленні [168]. Він зумовлює зростання оксиду нітрогену [57]. Синтез оксиду азоту в нормальних сперматозоїдах підвищує IFN- γ , проте він пригнічує активність SOD, Na⁺,K⁺- та Ca²⁺,Mg²⁺- ATPases [191].

Переважає більшість вивчених нами показників після варикоцелектомії демонструє позитивну динаміку. Однак, проблема непліддя у частки пацієнтів залишається не вирішеною. За даними літератури не АСА є вирішальним імунопатогенетичним чинником формування імунозалежного непліддя у хворих на варикоцеле. Оскільки в імунопатогенез непліддя при даній патології залучений не так клітинний імунітет, як синтезовані ними прозапальні цитокіни та ступінь окиснювального стресу. Можливо й інші, поки що невідомі чинники можуть також впливати на кінцевий результат лікування варикоцеле [11, 79, 118]. Наші дослідження підтверджують тезу щодо впливу цитокінів на репродуктивну функцію у чоловіків. І особливо ми наголошуємо на важливості оцінки цитокінового профілю на локальному рівні – у сім'яній рідині.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального медико-соціального завдання – оптимізація діагностичної оцінки ефективності хірургічного лікування чоловіків з первинним лівобічним варикоцеле в аспекті прогнозування нормалізації їх репродуктивної здатності шляхом визначення взаємопов'язаних порушень гемодинаміки яєчок та лабораторних імунологічних і біохімічних маркерів фертильного потенціалу, що має суттєве значення для охорони здоров'я.

1. Варикозне розширення вен сім'яного канатика з розвитком тестикулярного (секреторного) непліддя порівняно зі здоровими чоловіками супроводжується виснаженням антиоксидантного захисту – тотальної антиоксидантної здатності сім'яної рідини: до втручання у 1,5 рази – 1393,5 μM (1183;1491), $p_{I,N} < 0,001$, а після варикоцелектомії в 1,21 рази – 1726 μM (1514;1931), $p_{I,II}$ та $p_{II,N} < 0,001$.

2. Для чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ст. притаманна низька еластичність лівого яєчка – 4 бали (3; 4), $p_{I,N} < 0,001$, $p_{II,N} < 0,022$ з порогом відсікання > 2 балів, $Se = 98,6$ [96-99,7], $Sp = 80$ [59,3-93,2]. Лапароскопічна варикоцелектомія відновлює еластичність тестикулярної тканини – 2 бали (2; 3), $p_{I,II} < 0,001$.

3. Про ризики формування імунозалежного непліддя у хворих на варикоцеле II-III ст. свідчить статистично високозначущий ($p_{I,N} < 0,001$) зсув цитокінового профілю в сторону активації прозапальної ланки на системному та локальному рівнях: суттєве переважання рівнів IL-6 – відповідно 4,72 пг/мл (2,33; 7,2) і 95,6 пг/мл (74,8; 126,1) та IL-18 – 296,6 пг/мл (245,62; 355,85) і 21,33 пг/мл (14,17; 27,05).

4. У хворих на варикоцеле вагомими прогностичними маркерами ураження яєчок за результатами соноеластографії є діаметр варикозно-розширених вен лівого сім'яного канатика у стані спокою більший за 2,4 мм, а під час проби Valsalva – за 3 мм, тривалість венозного рефлюксу довша за 1,1 с та еластограма

лівого яєчка понад 2 бали, а серед показників спермограми – абсолютна кількість сперматозоїдів в еякуляті на рівні 41,3 млн та менше.

5. До сильних прогностичних факторів порушень фертильного потенціалу у чоловіків з варикоцеле слід віднести: у сироватці внутрішньої сім'яної вени активність глутатіонредуктази 32,7 мкмоль NADPH/хв×г Нб та менше, у сперматозоїдах – концентрацію малонового діальдегіду понад 181 нмоль/мг протеїну, активність індукцибельної синтази оксиду азоту понад 1,2 пмоль цитруліну/хв×мг і аргінази 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну та менше, а також загальної антиокиснювальної здатності у сім'яній рідині 1760 μM та менше.

6. Прогностичними критеріями формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле зарекомендували себе: у сироватці периферійної крові рівень IFN- γ вищий за 12,4 пг/мл, а у сім'яній рідині рівень spIL-6 понад 49,5 пг/мл.

7. У чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ст. найбільш виражені вірогідні ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки притаманні активності ензимів сперматозоїдів. Це пряма кореляція між концентрацією відновленого глутатіону і активністю аргінази – 0,96, а також активності конститутивної синтази оксиду азоту з низкою ензимів: прямі з концентрацією відновленого глутатіону, активністю аргінази та іон-транспортальної системи натрій, калієвої аденозинтрифосфатази – 0,94, а обернені такої же щільності з концентрацією малонового діальдегіду – $r = -0,94$. Серед сонологічних параметрів найсильніший позитивний кореляційний зв'язок характерний для діаметра варикозно-розширених вен лівого сім'яного канатика у стані спокою та під час проби Valsalva – 0,89 та відчутно слабший між еластограмою лівого яєчка і тривалістю венозного рефлюксу під час проби Valsalva – 0,61.

8. Особливо вагомі вірогідні ($p < 0,05$) кореляційні взаємозв'язки у хворих на варикоцеле характерні для тривалості венозного рефлюксу під час проби Valsalva щодо активності ензимів. Серед них обернені кореляції з активністю у сперматозоїдах конститутивної синтази оксиду азоту – $r = -0,96$, аргінази – $r = -0,94$,

іон-транспортувальної системи натрій, калієвої аденозинтрифосфатази та з концентрацією відновленого глутатіону – по $r=-0,95$.

9. Біохімічні показники у хворих на варикоцеле найбільш активно корелюють з абсолютною кількістю сперматозоїдів в еякуляті. Найвищі вірогідні ($p<0,05$) значення коефіцієнта кореляції зафіксовані за активністю ензимів сперматозоїдів і переважно з позитивним напрямом, а саме щодо: відновленого глутатіону – 0,87, конститутивної синтази оксиду азоту – 0,86, іон-транспортувальної системи натрій, калієвої аденозинтрифосфатази – 0,85.

10. Після варикоцелектомії зберігається ризик формування автоімунного синдрому і загрози щодо фертильного потенціалу у чоловіків, у яких після хірургічного лікування утримується гіперпродукція прозапальних цитокінів у периферійній крові $IFN-\gamma > 12,4$ пг/мл і у сім'яній плазмі – $spIFN-\gamma > 64,1$ пг/мл та $spIL-6 > 49,5$ пг/мл.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

До кожного хворого на лівобічне варикоцеле необхідний персоніфікований підхід до об'єму діагностики у вирішенні питання про хірургічну корекцію в контексті збереження фертильності.

Еластографічне дослідження яєчок більш інформативне ніж пальпація. У чоловіків репродуктивного віку з лівобічним варикоцеле II-III ст. якісна еластографія діагностує ушкодження тестикулярної тканини на ранніх етапах захворювання. Її доцільно використовувати як неінвазивний скринінговий метод комплексного ультразвукового обстеження для визначення уражень яєчок і моніторингу за ефективністю варикоцелектомії в контексті прогнозу фертильності.

Практикуючим урологам доцільно опиратися на прогностичні маркери репродуктивної здатності чоловіків з первинним лівобічним варикоцеле (діагностично-лікувальні алгоритми). Негативна динаміка показників соноеластограми, спермограми, біохімічних та імунологічних обстежень слугує

показом до лапароскопічної корекції варикоцеле, а їхня нормалізація у динаміці післяопераційного періоду свідчить про продуктивність проведеного лікування.

Хірургічне лікування варикоцеле призводить до нормалізації глутатіонової антиоксидантної системи у поєднанні з покращенням параметрів спермограми, імунної системи та ультрасонографічних показників, що є передумовою до клініко-лабораторного одужання пацієнтів та попередження розвитку тестикулярної неплідності. Хірургічне лікування варикоцеле рекомендується для попередження розвитку секреторного безпліддя.

Для прогнозування ризиків зниження фертильної функції після лапароскопічної варикоцектомії рекомендовано в динаміці оцінювати результати соноеластографії та лабораторних обстежень – параметрів спермограми, біохімічних та імунологічних показників з акцентом на критичні патогенетичні маркери порушення фертильності у чоловіків з варикоцеле.

З метою встановлення провідних патогенетичних ланок порушень репродуктивної здатності у хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. необхідно поглиблювати знання щодо кореляційних взаємозв'язків параметрів спермограми, гемодинаміки у судинах сім'яного канатика і яєчка, а також, про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO, іон-транспортувальної та імунної систем на локальному і системному рівнях.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бережная, Нінель. "Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез." *Київ: Наукова думка* (2013): 574. Друк.
2. Воробець, Дмитро. "Активність іон–транспортувальних систем лімфоцитів периферичної крові у чоловіків з еректильною дисфункцією та можливість корекції." *Експерим. та клін. фізіол. і біохім* 1 (2011): 36. Друк.
3. Воробець, Дмитро. *Патогенетичні механізми розвитку сексуальної дисфункції у чоловіків та можливості її комплексної корекції*. Дис. Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького, 2011. Київ: ДУ «Інститут Урології. Друк.
4. Гаврилюк, Анна, et al. "Антиспермальні антитіла у чоловіків з непліддям різного генезу." *Урологія* 18.3 (2014): 17-25. Друк.
5. Гаврилюк, Анна, et al. "Вплив варикоцеле на чоловічу репродуктивну функцію." *Медичні аспекти здоров'я чоловіка* 10.4 (2013): 35-42. Друк.
6. Гаврилюк, Анна, et al. "Вплив хірургічного лікування на показники місцевого та системного імунітету у хворих на варикоцеле." *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія* 3.1 (2014): 107-10. Друк.
7. Гаврилюк, Анна, et al. "Крипторхізм та варикоцеле: ще один погляд на причини старту аутоагресії." *Хірургія дитячого віку* 3 (2017): 75-83. Друк.
8. Гаврилюк, Анна, et al. "Профіль популяцій та субпопуляцій т-лімфоцитів периферичної крові чоловіків із порушеннями репродуктивної функції." *Імунологія та алергологія: наука і практика* 1 (2014): 14-26. Друк.
9. Гаврилюк, Анна, et al. "Стан імунної системи у хворих на варикоцеле в динаміці лікування." *Імунологія та алергологія. Наука і практика* 2 (2014): 21-7. Друк.
10. Гаврилюк, Анна. "Цитокінова регуляція чоловічої плідної функції." *Медицинские аспекты здоровья мужчины* 7.1 (2013): 28-38. Друк.
11. Гаврилюк, Анна. *Механізми формування імунозалежного непліддя в осіб чоловічої статі з органоспецифічними та системними аутоімунними хворобами*. Дис. Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького, 2017. Київ: Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка. Друк.

12. Жадан, Вікторія. "Вивчення функціонального стану глутатіонозалежних ферментів еритроцитів у хворих на ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії." *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція* 3 (2012): 36-41. Друк.
13. Жуков, Олег, et al. "Ультразвуковая соноэластография мошонки в диагностике фертильности мужчины." *Андрология и генитальная хирургия* 15.2 (2014): 58-62. Друк.
14. Кашуро, Вадим, et al. "Состояние системы глутатиона в тканях печени крыс при острых отравлениях циклофосфаном." *Токсикологический вестник* 4 (2003): 25-30.
15. Костерин, Сергей. Транспорт кальция в гладких мышцах. *Наукова думка*, 1990. 216. Друк.
16. Кочешкова, Наталія, et al. "Вплив детергентів на ферментативну активність та ультраструктуру сперматозоїдів." *Експерим. та клін. фізіол. і біохім* 37.2 (2007): 24–9. Друк.
17. Мавров, Геннадій, et al. "Состояние гликокаликса мембран лимфоцитов больных хламидиозом." *Дерматологія та венерологія* 3 (2012): 39-45. Друк.
18. Мирончик, Володимир. "Способ определения гидроперекисей липидов в биологических тканях." Авторское свидетельство СССР 1084681А (1984).
19. Моин, В. "Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах." *Лаб. Дело* 12.724-727 (1986): 10. Друк.
20. Наконечний, Йосиф. *Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле: інформаційний лист*. Київ: Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 3 з проблеми «Урологія» 118 (2019): 5. Друк.
21. Наконечний, Йосиф, Дмитро Воробець та Андрій Наконечний. *Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле: інформаційний лист*. Київ: Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 2 з проблеми «Урологія» (117) 2019: 5. Друк.

22. Наконечний Йосиф та Воробець Дмитро. "Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя при первинному лівобічному варикоцеле." *Здоров'я чоловіка*. 64.1 (2018): 121-6. Друк.
23. Наконечний Йосиф, Мирон Габріель та Дмитро Воробець. "Еластографія органів калитки при первинному варикоцеле." *Експерим. та клін. фізіол. і біохім* 1.2 (2017): 167-74. Друк.
24. Наконечний Йосиф. "Кореляційні зв'язки активності ензимів про-/антиоксидантної системи сперматозоїдів щодо соноеластографічних параметрів у пацієнтів з клінічним лівобічним варикоцеле." *Експерим. та клін. фізіол. і біохім* 1.1 (2019): 60-4. Друк.
25. Наконечний, Йосиф, Дмитро Воробець. Діагностичне значення еластографії яєчок при первинному варикоцеле. Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення, Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24-25 трав. Харків, 2018. Друк.
26. Наконечний, Йосиф, Дмитро Воробець. *Можливості соноеластографії яєчка при варикоцеле*. Урологія, андрологія, нефрологія, Матеріали ювілейної конференції, Харків, 5-6 жов. Харків, 2017. Друк.
27. Наконечний, Йосиф. "Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків з лівобічним варикоцеле." *Acta medica Leopoliensia* 25.1 (2019): 39-48. Друк.
28. Наконечний, Йосиф. *Асоціативні взаємозв'язки цитокінів, популяцій лімфоцитів та субпопуляцій Т-лімфоцитів у чоловіків з лівобічним варикоцеле щодо параметрів соноеластограми органів калитки*, Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення, матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 30-31 травня. Харків, 2019. Друк.
29. Наконечний, Йосиф. *Кореляційні зв'язки між імунологічними та біохімічними показниками у хворих на лівобічне варикоцеле*, Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку, збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції, Київ, 18-19 жовтня. Київ, 2019. Друк.

