

О.Л. Івахненко, О.П. Стрілець, Г.І. Кабачний, Л.С. Стрельников

## ЧОЛОВІЧЕ БЕЗПЛІДДЯ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** чоловіче безпліддя, сперматогенез, гормональні препарати, тестостерон, гонадотропіни.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, сперматогенез, гормональные препараты, тестостерон, гонадотропины.

**Keywords:** male infertility, spermatogenesis, hormonal agents, testosterone, gonadotropins.

У статті розглянуто сучасні підходи до лікування чоловічого безпліддя з огляду на його етіологічну гетерогенність. Доведено перспективність створення нових вітчизняних негормональних препаратів для відновлення фертильності чоловіків, зокрема, стимуляції сперматогенезу.

В статье рассмотрены современные подходы к лечению мужского бесплодия с точки зрения его этиологической гетерогенности. Доказана перспективность создания новых отечественных негормональных препаратов для восстановления фертильности мужчин, в частности, стимуляции сперматогенеза.

The modern approaches to the treatment of male infertility in terms of its etiologic heterogeneity were described at the article. The development of promising new domestic nonhormonal agents for the restoration of male fertility, in particular stimulation of spermatogenesis, was grounded.

На сьогоднішній день за показниками народжуваності та природного приросту населення Україна посідає останнє місце серед європейських держав, що свідчить про кризу демографічної ситуації у країні. Суттєву роль в її загостренні відіграє зростання кількості безплідних подружніх пар, яке за даними соціологічних досліджень на цей час складає 8-20% від загальної кількості сімей у різних регіонах України [3,37]. У 2000 році комітетом ВООЗ рівень безпліддя у 15% було рекомендовано вважати критичним для збереження нації, а його досягнення надає проблемі репродукційного здоров'я населення державного значення [36].

«Безпліддя» сімейної пари – це відсутність вагітності при регулярному статевому житті без контрацепції протягом одного року (ВООЗ 2000) [36]. Оскільки репродукція людини – двосидна функція, що безпосередньо пов'язана як з жіночим, так і з чоловічим організмом, прийнято виділяти: пари, в яких жінка субфертильна або безплідна, чоловік фертильний; пари, де жінка фертильна, чоловік субфертильний або безплідний; пари, де обидва партнери субфертильні, та подружжя, причину безпліддя яких виявити не вдалося. Дослідження останніх років показали, що все частіше причиною безплідного шлюбу стає чоловічий фактор та складає на сьогоднішній день за різними даними від 30 до 60%. При цьому тільки у одного з десяти чоловіків виникнення інфертильності пов'язано з вродженими генетичними, анатомічними, ендокринологічними чи імунологічними факторами. У більшості випадків порушення фертильності є надбаним [5]. В сучасних умовах чоловіча репродуктивна система зазнає потужного впливу різноманітних шкідливих факторів, що пов'язані з урбанізацією, забрудненням навколишнього середовища, використанням продуктів хімічного синтезу та генетичної модифікації. Це радіація та високочастотне випромінювання, хімічні речовини, що застосовуються в промисловості, харчові добавки та консерванти, алкоголь та наркотики, стрес та гіподинамія [12, 26]. Не останнє місце серед причин, що призводять до інфертильності чоловіків належить системним захворюванням (туберку-

льозу, цирозу печінки, хронічній нирковій недостатності, хронічним захворюванням органів дихання, цукровому діабету, ожирінню, ендокринопатії і т.ін.); хірургічним втручанням, окремим видам лікування, а саме: протипухлинній променевої, гормоно- та хіміотерапії, застосуванню психотропних засобів, гіпотензивних препаратів, антибіотиків, нітрофуранів [3,16,28,35]. Всі зазначені вище фактори можуть призвести до пригнічення репродуктивної функції чоловіків, зокрема сперматогенезу, що викликано порушеннями у системі гіпоталамус-гіпофіз-гонади: недостатньою секрецією гонадотропного рилізінг-гормону (ГнРГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), надлишком естрогенів, гіперпролактинемією [50]. Етіологічна гетерогенність чоловічого безпліддя робить його лікування досить складним та різнонаправленим. В залежності від причин чоловічої інфертильності та її форм застосовують такі види лікування: консервативне, хірургічне та альтернативне – допоміжні репродуктивні технології. Останні застосовуються лише при безуспішності використання попередніх методів. В цьому випадку лікарі – репродуктологи орієнтуються лише на можливість отримання сперматозоїдів незалежно від причин безпліддя. Таке лікування слід вважати симптоматичним, оскільки причина не усувається, залишається ризик виникнення різноманітних ускладнень для майбутньої дитини та є вірогідність пошкодження репродуктивних систем чоловіка (під час вилучення сперматозоїдів) та жінки (при гіперстимуляції) [31].