30. Наконечный, Иосиф, et al. "Иммунопатогенетические прогностические факторы фертильного потенциала у мужчин с левосторонним варикоцеле." *Новости хирургии* 27.6 (2019): 662-73. Друк.
31. Новиков, Александр, et al. "Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита." *Научно-практическая ревматология* 2 (2010): 71-82. Друк.
32. Онуфрович, Олена, et al. "Активність глутатіонзалежних ензимів сперматозоїдів за умов патоспермії." *Медицина та клінічна хімія* 18.4 (2016): 5-10. Друк.
33. Онуфрович, Олена, et al. *Функціонування глутатіонової антиоксидантної системи сперматозоїдів за умов патоспермії. IV Всеукраїнська наукова конференція студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю, Харків, 16 трав. Харків, 2017. Друк.*
34. Пачкунова, Марина. "Иммунологический профиль больных ревматоидным артритом." *Фундаментальные исследования* 1 (2011): 1-9. Друк.
35. Поворознюк, М. В. "Поширеність та основні причини безпліддя у чоловіків." *Медицинские аспекты здоровья мужчины* 3 (2012): 62-73. Друк.
36. Раваева, Марина., and Елена Чуян. "Изменение активности системы синтеза оксида азота под действием низкоинтенсивного миллиметрового излучения." *Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия: Биология, химия* 24.4 (2011): 201-10. Друк.
37. Темирбулатов, Руслан, et al. "Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение." *Лаб. дело* 4 (1981): 209-11. Друк.
38. Фафула, Роман, et al. "Інтенсивність процесів ліпопероксидації у сперматозоїдах чоловіків із порушенням фертильності." *Вісник проблем біології і медицини* 135.1 (2017): 199-204. Друк.
39. Фафула, Роман. *Йон-транспортувальні та вільнорадикальні процеси в сперматозоїдах інфертильних чоловіків із різними формами патоспермії. Дис.* Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького, 2019. Чернівці: Чернів. нац. ун-т ім. Юрія Федьковича. Друк.

40. Флетчер, Роберт, Сюзанна Флетчер, and Едвард Вагнер. *"Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины."* Москва, 1998. 347. Друк.
41. Чоп'як, Валентина, et al. "Спосіб прогнозування формування імунно-залежного непліддя у хворих після варикоцелектомії." Патент 102086 Україна № у 2015 04540. 12 жовтня 2015. Бюл. № 19. Друк.
42. Abbas, Abul, Andrew Lichtman, and Shiv Pillai. *Basic Immunology E-Book: Functions and Disorders of the Immune System*. Elsevier Health Sciences, 2015. Print.
43. Abbasi, Mehdi, et al. "Effect of aminoguanidine in sperm DNA fragmentation in varicocelized rats: role of nitric oxide." *Reproductive sciences* 18.6 (2011): 545-50. Print.
44. Abdelbaki, Shabieb, et al. "The impact of coexisting sperm DNA fragmentation and seminal oxidative stress on the outcome of varicocelectomy in infertile patients: A prospective controlled study." *Arab journal of urology* 15.2 (2017): 131-9. Print.
45. Abd-Elmoaty, Mohamed Ahmed, et al. "Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele." *Fertility and sterility* 94.4 (2010): 1531-4. Print.
46. Abu Elheija, Mahmoud, et al. "Distinct expression of interleukin-1 α , interleukin-1 β , and interleukin-1 receptor antagonist in testicular tissues and cells from human biopsies with normal and abnormal histology." *Journal of Interferon & Cytokine Research* 31.4 (2011): 401-8. Print.
47. Acar, Hasan, et al. "Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms in Turkish patients with varicocele." *Andrologia* 44.1 (2012): 34-7. Print.
48. Afzali, Behdad, et al. "The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease." *Clinical & Experimental Immunology* 148.1 (2007): 32-46. Print.
49. Agarwal, Ashok, Alaa Hamada, and Sandro Esteves. "Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1." *Nature Reviews Urology* 9.12 (2012): 678.
50. Agarwal, Ashok, et al. "Effect of oxidative stress on male reproduction." *The world journal of men's health* 32.1 (2014): 1-17. Print.

51. Agarwal, Ashok, et al. "Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility." *Urology* 73.3 (2009): 461-9. Print.
52. Agarwal, Ashok, Sushil Prabakaran, and Shyam Allamaneni. "Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis." *Reproductive BioMedicine Online* 12.5 (2006): 630-3. Print.
53. Aitken, John, and Shaun Roman. "Antioxidant systems and oxidative stress in the testes." *Oxidative medicine and cellular longevity* 1.1 (2008): 15-24. Print.
54. Aitken, John. "Free radicals, lipid peroxidation and sperm function." *Reproduction, Fertility and Development* 7.4 (1995): 659-68. Print.
55. Al-Adl, Ahmed, et al. "The influence of antisperm antibodies, intratesticular haemodynamics and the surgical approach to varicocelelectomy on seminal variables." *Arab journal of urology* 12.4 (2014): 309-17. Print.
56. Al-Daghistani, Hala, et al. "Evaluation of serum testosterone, progesterone, seminal antisperm antibody, and fructose levels among Jordanian males with a history of infertility." *Biochemistry research international* 90 (2010): 8. Print.
57. Allam, Jean-Pierre, et al. "High percentage of apoptotic spermatozoa in ejaculates from men with chronic genital tract inflammation." *Andrologia* 40.5 (2008): 329-34. Print.
58. Allam, Jean-Pierre, et al. "Mast cells in the seminal plasma of infertile men as detected by flow cytometry." *Andrologia* 41.1 (2009): 1-6. Print.
59. Allamaneni, Shyam, et al. "Increased seminal reactive oxygen species levels in patients with varicoceles correlate with varicocele grade but not with testis size." *Fertility and sterility* 82.6 (2004): 1684-6. Print.
60. Altintas, Ramazan, et al. "The effect of varicocoelectomy on the relationship of oxidative stress in peripheral and internal spermatic vein with semen parameters." *Andrology* 4.3 (2016): 442-6. Print.
61. Amaral, Alexandra, et al. "The combined human sperm proteome: cellular pathways and implications for basic and clinical science." *Human reproduction update* 20.1 (2013): 40-62. Print.

62. Anderson, Mary. "Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples." *Methods in enzymology* 113 (1985): 548-55. Print.
63. Anderson, Richard and Richard Sharpe. "Regulation of inhibin production in the human male and its clinical applications." *International journal of andrology* 23.3 (2000): 136-44. Print.
64. Arslan, Halil, Emin Sakarya, and Kemal Atilla. "Clinical value of power Doppler sonography in the diagnosis of varicocele." *Journal of Clinical Ultrasound* 26.4 (1998): 229. Print.
65. Atilla, Kemal, et al. "Undescended testes in adults: clinical significance of resistive index values of the testicular artery measured by Doppler ultrasound as a predictor of testicular histology." *The Journal of urology* 158.3 (1997): 841-3. Print.
66. Aydos, Kaan, et al. "Use of color Doppler sonography in the evaluation of varicoceles." *European urology* 24 (1993): 221-5. Print.
67. Azadi, Leila, et al. "Zaditen (Ketotifen), as mast cell blocker, improves sperm quality, chromatin integrity and pregnancy rate after varicocelectomy." *International journal of andrology* 34.5pt1 (2011): 446-52. Print.
68. Azenabor, Alfred, Ayodele Oloruntoba Ekun, and Oluyemi Akinloye. "Impact of inflammation on male reproductive tract." *Journal of reproduction & infertility* 16.3 (2015): 123. Print.
69. Baazeem, Abdulaziz, et al. "Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair." *European urology* 60.4 (2011): 796-808. Print.
70. Balci, Ali, et al. "Long-term effect of varicocele repair on intratesticular arterial resistance index." *Journal of Clinical Ultrasound* 36.3 (2008): 148-52. Print.
71. Baldwin, Albert S. "Series introduction: the transcription factor NF- κ B and human disease." *The Journal of clinical investigation* 107.1 (2001): 3-6. Print.
72. Behrens, Frank, et al. "Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 66.9 (2007): 1151-6. Print.

73. Benedetti, Serena, et al. "Differences in blood and semen oxidative status in fertile and infertile men, and their relationship with sperm quality." *Reproductive biomedicine online* 25.3 (2012): 300-6. Print.
74. Bhushan, Sudhanshu, et al. "Testicular innate immune defense against bacteria." *Molecular and cellular endocrinology* 306.1-2 (2009): 37-44. Print.
75. Biagiotti, Giulio, et al. "Spermatogenesis and spectral echo-colour Doppler traces from the main testicular artery." *BJU international* 90.9 (2002): 903-8. Print.
76. Blumer, Camile Garcia, et al. "Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress." *BJU international* 109.2 (2012): 259-65. Print.
77. Bonyadi, Mohammad Reza, Sayyed Kazem Madaen, and Maryam Saghafi. "Effects of varicoelectomy on anti-sperm antibody in patients with varicocele." *Journal of reproduction & infertility* 14.2 (2013): 73. Print.
78. Bozhedomov, Vladimir, et al. "Male fertility and varicocoele: role of immune factors." *Andrology* 2.1 (2014): 51-8. Print.
79. Bozhedomov, Vladimir, et al. "The role of the antisperm antibodies in male infertility assessment after microsurgical varicoelectomy." *Andrology* 2.6 (2014): 847-55. Print.
80. Budzińska, Marta, et al. "Związek wybranych markerów apoptozy plemników oraz parametrów stresu oksydacyjnego z jakością nasienia u mężczyzn narażonych na czynnik temperaturowy jąder" *Advances in Andrology Online* 5.2 (2018): 7-8. Print.
81. Camejo, Maria, Segnini Andre, and Proverbio Flugnetio. "Interleukin-6 (IL-6) in seminal plasma of infertile men, and lipid peroxidation of their sperm." *Archives of andrology* 47.2 (2001): 97-101. Print.
82. Camoglio, Francesco Saverio, et al. "The role of sonoelastography in the evaluation of testes with varicocele." *Urology* 100 (2017): 203-6. Print.
83. Centers for Disease Control and Prevention. "American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology.(2013). 2011 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report." US Department of Health and Human Services (Atlanta, GA) (2013): 24. Print.
84. Chen, Chi-Huang, et al. "Apoptosis and kinematics of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele." *Journal of andrology* 25.3 (2004): 348-53. Print.

85. Chen, Shiou-Sheng, et al. "Polymorphisms of glutathione S-transferase M1 and male infertility in Taiwanese patients with varicocele." *Human Reproduction* 17.3 (2002): 718-25. Print.
86. Cheng, Yan, and Dolores Mruk. "The blood-testis barrier and its implications for male contraception." *Pharmacological reviews* 64.1 (2012): 16-64. Print.
87. Chiba, Koji, and Masato Fujisawa. "Clinical outcomes of varicocele repair in infertile men: a review." *The world journal of men's health* 34.2 (2016): 101-9. Print.
88. Chiou, Rei, et al. "Color Doppler ultrasound criteria to diagnose varicoceles: correlation of a new scoring system with physical examination." *Urology* 50.6 (1997): 953-6. Print.
89. Cho, Chak-Lam, Sandro Esteves, and Ashok Agarwal. "Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation." *Asian Journal of Andrology* 18.2 (2016): 186. Print.
90. Cocuzza, Marcello, et al. "Grade 3 varicocele in fertile men: a different entity." *The Journal of urology* 187.4 (2012): 1363-8. Print.
91. Damsgaard, Jakob, et al. "Varicocele is associated with impaired semen quality and reproductive hormone levels: a study of 7035 healthy young men from six European countries." *European urology* 70.6 (2016): 1019-29. Print.
92. Dandekar, Sucheta, et al. "Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in male infertility." *Journal of postgraduate medicine* 48.3 (2002): 186. Print.
93. Dede, Onur, et al. "Elastography to assess the effect of varicoceles on testes: a prospective controlled study." *Andrologia* 48.3 (2016): 257-61. Print.
94. Dieamant, Felipe, et al. "Semen parameters in men with varicocele: DNA fragmentation, chromatin packaging, mitochondrial membrane potential, and apoptosis." *JBRA assisted reproduction* 21.4 (2017): 295. Print.
95. Dimitrov, Dimitar, et al. "A quantitative objective method for the evaluation of anti-sperm cell-mediated immunity in humans." *Journal of immunological methods* 154.2 (1992): 147-53. Print.
96. Dohle, Gert, et al. "EAU guidelines on male infertility." *European urology* 48.5 (2005): 703-11. Print.

97. Donat, H., et al. "Identification and characterisation of immune cells in the ejaculate of infertile and fertile men." *Zentralblatt fur Gynakologie* 124.8-9 (2002): 423-428. Print.
98. Duan, Ying, et al. "Immunodeviation towards a Th17 immune response associated with testicular damage in azoospermic men." *International journal of andrology* 34.6pt2 (2011): 536-45. Print.
99. Duarte, Joana, et al. "Modulation of IL-17 and Foxp3 expression in the prevention of autoimmune arthritis in mice." *PloS one* 5.5 (2010): 10558. Print.
100. Dubin, Lawrence, and Richard Amelar. "Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele." *Fertility and sterility* 21.8 (1970): 606-9. Print.
101. Eggert-Kruse, Waltraud, et al. "Role for tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 1-beta (IL-1 β) determination in seminal plasma during infertility investigation." *Fertility and sterility* 87.4 (2007): 810-23. Print.
102. Eisenberg, Michael, and Larry Lipshultz. "Varicocele-induced infertility: newer insights into its pathophysiology." *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India* 27.1 (2011): 58. Print.
103. Esfahani, Mohammad Hossein Nasr, and Marziyeh Tavalaei. "Origin and role of DNA damage in varicocele." *International journal of fertility & sterility* 6.3 (2012): 141.
104. Eskew, Andrew, et al. "Ultrasonographic diagnosis of varicoceles." *Fertility and sterility* 60.4 (1993): 693-7. Print.
105. Eskiocak, S., et al. "Effect of psychological stress on the L-arginine-nitric oxide pathway and semen quality." *Brazilian journal of medical and biological research* 39.5 (2006): 581-8. Print.
106. Esteves, Sandro, et al. "Critical appraisal of World Health Organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men." *Urology* 79.1 (2012): 16-22. Print.
107. Esteves, Sandro, et al. "Diagnostic accuracy of sperm DNA degradation index (DDSi) as a potential noninvasive biomarker to identify men with varicocele-

- associated infertility." *International urology and nephrology* 47.9 (2015): 1471-7. Print.
108. Esteves, Sandro, et al. "Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis." *Asian journal of andrology* 18.2 (2016): 246-53. Print.
 109. Esteves, Sandro, Matheus Roque, and Ashok Agarwal. "Outcome of assisted reproductive technology in men with treated and untreated varicocele: systematic review and meta-analysis." *Asian journal of andrology* 18.2 (2016): 254-8. Print.
 110. Fafula, Roman, et al. "Alterations in arginase-No-synthase system of spermatozoa in human subjects with different fertility potential." *Journal of Medical Biochemistry* 37.2 (2018): 1-7. Print.
 111. Fafula, Roman, et al. "Effect of hydrogen peroxide on Na⁺,K⁺-ATPase activity in spermatozoa of infertile men." *Regulatory Mechanisms in Biosystems* 2.8 (2017): 521-6. Print.
 112. Fafula, Roman, et al. "Glutathione content in sperm cells of infertile men." *Regulatory Mechanisms in Biosystems* 2.8 (2017): 157-61. Print.
 113. Fafula, Roman, et al. "Kinetic properties of Na⁺,K⁺-ATPase of spermatozoa from fertile and infertile men under effect of calix[4]arene C-107." *The Ukrainian Biochemical Journal* 91.3 (2019):56-64. Print.
 114. Fafula, Roman, et al. "Prooxidant/antioxidant balance in sperm cells of infertile men." *Світ медицини та біології* 66.4 (2018): 120-4. Print.
 115. Falgarone, Géraldine, Olivier Jaen, and Marie-Christophe Boissier. "Role for innate immunity in rheumatoid arthritis." *Joint Bone Spine* 72.1 (2005): 17-25. Print.
 116. Fatima, Parveen, et al. "Relationship of blood and semen lead level with semen parameter." *Mymensingh medical journal: MMJ* 19.3 (2010): 405-14. Print.
 117. Fiszler, Dorota, et al. "Identification of IL-18RAP mRNA truncated splice variants in human testis and the other human tissues." *Cytokine* 39.3 (2007): 178-83. Print.
 118. Fraczek, Monika, and Maciej Kurpysz. "Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders." *Journal of reproductive immunology* 108 (2015): 98-104. Print.

119. Fraczek, Monika, Anna Czernikiewicz, and Maciej Kurpisz. "Cytokines and oxidative stress in the germ line." *Studies on Men's health and fertility*. Humana press, 2012. 179-205. Print.
120. Fraczek, Monika, et al. "Hyperthermia and sperm quality—a risk factor for male infertility or contraceptive target." *Advances in Andrology Online* 5.2 (2018): 48-61. Print.
121. Fraczek, Monika, et al. "Participation of genital heat stress in the ethiology of sperm parameter disorders." *21. Dzień Andrologiczny – Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – Łódź 24-27.10.2019*. Print.
122. Fraczek, Monika, et al. "The effect of bacteriospermia and leukocytospermia on conventional and nonconventional semen parameters in healthy young normozoospermic males." *Journal of reproductive immunology* 118 (2016): 18-27. Print.
123. Friebe, Katharina, et al. "Levels of interleukin-6 and interleukin-8 in seminal fluid of men attending an andrological clinic." *Andrologia* 35.2 (2003): 126-9. Print.
124. Golab, Jacob, et al. *Immunologia (nowe wydanie)*. Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN. 2017: 497. Print.
125. Gonda Jr, Roger, et al. "Diagnosis of subclinical varicocele in infertility." *American journal of roentgenology* 148.1 (1987): 71-5. Print.
126. Goren, Mehmet Resit, et al. "Can we predict the outcome of varicocelectomy based on the duration of venous reflux?" *Urology* 88 (2016): 81-6. Print.
127. Grégoire, Claude, et al. "The trafficking of natural killer cells." *Immunological reviews* 220.1 (2007): 169-82. Print.
128. Griffith, Owen W. "Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine." *Analytical biochemistry* 106.1 (1980): 207-12. Print.
129. Guo, Sheng-jie, Zhi-jian Sun, and Wei Li. "New insights about the early diagnosis of fertility impairment in varicoceles: the DNA repair gene example." *Medical hypotheses* 78.4 (2012): 536-8. Print.

130. Hamada, Alaa, Sandro Esteves, and Ashok Agarwal. "Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2." *Nature Reviews Urology* 10.1 (2013): 26. Print.
131. Havrylyuk, Anna, et al. "Cytokines in the blood and semen of infertile patients." *Central-European journal of immunology* 40.3 (2015): 337. Print.
132. Havrylyuk, Anna, et al. Evaluation of local and systemic immunity in patients with varicocele at stages of surgical treatment. *Standardy Medycyny – Problemy Chirurgii Dzieci* 4.1 (2014): 56. Print.
133. Hoekstra, Todd, and Michael A. Witt. "The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow." *The Journal of urology* 153.1 (1995): 82-4. Print.
134. Hoskins, Peter R. "Principles of ultrasound elastography." *Ultrasound* 20.1 (2012): 8-15. Print.
135. Hurtado de Catalfo, Graciela E., et al. "Oxidative stress biomarkers and hormonal profile in human patients undergoing varicocelectomy." *International journal of andrology* 30.6 (2007): 519-30. Print.
136. Iefremova, Ulyana, et al. *Lipid peroxidation in ejaculated spermatozoa of infertile men with different forms of patospermia*, XVI International Congress of Medical Sciences, Abstract Book, Sofia, 11-14 May. Sofia, 2017. Print.
137. Iefremova, Ulyana, et al. Pro-oxidant/antioxidant system in spermatozoa of infertile men. XVII International Congress of Medical Sciences: Abstract Book, Sofia, Bulgaria, 10-13 May. Sofia, 2018. Print.
138. Iosa, Giovanni, and Davide Lazzarini. "Hemodynamic classification of varicoceles in men: our experience." *Journal of ultrasound* 16.2 (2013): 57-63. Print.
139. Ishikawa, Tomomoto, et al. "Increased testicular 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients with varicocele." *BJU international* 100.4 (2007): 863-6. Print.
140. Jacobo, Patricia, et al. "CD4+ and CD8+ T cells producing Th1 and Th17 cytokines are involved in the pathogenesis of autoimmune orchitis." *Reproduction* 141.2 (2011): 249. Print.

141. Jacobo, Patricia, et al. "Differential changes in CD4+ and CD8+ effector and regulatory T lymphocyte subsets in the testis of rats undergoing autoimmune orchitis." *Journal of reproductive immunology* 81.1 (2009): 44-54. Print.
142. Jacobo, Patricia, et al. "Testicular autoimmunity." *Autoimmunity reviews* 10.4 (2011): 201-4. Print.
143. Jarazo, Dietrich, et al. "Up regulation of nitric oxide synthase–nitric oxide system in the testis of rats undergoing autoimmune orchitis." *Immunobiology* 217.8 (2012): 778-87. Print.
144. Jiang, Wei, et al. "Copy number variation leads to considerable diversity for B but not A haplotypes of the human KIR genes encoding NK cell receptors." *Genome research* 22.10 (2012): 1845-54. Print.
145. Jiwakanon, J., et al. "Cytokine expression in the gilt oviduct: effects of seminal plasma, spermatozoa and extender after insemination." *Animal reproduction science* 119.3-4 (2010): 244-57. Print.
146. Kamieniczna, Marzena, et al. "Analysis of selected parameters of oxidative stress and sperm apoptosis in semen of men exposed to both external or internal genital heat stress." *Andrology Suppl.* 6 (2018): 100-1. Print.
147. Kamieniczna, Marzena, et al. "Antisperm antibodies are not frequently induced in semen of men with testicular hyperthermia." *Journal of Reproductive Immunology* 128 (2018): 64. Print.
148. Kamieniczna, Marzena, et al. "Przeciwciała przeciwplemnikowe a hipertermia jąder" *Advances in Andrology Online* 5.2 (2018): 12. Print.
149. Kand'ár, Roman, and Nicola Hájková. "Assay of total glutathione and glutathione disulphide in seminal plasma of male partners of couples presenting for a fertility evaluation." *Andrologia* 46.10 (2014): 1079-88. Print.
150. Keyhan, Hossein, et al. "Comparison of before and after varicocelectomy levels of nitric oxide in seminal fluid of infertile men." *Nephro-urology monthly* 4.4 (2012): 629. Print.

151. Kim, Kyu Hyun, et al. "Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials." *Korean journal of urology* 54.10 (2013): 703-9. Print.
152. Kim, Suel-Kee, et al. "Involvement of the Fas–Fas ligand system and active caspase-3 in abnormal apoptosis in human testes with maturation arrest and Sertoli cell–only syndrome." *Fertility and sterility* 87.3 (2007): 547-53. Print.
153. Kim, Yoo Seok, et al. "Efficacy of scrotal Doppler ultrasonography with the Valsalva maneuver, standing position, and resting-Valsalva ratio for varicocele diagnosis." *Korean journal of urology* 56.2 (2015): 144-9. Print.
154. Kip, Sertac N., and Emanuel E. Strehler. "Rapid downregulation of NCX and PMCA in hippocampal neurons following H₂O₂ oxidative stress." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1099 (2007). Print.
155. Kiziler, Ali Riza, et al. "Comparison of before and after varicocelectomy levels of trace elements, nitric oxide, asymmetric dimethylarginine and malondialdehyde in the seminal plasma and peripheral and spermatic veins." *Biological trace element research* 167.2 (2015): 172-8. Print.
156. Kocakoc, Ercan, et al. "Incidence and importance of reflux in testicular veins of healthy men evaluated with color duplex sonography." *Journal of clinical ultrasound* 30.5 (2002): 282-7. Print.
157. Kohn, Taylor, Jaden Kohn, and Alexander Pastuszak. "Varicocelectomy before assisted reproductive technology: are outcomes improved?" *Fertility and sterility* 108.3 (2017): 385-91. Print.
158. Komsky, Alisa, et al. "Presence of IL-18 in testicular tissue of fertile and infertile men." *Andrologia* 44.1 (2012): 1-8. Print.
159. Kosmaczewska, Agata, et al. "Rola subpopulacji limfocytów pomocniczych Th1, Th17 i Treg w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów z uwzględnieniem przeciwzapalnego działania cytokin Th1." *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* 65 (2011): 397-403. Print.
160. Koumantakis, E., et al. "Increased levels of interleukin-8 in human seminal plasma." *Andrologia* 30.6 (1998): 339-43. Print.

161. Krause, Walter, and Rajesh Naz. *Immune infertility*. Springer, 2014. 97-109. Print.
162. Kroese, Anja CJ, et al. "Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10 (2012). Print.
163. Küçükdurmaz, Faruk, et al. "Evaluation of the diagnostic efficacy of strain elastography in infertile population with normal and abnormal semen parameters." *Turkish journal of urology* 43.3 (2017): 261. Print.
164. Kullisaar, Tiiu, et al. "Increased levels of hydrogen peroxide and nitric oxide in male partners of infertile couples." *Andrology* 1.6 (2013): 850-8. Print.
165. Kurpisz, Maciej, Marzena Kamieniczna, and Karolina Nowicka-Bauer. "Immune chemistry of ASA." *Immune Infertility*. Springer, Cham, 2017. 109-23. Print.
166. Kusnierczyk, Piotr Kusnierczyk. "Killer cell immunoglobulin-like receptor gene associations with autoimmune and allergic diseases, recurrent spontaneous abortion, and neoplasms." *Frontiers in immunology* 4 (2013): 8. Print.
167. Lampiao, Fanuel, and Stefan S. du Plessis. "TNF- α and IL-6 affect human sperm function by elevating nitric oxide production." *Reproductive biomedicine online* 17.5 (2008): 628-31. Print.
168. Lazaros, Leandros, et al. "Association of TNF α , TNFR1, and TNFR2 polymorphisms with sperm concentration and motility." *Journal of andrology* 33.1 (2012): 74-80. Print.
169. Lee, Anthony, and Malcolm East. "What the structure of a calcium pump tells us about its mechanism." *Biochemical Journal* 356.3 (2001): 665-83. Print.
170. Lee, Jane-Dar, et al. "Dysregulated apoptosis through the intrinsic pathway in the internal spermatic vein of patients with varicocele." *Journal of the Formosan Medical Association* 108.8 (2009): 612-8. Print.
171. Lee, Jason, et al. "Varicoceles: the diagnostic dilemma." *Journal of andrology* 29.2 (2008): 143-6. Print.
172. Lee, Nikki, and Yan Cheng. "Nitric oxide and cyclic nucleotides: their roles in junction dynamics and spermatogenesis." *Oxidative medicine and cellular longevity* 1.1 (2008): 25-32. Print.

173. Li, Min, et al. "The value of sonoelastography scores and the strain ratio in differential diagnosis of azoospermia." *The Journal of urology* 188.5 (2012): 1861-6. Print.
174. Libman, Jamie, et al. "Beneficial effect of microsurgical varicocelelectomy is superior for men with bilateral versus unilateral repair." *The Journal of urology* 176.6 (2006): 2602-5. Print.
175. Licona-Limon, P., and G. Soldevila. "The role of TGF- β superfamily during T cell development: new insights." *Immunology letters* 109.1 (2007): 1-12. Print.
176. Lindsay, Tammy J., and Kirsten R. Vitrikas. "Evaluation and treatment of infertility." *Am Fam Physician* 91.5 (2015): 308-14. Print.
177. Ling, Eduard, George Shubinsky, and Joseph Press. "Increased proportion of CD3+ CD4- CD8- double-negative T cells in peripheral blood of children with Behcet's disease." *Autoimmunity reviews* 6.4 (2007): 237-40. Print.
178. Lorenc, Tomasz, et al. "The value of ultrasonography in the diagnosis of varicocele." *Journal of ultrasonography* 16.67 (2016): 359. Print.
179. Lustig, L., and K. S. Tung. "Orchitis and male infertility. The autoimmune diseases." (2006): 841-7. Print.
180. Lydyard, Peter, Alex Whelan, and Michael Fanger. *"Immunologia: Krótkie wykłady."* Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa (2006): 362. Print.
181. Mahendra, Ankit, Ramnath Misra, and Amita Aggarwal. "Th1 and Th17 predominance in the enthesitis-related arthritis form of juvenile idiopathic arthritis." *The Journal of rheumatology* 36.8 (2009): 1730-6. Print.
182. Majzoub, Ahmad, et al. "Oxidation-reduction potential and sperm DNA fragmentation, and their associations with sperm morphological anomalies amongst fertile and infertile men." *Arab journal of urology* 16.1 (2018): 87-95. Print.
183. Majzoub, Ahmad, et al. "Specialized sperm function tests in varicocele and the future of andrology laboratory." *Asian journal of andrology* 18.2 (2016): 205. Print.
184. Marconi, Marcelo, and Wolfgang Weidner. *"Site and risk factors of antisperm antibodies production in the male population."* Immune Infertility. Springer, Cham, 2017. 133-47. Print.

185. Martínez, Pedro, Fulgencio Proverbio, and María Camejo. "Sperm lipid peroxidation and pro-inflammatory cytokines." *Asian journal of andrology* 9.1 (2007): 102-7. Print.
186. Marx, Nikolaus, et al. "PPAR α activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes." *Circulation* 103.2 (2001): 213-19. Print.
187. Marzec-Wróblewska, Urszula, et al. "Zinc and iron concentration and SOD activity in human semen and seminal plasma." *Biological trace element research* 143.1 (2011): 167-77. Print.
188. Matalliotakis, Ioannis, et al. "Increased IL-18 levels in seminal plasma of infertile men with genital tract infections." *American journal of reproductive immunology* 55.6 (2006): 428-33. Print.
189. Meskalo, Olga, et al. *Na,K-ATPase activity in sperm cells of infertile men*, XVI International Congress of Medical Sciences, Abstract Book, Sofia, 11-14 May. Sofia, 2017. Print.
190. Micheli, Lucia, et al. "Evaluation of enzymatic and non-enzymatic antioxidants in seminal plasma of men with genitourinary infections, varicocele and idiopathic infertility." *Andrology* 4.3 (2016): 456-64. Print.
191. Mirilas, Petros, et al. "Effect of testis nondescent or orchidopexy on antisperm antibodies and testis histology in rats." *Fertility and sterility* 94.4 (2010): 1504-9. Print.
192. Mitropoulos, Dionisios, et al. "Nitric oxide synthase and xanthine oxidase activities in the spermatic vein of patients with varicocele: a potential role for nitric oxide and peroxynitrite in sperm dysfunction." *The Journal of urology* 156.6 (1996): 1952-8. Print.
193. Miura, Hiroto, et al. "Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca²⁺-activated K⁺ channels." *Circulation* 103.15 (2001): 1992-8. Print.
194. Miyaoka, Ricardo, and Sandro Esteves. "A critical appraisal on the role of varicocele in male infertility." *Advances in urology* 2012 (2012): 121-30. Print.