Консервативне лікування розпочинається з загальних організаційних та лікувальних заходів: усунення виробничих та побутових шкідливостей, що можуть негативно впливати на чоловічу репродуктивну систему, налагодження нормального ритму праці та відпочинку, повноцінне харчування, лікування супутніх захворювань, упорядкування ритму статевого життя. Для виключення дії факторів, що викликають депресію, стан остраху, неврози, призначають адаптогени (елеутерокок, женьшень та ін.), які підвищують стійкість організму до стресів, препарати фосфору (фітин, гліцерофосфат кальцію), які по-



кращують діяльність нервової системи, а при підвищеному збудженні та дратівливості хворого – препарати бромиду, настоянки пустирнику (собачої кропиви), валеріани. Іноді використання таких профілактичних заходів є достатнім для нормалізації репродуктивної системи [5,30]. На сьогоднішній день основну роль у медичній практиці при лікуванні чоловічого безпліддя прийнято відводити застосуванню гормональних препаратів, що призначаються з метою заміщувальної, блокуючої та стимулюючої терапії: андрогени, гонадотропіни, антиестрогени та агоністи дофамінових рецепторів. Існує велика кількість андрогенних препаратів для замісної терапії, в першу чергу це препарати тестостерону та його похідних. При цьому Європейською асоціацією урологів рекомендується корекція андрогенної насиченості організму препаратами тестостерону, що не викликають підвищення рівня гормону вище фізіологічного та не призводять до пригнічення сперматогенезу. В багатьох країнах найбільш розповсюджені ін'єкційні форми ефірів тестостерону, тестостерону пропіонат і фенілпропіонат; тестостерону капроноат (деканоат) і ізокапроноат; тестостерону енантат; тестостерону ципіонат; тестостерону ундеканоат; тестостерону буциклат; комбінація ефірів тестостерону; мікросфери тестостерону [5]. Широко використовується пероральний препарат – ундеканоат тестостерону (Андріол «Organon» (Нідерланди), «R.P.Scherer» (Франція), Андроксон «Organon» (Нідерланди)). При попаданні в шлунково-кишковий тракт він добре всмоктується та з лімфою потрапляє до органів-мішеней: яєчків, кісткової тканини, м'язів, шкіри та волосся, головного мозку. Відмічається, що ця форма не створює гіперконцентрацій, але протягом 25% часу дії препарату максимальний рівень тестостерону знаходиться нижче 10 нмоль/л. Крім цього, короткий період напіввиведення (2 години) призводить до необхідності трьохразового прийому таблеток на добу, а непростіна абсорбція та відносно висока вартість препарату обмежують його широке застосування. Згідно з даними закордонних дослідників позитивний вплив тестостерону ундеканоата (крім комбінованого застосування із тамоксифеном) на якість сперми не підтверджений контрольованими випробуваннями [5, 8]. Широке застосування в сучасній клінічній практиці отримали препарати тестостерону для внутрішньом'язового введення. В більшості випадків вони досягають максимальної концентрації в плазмі крові протягом 72 годин після введення. Протягом наступних 10-21 днів рівень тестостерону прогресивно знижується. Найбільш поширені олійні розчини тестостерону енантата та ципіоната, які вводять в дозах від 200 до 400 мг кожні 3-4 тижня. Важливим недоліком подібних препаратів є наявність значних коливань рівня тестостерону крові при їх застосуванні, при чому в перші дні після введення рівень тестостерону часто значно вище, а в останні – менше, ніж фізіологічне значення [14,17]. Пролонгований препарат для внутрішньом'язового введення Небідо «SheringAG» (Німеччина) містить 1000 мг тестостерону ундеканоата в 4 мл касторової олії та вводиться дуже повільно (протягом 60 секунд) глибоко в сідничну ділянку. При