195. Mohamed, Essam-Elden, Mahwer Gawish, and Aly Mohamed. "Semen parameters and pregnancy rates after microsurgical varicocelectomy in primary versus secondary infertile men." *Human Fertility* 20.4 (2017): 293-6. Print.
196. Moldenhauer, Lachlan M., et al. "GM-CSF is an essential regulator of T cell activation competence in uterine dendritic cells during early pregnancy in mice." *The Journal of Immunology* 185.11 (2010): 7085-96. Print.
197. Moretti, Elena, et al. "Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele." *Fertility and sterility* 102.2 (2014): 354-60. Print.
198. Mostafa, Taymour, et al. "Seminal BAX and BCL2 gene and protein expressions in infertile men with varicocele." *Urology* 84.3 (2014): 590-5. Print.
199. Mostafa, Taymour, et al. "Seminal plasma reactive oxygen species–antioxidants relationship with varicocele grade." *Andrologia* 44.1 (2012): 66-9. Print.
200. Mostafa, Taymour, et al. "Seminal reactive oxygen species-antioxidant relationship in fertile males with and without varicocele." *Andrologia* 41.2 (2009): 125-9. Print.
201. Mostafa, Taymour, et al. "Varicocelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele." *International Journal of Andrology* 24.5 (2001): 261-5. Print.
202. Motrich, Rubén Darío, et al. "Reduced semen quality in chronic prostatitis patients that have cellular autoimmune response to prostate antigens." *Human reproduction* 20.9 (2005): 2567-72. Print.
203. Muller, Florian L., et al. "Trends in oxidative aging theories." *Free Radical Biology and Medicine* 43.4 (2007): 477-503. Print.
204. Nakamura, Tadashi, et al. "CD8+ T lymphocytes infiltrate predominantly in the inflammatory foci of MPO-ANCA-positive thoracic hypertrophic pachymeningitis in a patient with HLA-A24." *Modern rheumatology* 17.1 (2007): 75-80. Print.
205. Nakonechnyi, Yosyf and Dmytro Vorobets. *Prognostic value of the testicle elastography in patients with primary varicocele*. A Book of Abstracts, the 48th Scientific Congress of the Polish Urological Association, Katowice, 11-14 June. Katowice, 2018. Print.

206. Nakonechnyi, Yosyf. "Correlation relationship between enzym's activities and sonoelastogram parammetrs in patients with left-side varicocele grade II-III." *Standardy Medyczyne – Problemy Chirurgii Dzieciecey*. 8.1 (2018): 74. Print.
207. Nallella, Kiran, et al. "Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in patients with varicocele." *Urology* 64.5 (2004): 1010-3. Print.
208. Nematollahi-Mahani, Seyed-Nouredin, et al. "Effect of folic acid and zinc sulphate on endocrine parameters and seminal antioxidant level after varicocelectomy." *Andrologia* 46.3 (2014): 240-5. Print.
209. Ni, Kai, et al. "A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocoele." *Andrology* 4.5 (2016): 816-24. Print.
210. Nieschlag, Eberhard, et al. "Disorders at the testicular level." *Andrology*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010. 193-238. Print.
211. Ochoa, Augusto, et al. "Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma." *Clinical Cancer Research* 13.2 (2007): 721-6. Print.
212. Okuma, Yoshinori, et al. "Reciprocal regulation of activin A and inhibin B by interleukin-1 (IL-1) and follicle-stimulating hormone (FSH) in rat Sertoli cells in vitro." *Journal of Endocrinology* 185.1 (2005): 99-110. Print.
213. Ozbek, Emin, et al. "Increased nitric oxide production in the spermatic vein of patients with varicocele." *European urology* 37.2 (2000): 172-5. Print.
214. Papadimas, John, et al. "Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in normal/infertile men." *Archives of andrology* 48.2 (2002): 107-13. Print.
215. Pastuszak, Alexander, and Run Wang. "Varicocele and testicular function." *Asian journal of andrology* 17.4 (2015): 659. Print.
216. Pauroso, Sara, et al. "Varicocele: Ultrasonographic assessment in daily clinical practice." *Journal of ultrasound* 14.4 (2011): 199-204. Print.
217. Pawluś, Aleksander, et al. "Ultrasound Elastography – Review of Techniques and Its Clinical Applications in Pediatrics--Part 1." *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University* 24.3 (2015): 537-43. Print.

218. Peluso, Giuseppina, et al. "The study of spermatic DNA fragmentation and sperm motility in infertile subjects." *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 85.1 (2013): 8-13. Print.
219. Peng, Jing, et al. "Spontaneous pregnancy rates in Chinese men undergoing microsurgical subinguinal varicocelectomy and possible preoperative factors affecting the outcomes." *Fertility and sterility* 103.3 (2015): 635-9. Print.
220. Perdichizzi, Anna, et al. "Effects of Tumour Necrosis Factor- α on Human Sperm Motility and Apoptosis." *Journal of Clinical Immunology* 28.1 (2008): 94. Print.
221. Pérez, Cecilia V., et al. "Dual role of immune cells in the testis: Protective or pathogenic for germ cells?" *Spermatogenesis* 3.1 (2013): 23870. Print.
222. Pernow, John, and Christian Jung. "Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal?" *Cardiovascular research* 98.3 (2013): 334-43. Print.
223. Pierucci-Alves, Fernando, Sheng Yi, and Bruce D. Schultz. "Transforming growth factor beta 1 induces tight junction disruptions and loss of transepithelial resistance across porcine vas deferens epithelial cells." *Biology of reproduction* 86.2 (2012): 36-41. Print.
224. Pilatz, A., et al. "Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele?" *World Journal of Urology* 29.5 (2011): 645-50. Print.
225. Pinggera, Germar-Michael, et al. "Assessment of the intratesticular resistive index by colour Doppler ultrasonography measurements as a predictor of spermatogenesis." *BJU international* 101.6 (2008): 722-6. Print.
226. Pisipati, Sailaja, and Richard Percy. "The role of urological surgery in male infertility." *Human Fertility* 13.4 (2010): 233-1. Print.
227. Porro, Benedetta, et al. "The red blood cell: a new key player in cardiovascular homoeostasis? Focus on the nitric oxide pathway." *Biochem Soc Trans* 42.4 (2014): 996-1000. Print.

228. Pridgeon, C., et al. "Natural killer cells in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients exhibit a CD56bright, CD94bright, CD158negative phenotype." *Rheumatology* 42.7 (2003): 870-8. Print.
229. Pripp, Are Hugo, and Milo Stanišić. "The correlation between pro-and anti-inflammatory cytokines in chronic subdural hematoma patients assessed with factor analysis." *PloS one* 9.2 (2014): 90149. Print.
230. Racké, Kurt, and Mareille Warnken. "L-arginine metabolic pathways." *The Open Nitric Oxide Journal* 2.1 (2010). Print.
231. Rathbun, William, and Virginia Betlach. "Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cysteine and adenosine triphosphate." *Analytical biochemistry* 28 (1969): 436-46. Print.
232. Rebrova, Olga. *"Statistical analysis of medical data."* Moscow, Media Sphere, 2002. 312. Print.
233. Rhodes, Michelle, Joel H. Brendemuhl, and Peter J. Hansen. "Litter Characteristics of Gilts Artificially Inseminated with Transforming Growth Factor- β ." *American Journal of Reproductive Immunology* 56.3 (2006): 153-156. Print.
234. Robertson, Sarah A., et al. "Transforming growth factor β —a mediator of immune deviation in seminal plasma." *Journal of reproductive immunology* 57.1-2 (2002): 109-28. Print.
235. Rocher, Laurence, et al. "Testicular shear wave elastography in normal and infertile men: a prospective study on 601 patients." *Ultrasound in medicine & biology* 43.4 (2017): 782-9. Print.
236. Romeo, C., et al. "Preliminary report on nitric oxide-mediated oxidative damage in adolescent varicocele." *Human Reproduction* 18.1 (2003): 26-9. Print.
237. Rowe, Patrick, et al. *WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male*. Cambridge University Press, 2000: 39. Print.
238. Roychoudhury, Shubhadeep, et al. "Diagnostic application of total antioxidant capacity in seminal plasma to assess oxidative stress in male factor infertility." *Journal of assisted reproduction and genetics* 33.5 (2016): 627-35. Print.

239. Rozwadowska, N., et al. "Interleukin-1 superfamily genes expression in normal or impaired human spermatogenesis." *Genes and Immunity* 8.2 (2007): 100. Print.
240. Ruan, J., and W. D. Du. "Male infertility and gene defects." *Yi chuan = Hereditas* 32.5 (2010): 411-22. Print.
241. Sadek, Ahmed, et al. "Sperm chromatin condensation in infertile men with varicocele before and after surgical repair." *Fertility and sterility* 95.5 (2011): 1705-8. Print.
242. Sahin, Zeliha, et al. "Increased expression of interleukin-1 α and interleukin-1 β is associated with experimental varicocele." *Fertility and sterility* 85 (2006): 1265-75. Print.
243. Sakamoto, Yuichi, et al. "The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele." *BJU international* 101.12 (2008): 1547-52. Print.
244. Sanocka, Dorota, et al. "Male genital tract inflammation: The role of selected interleukins in regulation of pro-oxidant and antioxidant enzymatic substances in seminal plasma." *Journal of andrology* 24.3 (2003): 448-55. Print.
245. Santana, Viviane Paiva, et al. "Genetics and epigenetics of varicocele pathophysiology: an overview." *Journal of assisted reproduction and genetics* 34.7 (2017): 839-47. Print.
246. Sarkar, Oli, et al. "Impact of inflammation on male fertility." *Front Biosci (Elite Ed)* 3 (2011): 89-95. Print.
247. Schindler, Heike, et al. "IFN- γ inhibits the production of latent transforming growth factor- β 1 by mouse inflammatory macrophages." *European journal of immunology* 28.4 (1998): 1181-8. Print.
248. Schoonjans, Frank, et al. "MedCalc: a new computer program for medical statistics." *Computer methods and programs in biomedicine* 48.3 (1995): 257-62. Print.
249. Schurich, Matthias, et al. "The role of ultrasound in assessment of male fertility." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 144 (2009): 192-8. Print.
250. Sedaghatpour, Dillon, and Boback Berookhim. "The role of varicocele in male factor subfertility." *Current urology reports* 18.9 (2017): 73. Print.

251. Semczuk Marian, and Maciej Kurpisz. *Andrologia*. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006. 492. Print.
252. Semiz, Ismail, et al. "The investigation of correlation between semen analysis parameters and intraparenchymal testicular spectral Doppler indices in patients with clinical varicocele." *Ultrasound quarterly* 30.1 (2014): 33-40. Print.
253. Shaaban, Mohamed Samir, Saeed Blgozah, and Mohamed Salama. "Normal testicular tissue elasticity by sonoelastography in correlation with age." *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 47.2 (2016): 593-7. Print.
254. Shaikh, Raziya, et al. "Constitutive expression of LIGHT on T cells leads to lymphocyte activation, inflammation, and tissue destruction." *The Journal of Immunology* 167.11 (2001): 6330-7. Print.
255. Shegarfi, Hamid, Fatemeh Naddafi, and Abbas Mirshafiey. "Natural killer cells and their role in rheumatoid arthritis: friend or foe?." *The Scientific World Journal* 2012 (2012). Print.
256. Shiraishi, Koji, Hideyasu Matsuyama, and Hiroshi Takihara. "Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology." *International journal of urology* 19.6 (2012): 538-50. Print.
257. Smajlovic, Fahrudin, Aladin Carovac, and Deniz Bulja. "Sonoelastography: the method of choice for evaluation of tissue elasticity." *Journal of health Sciences* 1.1 (2011). Print.
258. Smith, Rosita, et al. "Extent of sperm DNA damage in spermatozoa from men examined for infertility. Relationship with oxidative stress." *Revista medica de Chile* 135.3 (2007): 279-86. Print.
259. Stahl, Peter, and Peter N. Schlegel. "Standardization and documentation of varicocele evaluation." *Current opinion in urology* 21.6 (2011): 500-505. Print.
260. Strand, Mona-Lisa, et al. "Interleukin-18 is expressed in rat testis and may promote germ cell growth." *Molecular and cellular endocrinology* 240.1-2 (2005): 64-73. Print.
261. Subramanian, Vidyalakshmi, et al. "Seminal reactive oxygen species and total antioxidant capacity: Correlations with sperm parameters and impact on male

- infertility." *Clinical and experimental reproductive medicine* 45.2 (2018): 88-93. Print.
262. Swierczynska-Ciepluclorencha, Anna, et al. "Związek między astenozoospermią a wybranymi parametrami makroskopowymi, mikroskopowymi i biochemicznymi nasienia." *Diagnostyka Laboratoryjna* 53.2 (2017): 71-8. Print.
 263. Taha, Emad, et al. "Smoking influence on sperm vitality, DNA fragmentation, reactive oxygen species and zinc in oligoasthenoteratozoospermic men with varicocele." *Andrologia* 46.6 (2014): 687-91. Print.
 264. Talebi, Ali-Reza., et al. "Effect of varicocele on chromatin condensation and DNA integrity of ejaculated spermatozoa using cytochemical tests." *Andrologia* 40.4 (2008): 245-51. Print.
 265. Tavalae, Marzeyeh, Shahnaz Razavi, and Mohammad Nasr-Esfahani. "Influence of sperm chromatin anomalies on assisted reproductive technology outcome." *Fertility and sterility* 91.4 (2009): 1119-26. Print.
 266. Terayama, Hayato, et al. "Intratesticular expression of mRNAs of both interferon γ and tumor necrosis factor α is significantly increased in experimental autoimmune orchitis in mice." *Journal of Reproduction and Development* 57.2 (2011): 296-302. Print.
 267. Theofilopoulos, Argyrios N., et al. "The role of IFN-gamma in systemic lupus erythematosus: a challenge to the Th1/Th2 paradigm in autoimmunity." *Arthritis Research & Therapy* 3.3 (2001): 136. Print.
 268. Tiemessen, Machteld, et al. "CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104.49 (2007): 19446-51. Print.
 269. Tiseo, Bruno, Sandro Esteves, and Marcello Cocuzza. "Summary evidence on the effects of varicocele treatment to improve natural fertility in subfertile men." *Asian journal of andrology* 18.2 (2016): 239. Print.
 270. Tournaye, Herman, and Ben Cohlen. "Management of male-factor infertility." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 26.6 (2012): 769-75. Print.