використанні Небідо стабільний рівень тестостерону в межах фізіологічних значень досягається протягом 3 днів після введення та зберігається близько 12 тижнів, завдяки тому, що тестостерону ундеканоат поступово вивільняється із депо та розщеплюється сироватковими естеразами на тестостерон та ундеканову кислоту. В зв'язку з цим інтервал між ін'єкціями при застосуванні Небідо: 10-14 тижнів або 4 рази на рік, а при застосуванні тестостерону енантата або ципіоната – 2-3 тижні або 17-26 ін'єкцій на рік. Загалом всім внутрішньом'язовим препаратам ефірів тестостерону притаманний виражений та швидкий ефект, але необхідність ін'єкцій, коливання плазменної концентрації тестостерону (від супра- до субфізіологічного рівня), неможливість швидкого припинення дії при появі побічних ефектів роблять дані лікарські препарати не дуже прийнятливими [7,13]. В останні роки були створені препарати тестостерону для трансдермального використання. До них відносяться гелі тестостерону та дегідротестостерону, а також пластири двох типів – скротальні, що застосовуються на мошонці, та нескротальні, що застосовуються на інших ділянках шкіри. Застосування скротальних пластирів, окрім незручності, пов'язаної з фіксацією, супроводжується підвищеними рівнями дигідротестостерону крові, що пояснюється відновленням тестостерону 5 $\alpha$ -редуктазою, що міститься в шкірі мошонки. Цього недоліку позбавлені нескротальні пластири, однак, вони доволі часто (32% випадків) викликають подразнення шкіри, а у 12% пацієнтів розвивається алергічний дерматит. Гелі тестостерону та дигідротестостерону забезпечують стабільну концентрацію в крові та зручність використання, але існує досить велика імовірність виникнення супрафізіологічної концентрації через високу швидкість абсорбції, та можливість контакту партнерш з препаратом через велику поверхню нанесення. На сьогодні використовується Андрогель «Solvay Pharma» (Бельгія) – прозорий водно-спиртовий гель, що містить 1% тестостерону. Йому притаманні не тільки висока ефективність, а й добрий комплаєнс, що дозволяє повністю контролювати терапію – доволі легко підбирати дозування та швидко змінювати його при необхідності. Зазвичай Андрогель призначають в дозі 50 мг/добу [14,17]. Тестостерон може бути використаний у вигляді кристалічних імплантантів, які вводяться підшкірно, та забезпечують рівномірне виділення гормону протягом 6 місяців, при цьому необхідність оперативного втручання, можливість екструзії та висока вартість обмежують їх використання [30]. Серед синтетичних аналогів тестостерону на сьогоднішній день продовжують призначати хворим на гіпогонадізм чоловікам местеролон (Провірон «Bayer Shering Pharma» (Німеччина)), не зважаючи на те, що плацебо-контрольовані дослідження показали доцільність його застосування тільки у випадках, коли необхідна цілеспрямована стимуляція дигідротестостеронзалежних тканин (наприклад, сім'яних пухирців) [5]. Загалом, окрім відомих побічних ефектів застосування зовнішніх андрогенів, особливу увагу слід приділяти можливості стимулювання росту осередків раку передміхурової залози та стимулювання еритро-



поезу – значному збільшенню кількості еритроцитів, що супроводжується небезпечним збільшенням в'язкості крові [29,33,34].