271. Tournaye, Herman, Csilla Krausz, and Robert D. Oates. "Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment." *The lancet Diabetes & endocrinology* 5.7 (2017): 544-53. Print.
272. Tremellen, Kelton. "Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective." *Human reproduction update* 14.3 (2008): 243-58. Print.
273. Türkyilmaz, Zafer, et al. "Increased nitric oxide is accompanied by lipid oxidation in adolescent varicocele." *International journal of andrology* 27.3 (2004): 183-17. Print.
274. Ur Rehman, Khaleeq, et al. "Correlation between Testicular Hemodynamic and Semen Quality Indices in Clinical Varicocele Patients in Pakistan." *BioMed research international* (2019): 6. Print.
275. Ur Rehman, Khaleeq, et al. "Pressure flow pattern of varicocele veins and its correlation with testicular blood flow and semen parameters." *Andrologia* 50.2 (2018): 12856. Print.
276. Vanhoutte, Paul. "Arginine and arginase: endothelial NO synthase double crossed?" *Circ Res* 102 (2008): 866-868. Print.
277. Vera, Oscar, Luis Vásquez, and Gladys Muñoz. "Semen quality and presence of cytokines in seminal fluid of bull ejaculates." *Theriogenology* 60.3 (2003): 553-8. Print.
278. Verajankorva, Esko, Mika Martikainen, and Pasi Pollanen. "Analysis of 508 infertile male patients in south-western Finland in 1980–2000: hormonal status and factors predisposing to immunological infertility." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 111.2 (2003): 173-8. Print.
279. Verajankorva, Esko, Mika Martikainen, and Pasi Pollanen. "Cytokines in the BALB/c mouse testis in various conditions." *Asian journal of andrology* 3.1 (2001): 9-19. Print.
280. Vivas-Acevedo, Giovanny, Jesús Ricardo Lozano, and María Isabel Camejo. "Effect of varicocele grade and age on seminal parameters." *Urologia internationalis* 85.2 (2010): 194-9. Print.
281. Vorobets Zinovi, et al. *Glutathione-dependent enzymes activity and glutathione content in sperm cells in patients with pathospermia, 8th Lviv-Lublin conference of*

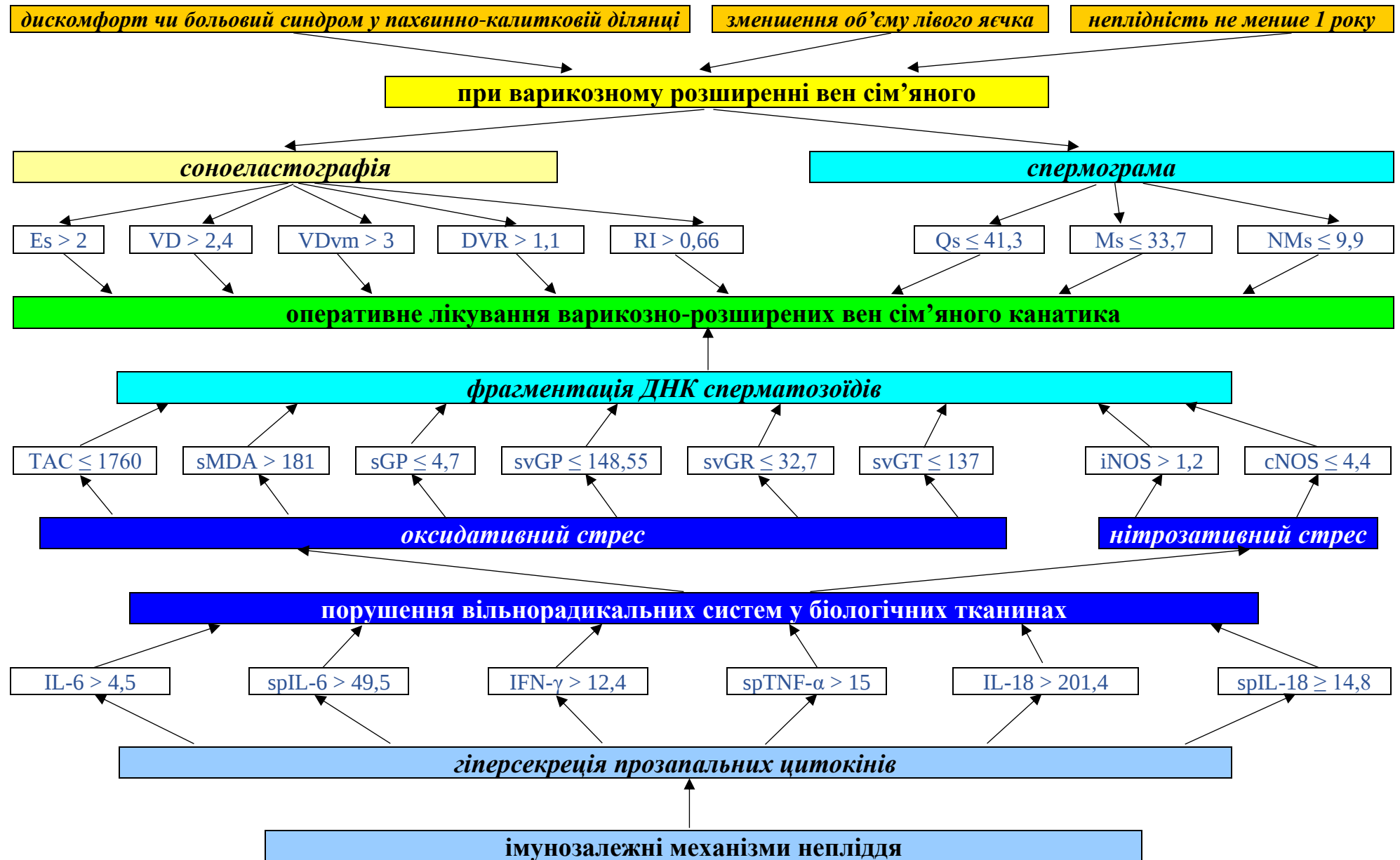
experimental and clinical biochemistry: programme and book of abstracts, Lublin, 18-20 September 2017. Lublin, 2017. Print.

282. Vujisić, Sanja, et al. "B-and T-cells in the Follicular Fluid and Peripheral Blood of Patients Undergoing IVF/ET Procedures." *American journal of reproductive immunology* 52.6 (2004): 379-85. Print.
283. Walczak–Jedrzejowska, Renata, Jan Karol Wolski, and Jolanta Slowikowska–Hilczer." The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility." *Central European journal of urology* 66.1 (2013): 60. Print.
284. Wang, Haojie, et al. "Ouabain assembles signaling cascades through the caveolar Na⁺/K⁺-ATPase." *Journal of Biological Chemistry* 279.17 (2004): 17250-9. Print.
285. Wang, Heying, et al. "Seminal plasma leptin and spermatozoon apoptosis in patients with varicocele and leucocytospermia." *Andrologia* 47.6 (2015): 655-61. Print.
286. Wang, Y, et al. "Effects of Ureaplasma urealyticum infection on the male reproductive system in experimental rats." *Andrologia* 42.5 (2010): 297-301. Print.
287. Werthman, Philip, et al. "Significant decrease in sperm deoxyribonucleic acid fragmentation after varicolectomy." *Fertility and sterility* 90.5 (2008): 1800-4. Print.
288. White, Anthony, et al. "Knockdown of arginase I restores NO signaling in the vasculature of old rats." *Hypertension* 47.2 (2006): 245-51. Print.
289. Will, Matthew, et al. "The great debate: varicocele treatment and impact on fertility." *Fertility and sterility* 95.3 (2011): 841-52. Print.
290. Wiser, Amir, et al. "Does age at orchidopexy impact on the results of testicular sperm extraction?." *Reproductive biomedicine online* 19.6 (2009): 778-83. Print.
291. World Health Organization. "WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen." (2010): 3-27. Print.
292. Wu, Gwo-Jang, et al. "Apoptosis-related phenotype of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele." *Fertility and sterility* 91.3 (2009): 831-7. Print.
293. Yan, Jing, et al. "Glutathione reductase facilitates host defense by sustaining phagocytic oxidative burst and promoting the development of neutrophil extracellular traps." *The Journal of Immunology* 188.5 (2012): 2316-27. Print.

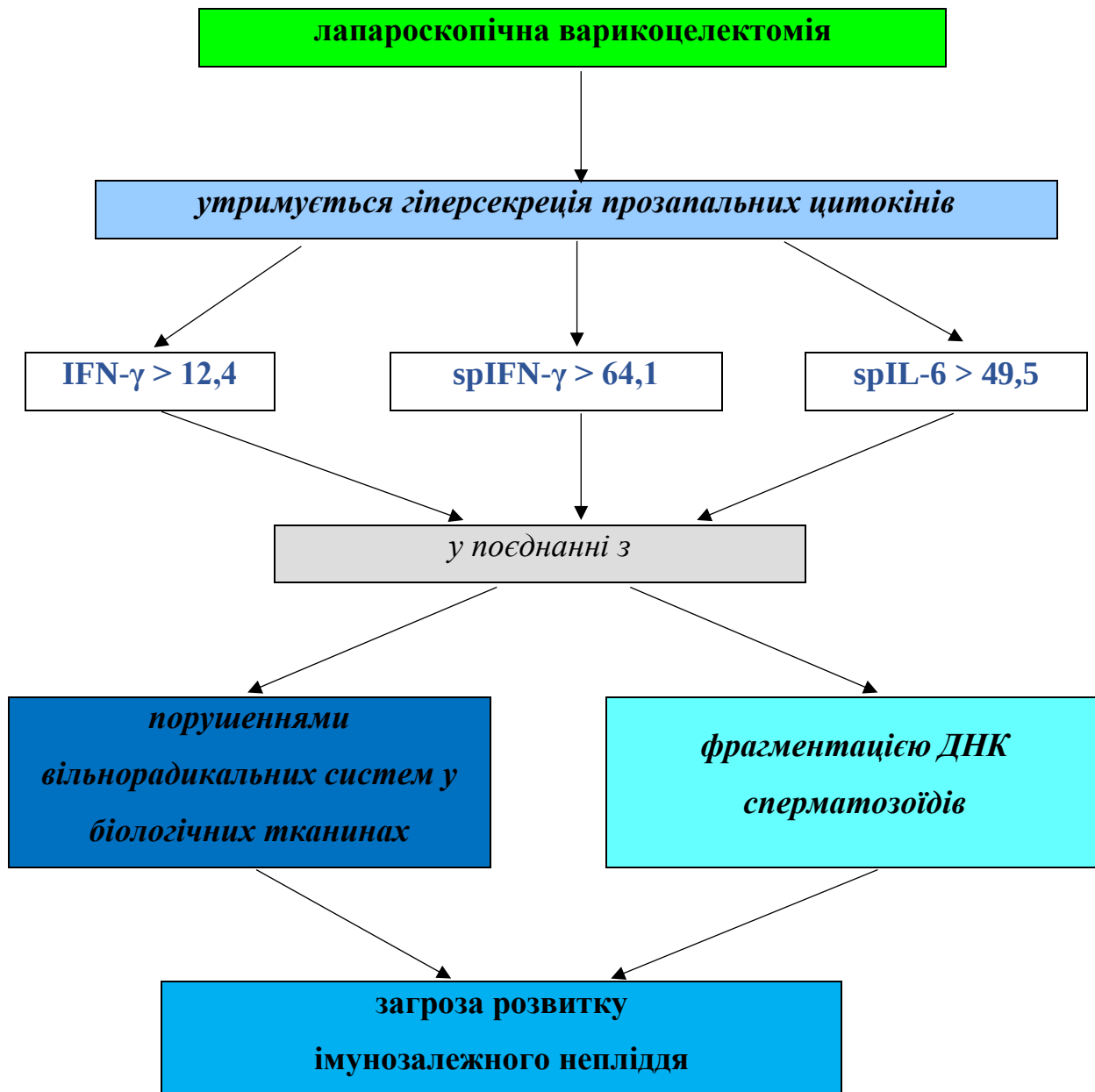
294. Yavuz, Alpaslan, et al. "Reliability of testicular stiffness quantification using shear wave elastography in predicting male fertility: a preliminary prospective study." *Medical ultrasonography* 20.2 (2018): 141-7. Print.
295. Zeng, Bidan, et al. "Application of quasistatic ultrasound elastography for examination of scrotal lesions." *Journal of Ultrasound in Medicine* 35.2 (2016): 253-61.
296. Zhang, Minghui, et al. "The effects of varicocelelectomy on testicular arterial blood flow: laparoscopic surgery versus microsurgery." *Urology journal* 11.05 (2014): 1900-6. Print.
297. Zhou, Liang, et al. "TGF- β -induced Foxp3 inhibits T H 17 cell differentiation by antagonizing ROR γ t function." *Nature* 453.7192 (2008): 236. Print.
298. Zini, Armand, and Naif Al-hathal. "Varicocele and oxidative stress." *Studies on Men's Health and Fertility*. Humana Press, 2012. 399-415. Print.
299. Zini, Armand, et al. "Beneficial effect of microsurgical varicocelelectomy on human sperm DNA integrity." *Human Reproduction* 20.4 (2005): 1018-21. Print.
300. Zumrutbas, Ali, et al. "Is the presence of venous reflux really significant in the diagnosis of varicocele?" *International urology and nephrology* 40.4 (2008): 983-7. Print.

Додаток А.1

ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ З УРАХУВАННЯМ ПОРОГОВИХ ЗНАЧЕНЬ
ПРОГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ ЗНИЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ЗДАТНОСТІ ЧОЛОВІКІВ



Додаток А.2

**РИЗИКИ ВТРАТИ ФЕРТИЛЬНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ЧОЛОВІКІВ
ПІСЛЯ ВАРИКОЦЕЛЕКТОМІЇ**

Додаток Б

Список публікацій за темою дисертації

• **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. **Наконечний Й. А.** Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків з лівобічним варикоцеле. *Acta Medica Leopoliensia*. 2019. Т. XXV, № 1. С. 39-48. doi: 10.25040/aml2019.01.039.
2. **Наконечний Й. А.**, Воробець Д. З. Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя при первинному лівобічному варикоцеле. *Здоров'я чоловіка*. 2018. Т. 64, № 1. С. 121-126. (*Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку*).
3. Інтенсивність процесів ліпопероксидації у сперматозоїдах чоловіків із порушенням фертильності / Р. В. Фафула, О. К. Онуфрович, У. П. Єфремова, **Й. А. Наконечний**, З. Д. Воробець. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Випуск 1 (135). С. 199-204. (*Особистий внесок – провів статистичну обробку, аналіз і верифікацію даних результатів діагностики та лікування*).
4. Крипторхізм та варикоцеле: ще один погляд на причини старту аутоагресії / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, **Й. А. Наконечний**, А. Й. Наконечний, М. Фрончек, М. Курпіш. *Хірургія дитячого віку*. 2017. Т. 56, № 3. С. 75-83. doi: 10.15574/PS.2017.56.75. (*Особистий внесок – взяв участь в аналізі літературних джерел та організації дослідження, написанні статті, формулюванні заключень*).
5. Активність глутатіон-залежних ензимів сперматозоїдів за умов патоспермії / О. К. Онуфрович, Р. В. Фафула, **Й. А. Наконечний**, Д. З. Воробець, У. П. Єфремова, З. Д. Воробець. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 18, № 4. С. 5-10. (*Особистий внесок – приймав участь зборі клінічного матеріалу, верифікації лабораторних даних та формуванні заключень*).
6. Антиспермальні антитіла у чоловіків з непліддям різного генезу / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, **Й. А. Наконечний**, М. З. Камєнічна, М. З. Курпіш.