При недостатності гіпоталамуса (синдром Кальмана або ідіопатичні форми) після першого етапу лікування (застосування препаратів тестостерону) призначають препарати ГнРГ або гонадореліна ацетата. Препарати ГнРГ для імпульсного призначення (Лютрелф «Ferring» (Німеччина)) вводять за допомогою зовнішнього мікронасосу підшкірно в дозі 5-20 мкг/імпульс кожні 120 хвилин. Такий самий механізм введення характерний для триптореліну (Декапептил Депо «Ferring» (Німеччина)) – синтетичного аналогу ГнРГ (6-Д-гонадорелін). Завдяки заміні 6-го амінокислотного залишку в молекулі природного рилізину спорідненість до рецепторів ГнРГ виявилась більш вираженою, а період напіврозпаду подовжений в декілька разів. Імпульси ГнРГ посилюють гіпофізарну секрецію гонадотропінів, які, в свою чергу, стимулюють продукцію стероїдів та визрівання сперматозоїдів в яєчках. Лікування проводять до появи терапевтичного ефекту, що може тривати декілька років. ГнРГ терапія не використовується для пацієнтів зі зниженою якістю еякуляту, при цьому вони мають нормальний або підвищений ФСГ-рівень [5,17,29,30]. Як альтернативу при недостатності гонадотропної функції гіпофіза та, як наслідок, порушеннях сперматогенезу можна використовувати хоріонічний гонадотропін (ХГ) та менопаузальний гонадотропін (МГ). Людський хоріонічний гонадотропін – поліпептид із дією лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що регулює тестикулярні клітини Лейдига та виробництво тестостерону. Лікування препаратами ХГ (Профазі «Сероно» (Швейцарія), Хоріогонін (Угорщина), Хоріонічний гонадотропін (Росія), Прегніл «Organon» (Нідерланди), Бігонаділ (Польща), Хорагон «Ferring» (Німеччина), Предалон «Organon» (Нідерланди)) проводять в дозі 1000-2500 МО внутрішньом'язово або підшкірно 2-3 рази на тиждень, з наступним зниженням до 75 МО, а при ініціації сперматогенезу – до 25 МО. Практично для всіх вищезазначених препаратів характерна можливість алергічної реакції організму на чужерідні білкові компоненти сечового походження. Цього недоліку позбавлений рекомбінантний препарат швейцарської фірми «Сероно» Овідрел. Монотерапія хоріогоніном найбільш ефективна у пацієнтів з частковим дефіцитом гонадоліберина, об'єм тестикул яких вище 4 мл. Для лікування порушень сперматогенезу, окрім випадків нормогонадотропії, використовують сумісно препарати ХГ та МГ [5,9,30]. Людському менопаузальному гонадотропіну, що отримують із сечі жінок, які знаходяться у менопаузальному періоді, притаманні ефекти лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів. До цих препаратів належать Менопур «Ferring» (Німеччина), Гонадотропін менопаузальний для ін'єкцій (Росія), Хумегон «Organon» (Нідерланди). Зазвичай дозування препаратів МГ складає 75-150 МО. Комбінаційне застосування менотропінів із препаратами ХГ значно збільшує тестикулярний об'єм та стимулює сперматогенез у чоловіків із гонадотропним гіпогнадізмом [15,33]. Високоочищеному ФСГ та його

рекомбінанту (Пурегон «Organon» (Нідерланди), Гонал-Ф «Сероно» (Швейцарія)) притаманна більш виражена дія, ніж МГ. ФСГ стимулює сперматогенез через клітини Сертолі, які виробляють глобулін, що зв'язує андрогени, та інгібін; ефект лютеїнізуючого гормону відсутній повністю [15, 30]. Результати досліджень із виявлення впливу ФСГ на сперматогенез при монотерапії є досить суперечливими і у більшості випадків свідчать про його відсутність або малоефективність; виключення складає синдром «фертильного євнуха» [5].

Іншим напрямком у лікуванні чоловічого безпліддя є застосування негормональних антиестрогенних препаратів – тамоксифену та кломіфену цитрату. Механізм їхньої дії заснований на блокуванні цитоплазматичних рецепторів естрогену у гіпоталамусі, створюючи таким чином ілюзію дефіциту естрогену, завдяки чому збільшується частота та амплітуда пульсу ГнРГ. На сьогодні кломіфену цитрат (Клостилбегит «Egis» (Угорщина), Серофен (Італія), Кломід «Merrel dow» (Великобританія), Динерик «Merrel» (Німеччина), Серпафар «Faran Laboratories sa» (Греція), і т.ін.) використовується при лікуванні гіпо- та нормогонадотропного гіпогнадізму в дозах: 25-50 мг/доб або 100 мг через день [19]. Зазвичай це призводить до збільшення концентрації та рухливості сперматозоїдів, але є чоловіки нечутливі до дії препаратів кломіфену цитрату: або суттєво підвищуються рівні ЛГ та тестостерону, а продукція ФСГ не змінюється, або продукція обох гонадотропінів змінюється несуттєво. Доля таких чоловіків досягає 30%. Як недолік застосування кломіфену цитрату можна вважати можливість появи гінекомастії [29,30]. Тамоксифену (Тамоксифен-Ебеве «Ebewe arzeneimittel gmbh» (Австрія), Тамоксифенбене «Ludwig merckle» (Австрія), Нолвадекс «Zeneca» (Великобританія), Норвадекс «I.C.I.» (Великобританія), Зитазоніум «Egis» (Угорщина), Земид «Wyeth Group» (Німеччина), Тамоксифен – Тева «Teva» (Ізраїль)) притаманний менш виражений антиестрогенний ефект, він також сприяє підвищенню концентрації сперматозоїдів, але поліпшення рухливості та зменшення кількості морфологічно неправильних форм не спостерігається [19]. Існують данні про ефективність використання в лікуванні олігоастенозооспермії наступних комбінацій препаратів: тамоксифену цитрат + калікреїн та тамоксифену цитрат + ундеканоат тестестерону, що свідчить про можливість застосування цих препаратів при ідіопатичному безплідді [32,34]. Для чоловіків, що страждають на ожиріння зі слабким гіпогнадізмом вважається доцільним застосування інгібіторів ароматази (тестолактону – 50-100 мг<sup>2</sup> рази на день; анастрозолу/аримидексу 1 мг щодня), які пригнічують активність ферменту, що перетворює андрогени в естрогени, та сприяють підвищенню продукції ЛГ та ФСГ, але концентрація сперматозоїдів при цьому суттєво не змінюється [5]. Коли безпліддя чоловіків пов'язано з надлишковою продукцією пролактину, ефективно застосувати бромкриптин (Парлодел «Sandoz» (Великобританія), Правідел «Sandoz» (Німеччина), Лактодель «Amoun» (Єгипет), Парлодел «Дарниця» (Україна) і т.ін.) та каберголін