Урологія. 2014. Т. 18, № 3 (70). С. 17-25. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, написанні і публікації статті).*

7. Стан імунної системи у хворих на варикоцеле в динаміці лікування / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, А. Й. Наконечний, **Й. А. Наконечний**, М. Курпіш. *Імунологія та алергологія. Наука і практика*. 2014. № 2. С. 21-27. *(Особистий внесок – проаналізував літературу, брав участь в обробці лабораторного матеріалу, виконав статистичну обробку та аналіз результатів).*

8. Иммунопатогенетические прогностические факторы фертильного потенциала у мужчин с левосторонним варикоцеле / И. А. Наконечный, А. М. Гаврилюк, А. И. Наконечный, В. В. Чопяк, М. М. Курпиш. *Новости хирургии*. 2019. Т.27, № 6. С. 662-673. (Scopus). doi: 10.18484/2305-0047.2019.6.662. *(Особистий внесок – проаналізував літературні джерела, зібрав клінічний та лабораторний матеріал, провів статистичну обробку та оцінку результатів, готував статтю до друку).*

9. Kinetic properties of Na^+, K^+ -ATPase of spermatozoa from fertile and infertile men under effect of calix[4]arene C-107 / R. V. Fafula, O. I. Meskalo, A. S. Besedina, **Іо. А. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets, Z. D. Vorobets. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2019. Vol. 91, № 3. P. 56-64. (Scopus). doi: 10.15407/ubj91.03.056. *(Особистий внесок – проаналізував літературні джерела, провів оцінку результатів, взяв участь у формулюванні заключень та публікації статті).*

10. Alterations in arginase-No-synthase system of spermatozoa in human subjects with different fertility potential / R. V. Fafula, U. P. Iefremova, O. K. Onufrovych., H. V. Maksymyuk, A. S. Besedina, **Y. A. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets, Z. D. Vorobets. *Journal of Medical Biochemistry*. 2018. Vol. 37, № 2. P. 1-7. (Scopus). doi: 10.1515/jomb-2017-0049. *(Особистий внесок – брав участь у підготовці та обробці лабораторного матеріалу, розробці дизайну дослідження, підготовці статті до друку).*

11. Prooxidant/antioxidant balance in sperm cells of infertile men / R. V. Fafula, O. K. Onufrovych, U. P. Iefremova, M. Z. Vorobets, **Y. A. Nakonechnyi**, O. V. Melnyk, Z. Ya. Fedorovych, Z. D. Vorobets. *Світ медицини та біології*. 2018. Vol.

66, № 4. P. 120-124. (*Web of Science*). doi: 10.26724/2079-8334-2018-4-66-120-124. (*Особистий внесок – взяв участь в аналізі літературних джерел, організації дослідження та формулюванні заключень*).

12. Glutathione content in sperm cells of infertile men / R. V. Fafula, O. K. Onufrovych, U. P. Iefremova, O. V. Melnyk, **I. A. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets, Z. D. Vorobets. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017. Vol. 2, № 8. P. 157-161. (*Web of Science*). doi: 10.15421/021725. (*Особистий внесок – провів оцінку результатів, брав участь у розробці дизайну дослідження та підготовці статті до друку*).

13. Effect of hydrogen peroxide on Na⁺,K⁺-ATPase activity in spermatozoa of infertile men / R. V. Fafula, O. I. Meskalo, E. I. Lychkovskyu, U. P. Iefremova, O. K. Onufrovych, H. V. Maksymyuk, O. V. Melnyk, **Y. A. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017. Vol. 2, № 8. P. 521-526. (*Web of Science*). doi: 10.15421/021780. (*Особистий внесок – взяв участь у забезпеченні лабораторним матеріалом, верифікації даних діагностики та лікування, організації дослідження*).

• **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

14. Чоп'як В. В., Гаврилюк А. М., Курпіш М., **Наконечний Й. А.**, Кріль І. Й. Спосіб прогнозування формування імунно-залежного непліддя у хворих після варикоцелектомії: пат. 102086 Україна. № и 2015 04540; заявл. 12.05.2015; опубл. 12.10.2015, Бюл. № 19. (*Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, організації дослідження, оформленні патенту*).

15. Participation of genital heat stress in the etiology of sperm parameter disorders / M. Frączek, M. Budzińska, M. Kamieniczna, Ł. Wojnar, L. Grześkowiak, M. Piasecka, K. Gill, M. Kupś, V. Chopyak, A. Havrylyuk, A. Nakonechnyy, **J. Nakonechnyy**, M. Kurpish. *Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 21. Dzień Andrologiczny*, Łódź, Polska, 25-27 października 2019 r. Łódź, 2019. P. 28. (*Особистий внесок – приймав участь в інтерпретації клінічного і лабораторного матеріалу, верифікації даних, підготовці матеріалів до друку*).

16. **Наконечний Й. А.** Кореляційні зв'язки між імунологічними та біохімічними показниками у хворих на лівобічне варикоцеле. «*Інноваційні технології в хірургії*

та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку»: збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції, Київ, 18-19 жовтня 2019 р. Київ, 2019. С. 112-114.

17. **Наконечний Й. А.** Асоціативні взаємозв'язки цитокінів, популяцій лімфоцитів та субпопуляцій т-лімфоцитів у чоловіків з лівобічним варикоцеле щодо параметрів соноеластограми органів калитки. *Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 30-31 травня 2019 р. Харків, 2019. С. 161.

18. Związek wybranych markerów apoptozy plemników oraz parametrów stresu oksydacyjnego z jakością nasienia u mężczyzn narażonych na czynnik temperaturowy jąder / M. Budzińska, M. Frączek, M. Kamieniczna, Ł. Wojnar, L. Grześkowiak, K. Gill, M. Piasecka, M. Kupś, A. Havrylyuk, **J. Nakonechnyy**, A. Nakonechnyy, V. Chopyak, M. Kurpisz. *Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 20. Dzień Andrologiczny oraz VI Konferencja Naukowo Szkoleniową Innowacyjne Technologie w Medycynie – Dni Trzech Kultur*, Lublin, Polska, 26-27 października 2018 r. *Advances in Andrology Online*. 2018. Vol. 5, № 2. P. 7-8. (*Особистий внесок – брав участь в аналізі літературних джерел, формулюванні висновків, публікації матеріалів*).

19. Przeciwciała przeciwplemnikowe a hipertermia jąder / M. Kamieniczna, M. Frączek, M. Budzińska, Ł. Wojnar, L. Grześkowiak, K. Nowicka-Bauer, K. Gill, M. Piasecka, M. Kupś, A. Havrylyuk, **J. Nakonechnyy**, A. Nakonechnyy, V. Chopyak, M. Kurpisz *Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 20. Dzień Andrologiczny oraz VI Konferencja Naukowo Szkoleniową Innowacyjne Technologie w Medycynie – Dni Trzech Kultur*, Lublin, Polska, 26-27 października 2018 r. *Advances in Andrology Online*. 2018. Vol. 5, № 2. P. 12. (*Особистий внесок – брав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, статаналізі, підготовці матеріалів до друку*).

20. **Nakonechnyi Y.A.** Correlation relationship between enzym's activities and sonoelastogram parammetrs in patients with left-side varicocele grade II-III. *II Polsko-*

Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej, Lublin, Polska, 12-13 października 2018 r. *Standardy Medycyny – Problemy Chirurgii Dziecięcej*. 2018. T. 8, № 1. P. 74.

21. Analysis of selected parameters of oxidative stress and sperm apoptosis in semen of men exposed to both external or internal genital heat stress / M. Fraczek, M. Budzinska, M. Kamieniczna, M. Piasecka, A. Havrylyuk, K. Gill, L. Wojnar, L. Grzeskowiak, M. Kups, **Y. Nakonechnyi**, A. Nakonechnyi, V. Chopyak, M. Kurpysz. *Abstracts of the 10th Congress of the European Academy of Andrology*, Budapest, Hungary, 11-13 October 2018. Budapest, 2018. *Andrology*. 2018. Vol. 6 (Suppl.). P. 100-101. (Scopus). (Особистий внесок – брав участь в аналізі літератури, верифікації даних діагностики та лікування, статаналізі, підготовці матеріалів до друку).

22. Antisperm antibodies are not frequently induced in semen of men with testicular hyperthermia / M. Kamieniczna, M. Fraczek, M. Budzinska, L. Wojnar, **Y. Nakonechnyy**, L. Grzeskowiak, K. Gill, A. Havrylyuk, K. Nowicka-Bauer, M. Piasecka, A. Nakonechnyy, V. Chopyak, M. Kurpysz. *Abstracts of the 15th Conference of the European Society for Reproductive Immunology (ESRI)*, Aalborg, Denmark, 28-31 August 2018. *Journal of Reproductive Immunology*. 2018. Vol. 128. P. 64. (Scopus). doi: 10.1016/j.jri.2018.05.011. (Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, інтерпретації даних діагностики та лікування, підготовці матеріалів до друку).

23. **Nakonechnyi Y. A.**, Vorobets D. Z. Prognostic value of the testicle elastography in patients with primary varicocele. *A Book of Abstracts: the 48th Scientific Congress of the Polish Urological Association*, Katowice, Poland, 11-14 June 2018. Katowice, Poland, 2019. P. 13. (Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).

24. **Наконечний Й. А.**, Воробець Д. З. Діагностичне значення еластографії яєчок при первинному варикоцеле. *Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24-25 травня 2018 р. Харків, 2018. С. 163-164.

(Особистий внесок – провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував презентацію і друк матеріалу).

25. Pro-oxidant/antioxidant system in spermatozoa of infertile men U. P. Iefremova, M. Z. Vorobets, **I. A. Nakonechnyi**, R.V. Fafula, O. K. Onufrovych, O.V. Melnyk / *XVII International Congress of Medical Sciences: Abstract Book*, Sofia, Bulgaria, 10-13 May 2018. Sofia, 2018. P. 78. *(Особистий внесок – аналізував літературні джерела, інтерпретував отримані результати, формулював висновки).*

26. **Наконечний Й. А.**, Воробець Д. З. Можливості соноеластографії яєчка при варикоцеле. *Урологія, андрологія, нефрологія: матеріали ювілейної науково-практичної конференції*, Харків, 5-6 жовтня 2017 р. Харків, 2017. С. 105-106. *(Особистий внесок – провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, робив статистичний аналіз та оцінку результатів, підготував презентацію та матеріал до друку).*

27. Glutathione-dependent enzymes activity and glutathione content in sperm cells in patients with pathospermia / Z. D. Vorobets, O. K. Onufrovych, **Y. A. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets. *The 8th Lviv-Lublin conference of experimental and clinical biochemistry: programme and book of abstracts*, Lublin, Poland, 18-20 September 2017. Lublin, 2017. P. 32. *(Особистий внесок – брав участь в аналізі літературних джерел і отриманих даних, формулюванні висновків, підготовці матеріалу до друку).*

28. Функціонування глутатіонової антиоксидантної системи сперматозоїдів за умов патоспермії / О. К. Онуфрович, Р. В. Фафула, **Й. А. Наконечний**, У. П. Єфремова. *IV Всеукраїнська наукова конференція студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю*, Харків, 16 травня 2017 р. Харків, 2017. С. 97-98. *(Особистий внесок – проаналізував літературні джерела, результати досліджень та верифікував отримані дані).*

29. Na,K-ATPase activity in sperm cells of infertile men / O. I. Meskalo, R. V. Fafula, U. P. Iefremova, **Io. A. Nakonechnyi**, D. Z. Vorobets. *XVI International Congress of Medical Sciences: Abstract Book*, Sofia, 11-14 May 2017. Sofia, Bulgaria, 2017. P. 110.

(Особистий внесок – брав участь в аналізі літературних джерел, розробці дизайну дослідження, інтерпретації результатів, формулюванні висновків).

30. Lipid peroxidation in ejaculated spermatozoa of infertile men with different forms of patospermia / U. P. Iefremova, O. K. Onufrovykh, R. V. Fafula, **Іо. А. Наконечний**, D. Z. Vorobets. *XVI International Congress of Medical Sciences: Abstract Book*, Sofia, 11-14 May 2017. Sofia, Bulgaria, 2017. P. 120. (Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, зборі клінічного і лабораторного матеріалу, верифікації даних).

31. Evaluation of local and systemic immunity in patients with varicocele at stages of surgical treatment / A. Havrylyuk, V. Chopyak, **І. Наконечний**, A. Nakonechnyi, I. Kril, M. Lomikovska, M. Kurpish. *XV Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych*, Gdańsk, Polska, 18-20 września 2014 r. *Standardy Medycyny – Problemy Chirurgii Dziecięcej*. 2014. T. 4, № 1. P. 56. (Особистий внесок – брав участь в аналізі літературних джерел, розробці дизайну дослідження, верифікації даних, статаналізі та підготовці статті до публікації).

• **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

32. **Наконечний Й. А.** Кореляційні зв'язки активності ензимів про-/антиоксидантної системи сперматозоїдів щодо соноеластографічних параметрів у пацієнтів з клінічним лівобічним варикоцеле. *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія*. 2019. № 1/1. С. 60-64.

33. **Наконечний Й. А.**, Габріель М. В., Воробець Д. З. Еластографія органів калитки при первинному варикоцеле. *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія*. 2017. № 2 (1). С. 167-174. (Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та оцінку результатів, підготував статтю до друку).

34. Вплив хірургічного лікування на показники місцевого та системного імунітету у хворих на варикоцеле / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, **Й. А. Наконечний**, А. Й. Наконечний, І. Й. Кріль, М. П. Ломіковська, М. Курпіш. *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія*. 2014. № 3/1. С. 107-110. (Особистий внесок –

брав участь в аналізі літератури, розробці дизайну та організації дослідження, публікації статті).

36. Вплив варикоцеле на чоловічу репродуктивну функцію / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, І. Й. Кріль, М. П. Ломіковська, А. Й. Наконечний, **Й. А. Наконечний**, М. Курпіш. *Медичні аспекти здоров'я чоловіка*. 2013. Т. 10, № 4. С. 35-42. *(Особистий внесок – виконав аналіз літератури, статистичну обробку і описання результатів).*

36. **Наконечний Й. А.**, Воробець Д. З., Наконечний А. Й. Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 2 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 117. 5 с. Реєстр нововведень № 272/6/19. *(Особистий внесок – проаналізував літературу, зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку).*

37. **Наконечний Й. А.** Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 3 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 118. 5 с. Реєстр нововведень № 271/6/19.

Додаток В

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних форумах різного рівня:

1. Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 21. Dzień Andrologiczny. Łódź, Polska, 25-27 października 2019 r. – публікація тез.
2. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку». м. Київ, 18-19 жовтня 2019 р. – постерна доповідь, публікація тез.
3. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». м. Харків, 30-31 травня 2019 р. – публікація тез.
4. XI Українсько-Польському симпозіумі «Актуальні питання урології». м. Кам'янець-Подільський, 16-18 травня 2019 р. – усна доповідь, публікація статті.
5. Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 20. Dzień Andrologiczny oraz VI Konferencja Naukowo Szkoleniową Innowacyjne Technologie w Medycynie – Dni Trzech Kultur. Lublin, Polska, 26-27 października 2018 r. – публікація тез.
6. II Polsko-Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej. Lublin, Polska, 12-13 października 2018 r. – постерна доповідь, публікація тез.
7. The 10th Congress of the European Academy of Andrology. Budapest, Hungary, 11-13 October 2018 – публікація тез.
8. The 15th Conference of the European Society for Reproductive Immunology (ESRI). Aalborg, Denmark, 28-31 August 2018 – публікація тез.
9. The 48th Scientific Congress of the Polish Urological Association. Katowice, Poland, 11-14 June 2018 – усна доповідь, публікація тез.
10. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». м. Харків, 24-25 травня 2018 р. – публікація тез.

11. XVII International Congress of Medical Sciences. Sofia, Bulgaria, 10-13 May 2018 – постерна доповідь, публікація тез.
12. Українсько-Польській науково-практичній конференції «Дні дитячої хірургії». м. Львів, 19-22 жовтня 2017 р. – усна доповідь, публікація статті.
13. Ювілейній науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія». м. Харків, 5-6 жовтня 2017 р. – усна доповідь, публікація тез.
14. The 8th Lviv-Lublin Conference of Experimental and Clinical Biochemistry. Lublin, Poland, 18-20 September 2017 – усна доповідь, публікація тез.
15. X ювілейному Українсько-Польському симпозиумі «Урологія XXI століття». м. Львів, 1-3 червня 2017 р. – усна доповідь, публікація статті.
16. IV Всеукраїнській науковій конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю. м. Харків, 16 травня 2017 р. – публікація тез.
17. XVI International Congress of Medical Sciences. Sofia, Bulgaria, 11-14 May 2017 – постерні доповіді, публікація тез.
18. Міжнародному симпозиумі «Урологія майбутнього». м. Кам'янець-Подільський, 10-12 вересня 2015 р. – усна доповідь, публікація статті.
19. XV Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych (Gdańsk, Polska, 18-20 września 2014 r. – публікація тез.

Додаток Г

Впровадження результатів дослідження

ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор
КНП "Вінницька обласна
клінічна лікарня
ім.М.І. Пирогова Вінницької
обласної ради»



В.В. СТОЙКА

«1» січня 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за показниками про-/антиоксидантнів сперматозоїдів та сім'яної рідини.

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 2 з проблеми «Урологія», № 117 – 2019. «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»; Наконечний Й.А. Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків з лівобічним варикоцеле. AML. 2019. XXV (1). С. 39 – 48. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.039>.

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т. п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім.М.І. Пирогова Вінницької обласної ради»
5. Термін впровадження – 2019 рік.
6. Загальна кількість спостережень – 17.

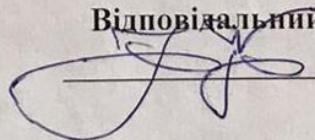
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. – у сироватці внутрішньої сім'яної вени: активність глутатіонпероксидази $\leq 148,55$ нмоль GSH/хв×г Hb, глутатіонредуктази $\leq 32,7$ мкмоль NADPH/хв×г Hb, глутатіонтрансферази ≤ 137 нмоль GSH/хв×г Hb; у сперматозоїдах – концентрація малонового діальдегіду > 181 нмоль/мг протеїну, активність глутатіонпероксидази $\leq 4,7$ мкмоль GSH/хв×мг протеїну, аргінази ≤ 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну, індукцйбельної синтази оксиду азоту $> 1,2$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну та конститутивної синтази оксиду азоту $\leq 4,4$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 100% додатковими об'єктивними показами до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 100% додатковими об'єктивними показами до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.

8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –

 к.м.н. доцент І.В.Барало

« 21 » 01 2020 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря

з медичної частини

ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

Безпрозванна В. М.

«10» _____ 2020р.

Акт впровадження інновації в практику роботи

1. Назва пропозиції: Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за показниками про-/антиоксидантнів сперматозоїдів та сім'яної рідини.

2. Джерело та вид інновації: Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 2 з проблеми «Урологія», № 117 – 2019. «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»

3. Автори інновації: Наконечний Й.А., 2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО.

4. Місце впровадження: операційне відділення з рентгенохірургічним блоком ЦСД

5. Термін впровадження: __01.01.2019 – 31.01.2020рр.

6. Результати впровадження:

за даними авторів (розробників):

ефективне в 100% спостережень

Загальна кількість спостережень: 40

З позитивним результатом: 40

З негативним результатом: -

З невизначеним результатом: -

за результатами впровадження:

ефективне в 88% спостережень

Загальна кількість спостережень: 9

З позитивним результатом: 8

З негативним результатом: -

З невизначеним результатом: 1

7. Ефективність впровадження: висока

8. Зауваження, пропозиції: Немає

Дата 10.02.2020 р.

Відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП ЛОР Львівської
обласної клінічної лікарні



М. Гичка

2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за показниками про-/антиоксидантів сперматозоїдів та сім'яної рідини.

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 2 з проблеми «Урологія», № 117 – 2019. «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»; Наконечний Й.А. Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків з лівобічним варикоцеле. AML. 2019. XXV (1). С. 39 – 48. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.039>.

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т. п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні з кабінетом літотрипсії КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – 2019 рік.

6. Загальна кількість спостережень – 37.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. – у сироватці внутрішньої сім'яної вени: активність глутатіонпероксидази $\leq 148,55$ нмоль GSH/хв $\times$ г Hb, глутатіонредуктази $\leq 32,7$ мкмоль NADPH/хв $\times$ г Hb, глутатіонтрансферази ≤ 137 нмоль GSH/хв $\times$ г Hb; у сперматозоїдах – концентрація малонового діальдегіду > 181 нмоль/мг протеїну, активність глутатіонпероксидази $\leq 4,7$ мкмоль GSH/хв $\times$ мг протеїну, аргінази ≤ 46 нмоль сечовини/хв $\times$ мг протеїну, індукцибельної синтази оксиду азоту $> 1,2$ пмоль цитруліну/хв $\times$ мг протеїну та конститутивної синтази оксиду азоту $\leq 4,4$ пмоль цитруліну/хв $\times$ мг протеїну.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 100% додатковими об'єктивними показниками до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 100% додатковими об'єктивними показниками до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.

8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
з кабінетом літотрипсії

КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня

канд. мед. наук, доцент **Р.З. Шеремета**

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

« 16 » 12 2019 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП ЛОР Львівська
 обласна клінічна лікарня
 М.М. Гичка
 « 16 » 1996711 19 року
 МОЗ УКРАЇНИ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за результатами соноеластографії

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А., Воробець Д.З. Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя при первинному лівобічному варикоцеле. Здоров'я чоловіка. 2018. №1 (64). С. 121-126; Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 3 з проблеми «Урологія», № 118 – 2019. «Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле».

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т. п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні з кабінетом літотрипсії КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – з 2018 по 2019 роки.

6. Загальна кількість спостережень – 94.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Еластографічне дослідження яєчок у чоловіків репродуктивного віку з лівобічним варикоцеле II-III ст. доцільно використовувати, як скринінговий метод для виявлення уражень яєчок та подальшого моніторингу за ефективністю варикоцектомії в контексті прогнозу фертильності.	через три місяці після лапароскопічної варикоцектомії кількість еластограм 4 бали лівого яєчка у відсотковому еквіваленті зменшується у 21,34 рази.	через три місяці після лапароскопічної варикоцектомії кількість еластограм 4 бали лівого яєчка у відсотковому еквіваленті зменшується більше як у 20 разів.

8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
з кабінетом літотрипсії
КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня

канд. мед. наук, доцент **Р.З. Шеремета**

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

« 28 » 12 2019 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП ЛОР Львівська
 обласна клінічна лікарня
 М.М. Личка
 « 26 » 1996 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за результатами соноеластографії

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А., Воробець Д.З. Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя при первинному лівобічному варикоцеле. Здоров'я чоловіка. 2018. №1 (64). С. 121-126; Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 3 з проблеми «Урологія», № 118 – 2019. «Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле».

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т. п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні з кабінетом літотрипсії КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – з 2018 по 2019 роки.

6. Загальна кількість спостережень – 94.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Еластографічне дослідження яєчок у чоловіків репродуктивного віку з лівобічним варикоцеле II-III ст. доцільно використовувати, як скринінговий метод для виявлення уражень яєчок та подальшого моніторингу за ефективністю варикоцелектомії в контексті прогнозу фертильності.	через три місяці після лапароскопічної варикоцелектомії кількість еластограм 4 бали лівого яєчка у відсотковому еквіваленті зменшується у 21,34 рази.	через три місяці після лапароскопічної варикоцелектомії кількість еластограм 4 бали лівого яєчка у відсотковому еквіваленті зменшується більше як у 20,5 разів.

8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
КНП КЛШМД

О.М. Лесняк

ЛЕСНЯК
Олександр Янович
завідувач урологічного відділення
КНП КЛШМД м. Львова

« 27 » грудня 2019 року

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за показниками про-/антиоксидантів сперматозоїдів та сім'яної рідини.

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 2 з проблеми «Урологія», № 117 – 2019. «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»; Наконечний Й.А. Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків з лівобічним варикоцеле. AML. 2019. XXV (1). С. 39 – 48. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.039>.

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т. п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні КНП КЛШМД

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – 2019 рік.
6. Загальна кількість спостережень – 17.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. – у сироватці внутрішньої сім'яної вени: активність глутатіонпероксидази $\leq 148,55$ нмоль GSH/хв×г Hb, глутатіонредуктази $\leq 32,7$ мкмоль NADPH/хв×г Hb, глутатіонтрансферази ≤ 137 нмоль GSH/хв×г Hb; у сперматозоїдах – концентрація малонового діальдегіду > 181 нмоль/мг протеїну, активність глутатіонпероксидази $\leq 4,7$ мкмоль GSH/хв×мг протеїну, аргінази ≤ 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну, індукцибельної синтази оксиду азоту $> 1,2$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну та конститутивної синтази оксиду азоту $\leq 4,4$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 100% додатковими об'єктивними показами до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 97,1% додатковими об'єктивними показами до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.

8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
КНП КЛШМД

О.М. Лесняк

ЛЕСНЯК
Олег Михайлович
Завідувач урологічного відділення
КНП КЛШМД м. Львів

«27» чэрвеня 2019 року

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за показниками про-/антиоксидантних сперматозоїдів та сім'яної рідини.

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 2 з проблеми «Урологія», № 117 – 2019. «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»; Наконечний Й.А. Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків з лівобічним варикоцеле. AML. 2019. XXV (1). С. 39 – 48. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.039>.

назва, рік видання метод. рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № АС і т.п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні КНП 5-тої міської клінічної лікарні

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – 2019 рік.

6. Загальна кількість спостережень – 17.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. – у сироватці внутрішньої сім'яної вени: активність глутатіонпероксидази <148,55 нмоль GSH/xв*г Hb, глутатіонредуктази <32,7 мкмоль NADPH/xв*г Hb, глутатіонтрансферази <137 нмоль GSH/xв*г Hb; у сперматозоїдах – концентрація малонового діальдегіду >181 нмоль/мг протеїну, активність глутатіонпероксидази <4,7 мкмоль GSH/xв*г протеїну, аргінази <46 нмоль сечовини/xв*г протеїну, індукцйбельної синтази оксиду азоту >1,2 нмоль шитруліну/xв*г протеїну та конститутивної синтази оксиду азоту <4,4 нмоль	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 100% додатковими об'єктивними показниками до варикоцел-	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 96,7% додатковими об'єктивними показниками до варикоцел-

циструліну/хл*мг протеїну.	ектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.	ектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.
----------------------------	---	---

8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
КНП 5-тої міської клінічної лікарні

Свищула В.М.

Завідувач урологічного відділення
Свищула В.М.

« 27 » хт 2019 року

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за результатами соноеластографії

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А., Воробець Д.З. Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя при первинному лівобічному варикоцеле. Здоров'я чоловіка. 2018. №1 (64). С. 121-126; Наконечний Й.А. Інформаційний лист про пововедення в сфері охорони здоров'я, випуск 3 з проблеми «Урологія», № 118 – 2019, «Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле».

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т.п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні КНП 5-тої міської клінічної лікарні

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – з 2018 по 2019 роки.

6. Загальна кількість спостережень – 37.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Еластографічне дослідження яєчок у чоловіків репродуктивного віку з лівобічним варикоцеле II-III ст. доцільно використовувати, як скринінговий метод для виявлення уражень яєчок та подальшого моніторингу за ефективністю варикоцектомії в контексті прогнозу фертильності.	через три місяці після лапароскопічної варикоцектомії кількість еластограм 4 бали лівого яєчка у відсотковому еквіваленті зменшується у 21,34 рази.	через три місяці після лапароскопічної варикоцектомії кількість еластограм 4 бали лівого яєчка у відсотковому еквіваленті зменшується більше як у 17,5 разів.

8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
КНП 5-тої міської клінічної лікарні

Свиштула В.М.

Завідувач відділення урології

Свиштула В.М.

посада, підпис, ім'я по-батькові, прізвище

« 27 » XII 2019 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КП «Полтавська обласна клінічна
лікарня ім.М.В.Скляфосовського ПОР»



Г.А.Оксак

2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за результатами соноеластографії

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А., Воробець Д.З. Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя при первинному лівобічному варикоцеле. Здоров'я чоловіка. 2018. №1 (64). С. 121-126; Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 3 з проблеми «Урологія», № 118 – 2019. «Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле».

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т. п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.М.В.Скляфосовського ПОР»

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – з 2018 по 2019 роки.

6. Загальна кількість спостережень – 13

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Еластографічне дослідження яєчок у чоловіків репродуктивного віку з лівобічним варикоцеле II-III ст. доцільно використовувати, як скринінговий метод для виявлення уражень яєчок та подальшого моніторингу за ефективністю варикоцектомії в контексті прогнозу фертильності.	через три місяці після лапароскопічної варикоцектомії кількість еластограм 4 бали лівого яєчка у відсотковому еквіваленті зменшується у 21,34 рази.	через три місяці після лапароскопічної варикоцектомії кількість еластограм 4 бали лівого яєчка у відсотковому еквіваленті зменшується більше як у 20 разів.

8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
ім.М.В.Скляфосовського ПОР»

Філоненко А.Ф.

« 31 » 01 2020 року

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КНП ХОР «Обласний медичний

клінічний центр урології і

нефрології ім. В.І.Шаповала»



В. М. Демченко

2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за показниками про-/антиоксидантнів сперматозоїдів та сім'яної рідини.

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 2 з проблеми «Урологія», № 117 – 2019. «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»; Наконечний Й.А. Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків з лівобічним варикоцеле. AML. 2019. XXV (1). С. 39 – 48. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.039>.

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т. п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала»

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – 2019 р. – 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень – 14.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Еластографічне дослідження яєчок у чоловіків репродуктивного віку з лівобічним варикоцеле II-III ст. доцільно використовувати, як скринінговий метод для виявлення уражень яєчок та подальшого моніторингу за ефективністю варикоцектомії в контексті прогнозу фертильності.	через три місяці після лапароскопічної варикоцектомії кількість еластограм 4 бали лівого яєчка у відсотковому еквіваленті зменшується у 21,34 рази.	через три місяці після лапароскопічної варикоцектомії кількість еластограм 4 бали лівого яєчка у відсотковому еквіваленті зменшується більше як у 20 разів.

8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
з кабінетом літотрипсії
КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня

канд. мед. наук, доцент **Р.З. Шеремета**

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

« 28 » 12 2019 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Харківської клінічної лікарні на
залізничному транспорті №2 Філії
«Центр охорони здоров'я»
Акціонерного товариства
«Українська залізниця»



І. О. Ярошенко
2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за показниками про-/антиоксидантнів сперматозоїдів та сім'яної рідини.

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 2 з проблеми «Урологія», № 117 – 2019. «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»; Наконечний Й.А. Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків з лівобічним варикоцеле. AML. 2019. XXV (1). С. 39 – 48. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.039>.

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т. п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця»

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – 2019 р. – 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень – 11.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. – у сироватці внутрішньої сім'яної вени: активність глутатіонпероксидази $\leq 148,55$ нмоль GSH/хв $\times$ г Hb, глутатіонредуктази $\leq 32,7$ мкмоль NADPH/хв $\times$ г Hb, глутатіонтрансфери ≤ 137 нмоль GSH/хв $\times$ г Hb; у сперматозоїдах – концентрація малонового діальдегіду > 181 нмоль/мг протеїну, активність глутатіонпероксидази $\leq 4,7$ мкмоль GSH/хв $\times$ мг протеїну, аргінази ≤ 46 нмоль сечовини/хв $\times$ мг протеїну, індукцибельної синтази оксиду азоту $> 1,2$ пмоль цитруліну/хв $\times$ мг протеїну та конститутивної синтази оксиду азоту $\leq 4,4$ пмоль цитруліну/хв $\times$ мг протеїну.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 100% додатковими об'єктивними показниками до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 97,5% додатковими об'єктивними показниками до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.

8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
Харківської клінічної лікарні на залізничному
транспорті №2 Філії «Центр охорони здоров'я»
Акціонерного товариства «Українська
залізниця»
канд. мед. наук О. Г. Базаринський

«27» 01 2020 року

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 ОКНП «Чернівецька лікарня
 швидкої медичної допомоги»
 С.І. Грушко
 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за результатами соноеластографії

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А., Воробець Д.З. Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя при первинному лівобічному варикоцеле. Здоров'я чоловіка. 2018. №1 (64). С. 121-126; Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 3 з проблеми «Урологія», № 118 – 2019. «Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле».

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т. п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – з 2018 по 2019 роки.

6. Загальна кількість спостережень – 47.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. – у сироватці внутрішньої сім'яної вени: активність глутатіонпероксидази $\leq 148,55$ нмоль GSH/хв×г Hb, глутатіонредуктази $\leq 32,7$ мкмоль NADPH/хв×г Hb, глутатіонтрансферази ≤ 137 нмоль GSH/хв×г Hb; у сперматозоїдах – концентрація малонового діальдегіду > 181 нмоль/мг протеїну, активність глутатіонпероксидази $\leq 4,7$ мкмоль GSH/хв×мг протеїну, аргінази ≤ 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну, індукцйбельної синтази оксиду азоту $> 1,2$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну та конститутивної синтази оксиду азоту $\leq 4,4$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 100% додатковими об'єктивними показниками до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 98,7% додатковими об'єктивними показниками до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.

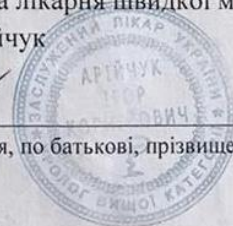
8. Зауваження, пропозиції.

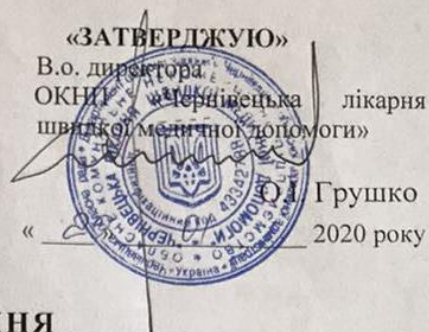
Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної
допомоги» І.К. Арійчук

« 20 » 01 2020 року

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з первинним лівобічним варикоцеле II-III ст. за показниками про-/антиоксидантнів сперматозоїдів та сім'яної рідини.

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО, м. Львів, 79010, вул. Чернігівська 7, Наконечний Йосиф Андрійович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації – Наконечний Й.А. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 2 з проблеми «Урологія», № 117 – 2019. «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»; Наконечний Й.А. Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків з лівобічним варикоцеле. AML. 2019. XXV (1). С. 39 – 48. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.039>.

назва, рік видання метод. реком., інформаційного листа, вихідні дані статті, № А.С. і т. п.

4. Впроваджено в урологічному відділенні ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження – 2019 рік.
6. Загальна кількість спостережень – 23.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Прогностичні фактори непліддя у пацієнтів з лівобічним варикоцеле II-III ст. – у сироватці внутрішньої сім'яної вени: активність глутатіонпероксидази $\leq 148,55$ нмоль GSH/хв×г Hb, глутатіонредуктази $\leq 32,7$ мкмоль NADPH/хв×г Hb, глутатіонтрансферази ≤ 137 нмоль GSH/хв×г Hb; у сперматозоїдах – концентрація малонового діальдегіду > 181 нмоль/мг протеїну, активність глутатіонпероксидази $\leq 4,7$ мкмоль GSH/хв×мг протеїну, аргінази ≤ 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну, індукцибельної синтази оксиду азоту $> 1,2$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну та конститутивної синтази оксиду азоту $\leq 4,4$ пмоль цитруліну/хв×мг протеїну.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 100% додатковими об'єктивними показниками до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.	Наведені критичні активності ензимів сироватки внутрішньої сім'яної вени та сперматозоїдів слугують прогностичними критеріями імовірності розвитку непліддя у та у 98,7% додатковими об'єктивними показниками до варикоцелектомії в клініко-лабораторній картині чоловіків з лівобічним варикоцеле.

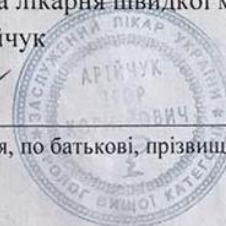
8. Зауваження, пропозиції.

Зауважень немає. Рекомендується для широкого використання в урологічній і андрологічній практиці.

Відповідальний за впровадження –
завідувач урологічного відділення
ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної
допомоги» І.К. Арійчук

« 20 » 01 2020 року

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з лікувальної роботи

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» д.м.н., професор

А.Г. Іфтодій

01 2020 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри урології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Наконечного Йосифа Андрійовича «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування»

Ми, нижчепідписані, члени комісії – завідувач кафедри урології та нейрохірургії, професор, д.мед.н Федорук О.С., професор, д.мед.н. Зайцев В.І., доцент, к.мед.н. Ілюк І.І. склали даний акт про те, що на кафедрі урології та нейрохірургії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» з 2019 року у навчальний курс впроваджені результати дисертаційної роботи аспіранта Наконечного Йосифа Андрійовича.

У курс лекцій та практичних занять для студентів IV курсів факультету «Медицина», для лікарів-інтернів та для слухачів факультету післядипломної освіти впроваджені положення, нові наукові дані та практичні рекомендації дисертаційної роботи Й.А. Наконечного «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування» та інформаційних листів: «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 2 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 117. 5 с. і «Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле»: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 3 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 118. 5 с.

Голова комісії –

завідувач кафедри урології

та нейрохірургії ВДНЗ України

«Буковинський державний медичний університет»

Члени комісії:

О.С. Федорук

В.І. Зайцев

І.І. Ілюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
(навчальної роботи) Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова,
професор Юрій ГУМІНСЬКИЙ



«23» 01 2020 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри урології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Наконечного Йосифа Андрійовича «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування»

Ми, нижчепідписані, члени комісії – керівник навчального відділу Фоміна Л.В. – д-р. мед.н., професор; завідувач кафедри хірургії №1 Шапринський В.О. – д-р.мед. наук, професор; Барало І.В. – зав. курсу урології, к.мед.н., доцент склали даний акт про те, що на кафедрі хірургії №1, курс урології Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова з 2019 року у навчальний курс впроваджені результати дисертаційної роботи аспіранта Наконечного Йосифа Андрійовича.

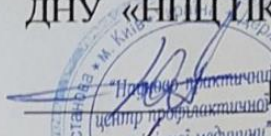
У курс лекцій та практичних занять для студентів IV курсів медичного факультету, для лікарів-інтернів та для слухачів факультету післядипломної освіти впроваджені положення, нові наукові дані та практичні рекомендації дисертаційної роботи Й.А. Наконечного «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування» та інформаційних листів: «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 2 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 117. 5 с. і «Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле»: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 3 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 118. 5 с.

Голова комісії: проф. Л.В. ФОМІНА

Члени комісії: проф. В.О. ШАПРИНСЬКИЙ

доц. І.В. БАРАЛО

Затверджую
Заступник директора
з наукової роботи
ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС


Ю.Б.Ященко
2020 р.

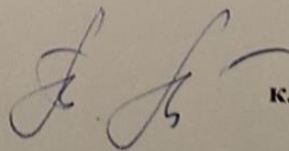
М.П.

Акт впровадження інновації в навчальний процес

1. **Назва пропозиції:** Прогностичні фактори непліддя при первинному варикоцеле.
2. **Джерело інформації та вид інновації:** Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, випуск 2 з проблеми «Урологія», № 117 – 2019. «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле».
3. **Автори інновації:** Наконечний Й.А.
4. **Установи-розробники:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології ФПДО
5. **Назва наукової установи, у якій впроваджено:** Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами
- Назва структурних підрозділів:** Навчальний центр «Інститут післядипломної освіти»
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** Курси інформації та стажування: «Інноваційні мініінвазивні технології в сучасній урології», лекції на лікарських конференціях.
7. **Контингент слухачів:** 10 слухачів (лікарі-урологи, ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС)
8. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає.

Завідувач Центру підвищення
кваліфікації лікарів

Дата: «10» лютого 2020 р.



к.м.н. Ласиця Т.С.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член-кор. НАМН України, професор

М.Р. Гжегоцький

« 14 » листопада 2020 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри урології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Наконечного Йосифа Андрійовича «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування»

Ми, нижчепідписані, члени комісії – завідувач кафедри урології ФПДО, проф., д-р мед. наук Боржієвський Андрій Цезарович, доцент, д-р мед. наук Мищик Юліан Олегович, доцент, канд. мед. наук Пасічник Сергій Миколайович склали даний акт про те, що на кафедрі урології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з 2019 року у навчальний курс впроваджені результати дисертаційної роботи аспіранта Наконечного Йосифа Андрійовича.

У курс лекцій та практичних занять для студентів IV курсів медичного факультету, для лікарів-інтернів та для слухачів факультету післядипломної освіти впроваджені такі дані:

- У хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. вагомими прогностичними маркерами ураження яєчок за результатами соноеластографії є: індекс резистентності інтратестикулярних артерій понад 0,66, діаметр вен гроноподібного сплетення сім'яного канатика у стані спокою у горизонтальному положенні більший за 2,4 мм, а під час проби Valsalva у вертикальному положенні – за 3 мм, швидкість ретроградного кровоплину у варикозно-розширених венах сім'яного канатика під час проби Valsalva вища за 2 см/с, тривалість венозного рефлюксу довша за 1,1 с та еластограма лівого яєчка понад 2 бали.
- Серед показників спермограми найбільш показовими прогностичними предикторами ураження яєчок та відповідно імовірного розвитку непліддя при варикоцеле є абсолютна кількість сперматозоїдів в еякуляті на рівні 41,3 млн та менше і фрагментація ДНК сперматозоїдів понад 2,3%.
- До сильних прогностичних факторів імовірності розвитку непліддя у чоловіків з варикоцеле слід віднести: у сироватці внутрішньої сім'яної вени – активність глутатіонпероксидази 148,55 нмоль GSH/хв×г Нб та менше, глутатіонредуктази 32,7 мкмоль NADPH/хв×г Нб та менше, глутатіонтрансфери 137 нмоль GSH/хв×г Нб та менше; у сперматозоїдах – концентрацію малонового діальдегіду понад 181 нмоль/мг протеїну, активність глутатіонпероксидази 4,7 мкмоль GSH/хв×мг протеїну та менше, аргінази 46 нмоль сечовини/хв×мг протеїну та менше, індуктибельної синтази оксиду азоту понад 1,2 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну та конститутивної синтази оксиду азоту 4,4 пмоль цитруліну/хв×мг протеїну та менше, іон-транспортальної системи натрій, калієвої аденозинтрифосфатази 37 нмоль Рі/хв×мг протеїну та менше; у сім'яній рідині – загальної антиокислювальної здатності 1760 μ M та менше.
- Прогностичними критеріями формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле зарекомендували себе рівень у сироватці периферійної крові IFN- γ вищий за 12,4 пг/мл, а у сім'яній рідині – рівень spIL-1 β нижчий за 50,4 пг/мл і рівень spIL-6 понад 49,5 пг/мл.

Голова комісії –
завідувач кафедри урології ФПДО
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
Члени комісії:

А.Ц. Боржієвський
Ю.О. Мищик
С.М. Пасічник



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи
Української медичної стоматологічної академії,
доктор медичних наук, професор

І.В.Ксьонз

2020 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри урології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Наконечного Йосифа Андрійовича «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування»

Ми, нижчепідписані, члени комісії – завідувач кафедри урології з судовою медициною УМСА, проф., д-р мед. наук Саричев Леонід Петрович, доцент, канд. мед. наук Сухомлин Сергій Адольфович, доцент, канд. мед. наук Саричев Ярослав Володимирович склали даний акт про те, що на кафедрі урології Української медичної стоматологічної академії з 2019 року у навчальний курс впроваджені результати дисертаційної роботи аспіранта Наконечного Йосифа Андрійовича.

У курс лекцій та практичних занять для студентів IV та V курсів медичного факультету, для лікарів-інтернів та для слухачів факультету післядипломної освіти впроваджені положення, нові наукові дані та практичні рекомендації дисертаційної роботи Й.А. Наконечного «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування» та інформаційних листів: «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 2 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 117. 5 с. і «Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле»: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 3 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 118. 5 с.

Голова комісії –

завідувач кафедри урології урології з судовою медициною
Української медичної стоматологічної академії

Л.П.Саричев

Члени комісії:

С.А.Сухомлин

Я.В.Саричев

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківської медичної академії
післядипломної освіти
професор, д. мед. наук

М.А. Георгіянц

2020 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри урології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Наконечного Йосифа Андрійовича «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування»

Ми, нижчепідписані, члени комісії – завідувач кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології д. мед. наук Антонян Ігор Михайлович, професор, д. мед. наук Россіхін Василь Васильович, доцент, к. мед. наук Мегера Валерій Вікторович склали даний акт про те, що на кафедрі загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти з 2019 року у навчальний курс впроваджені результати дисертаційної роботи аспіранта Наконечного Йосифа Андрійовича.

У курс лекцій та практичних занять для лікарів-інтернів та для лікарів-курсантів циклів ТУ та спеціалізації кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти впроваджені положення, нові наукові дані та практичні рекомендації дисертаційної роботи Й.А. Наконечного «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування» та інформаційних листів: «Прогностичні фактори непліддя за показниками про-/антиоксидантної системи у чоловіків із лівобічним варикоцеле»: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 2 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 117. 5 с. і «Соноеластографічні предиктори чоловічого непліддя у чоловіків з варикоцеле»: інформаційний лист / Львівський національний університет імені Данила Галицького. Вип. 3 з проблеми «Урологія». Київ, 2019. № 118. 5 с.

Голова комісії –

завідувач кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології
Харківської медичної академії післядипломної освіти

Члени комісії:

І.М. Антонян

В.В. Россіхін

В.В. Мегера