(Достінекс «PHARMACIA & UPJOHN S.p.A.» (Італія)), який є агоністом дофамінових рецепторів. Він гальмує секрецію гормонів передньої долі гіпофіза, а саме, пролактину, та є дієвим тільки при високих концентраціях останнього. При субнормальних концентраціях пролактину призначення подібних препаратів не є доцільним [5,29,30]. Існує ряд препаратів для стимуляції сперматогенезу, розроблених на основі аргініну (Піроглутамат аргініну (Японія), Вігодан (Німеччина)) та аргініну гідрохлориду (Біоаргінін («Damor», Італія), Biofertil M («Casen Fisons», Іспанія), Carginine («Coraltis», Ізраїль), Спермаргін («Isnardi», Італія), Вірідекс («Transpharma», Франція)). Ці препарати призначають у великих дозах від 500 мг до 4 г на добу протягом близько 3 місяців, що суттєво впливає на ціну курсу лікування [19].

Окреме місце серед препаратів для лікування чоловічого безпліддя належить так званим органопрепаратам – пептидним комплексам, що виділені з різних органів та тканин тварин. Екстракт передміхурової залози великої рогатої худоби представлений на вітчизняному ринку наступними препаратами: Простатилін «Самсон-Мед», «Цитомед», «Мікроген» (Росія), «Лекхім» (Україна), Сампрост «Самсон-Мед», «Ніжфарм» (Росія), Вітапрост «Ніжфарм» (Росія), Раверон «Робафарм АГ» (Швейцарія), Уропрост «Альтфарм» (Росія), та застосовується при лікуванні простати. Нормалізація під дією даних препаратів функцій передміхурової залози сприяє відновленню бактерицидних властивостей її секрету, а завдяки поліпшенню мікроциркуляції та підвищенню імунорезистентності, пригнічується активність запального процесу, що в свою чергу викликає збільшення кількості та поліпшення рухливості сперматозоїдів [4,10]. До органопрепаратів належить також Калікреїн (екстракт з підшлункової залози), що впливає на генеративну функцію через поліпшення кровопостачання яєчка. Тесталамін (комплекс білків та нуклеопротейдів, що виділені із сім'яників великої рогатої худоби), розроблений Клінікою Інституту біорегуляції та геронтології (Росія), використовується як біологічно активна добавка (2-3 рази на добу протягом 10-15 днів з повторенням курсу через 3-6 місяців), що стимулює потенцію та регулює вміст гормонів. Усі органопрепарати мають обмежений строк зберігання та труднощі дозування [11].

Серед фітопрепаратів, досить популярних за останні роки, слід відмітити екстракти з плодів пальми сабаль (Простагут форте «Dr. Willmar Schwabe» (Німеччина)), плодів пальми повзучої (Простаплант «Dr. Willmar Schwabe» (Німеччина), Простамол Уно «Берлін-Хемі» (Німеччина), Перміксон «Pierre Fabre Medicament» (Італія)), БАДи українського виробника фірми «Нутрімед»: Аденофіт, Неопрост, Камавит, які рекомендовані для використання в комплексному лікуванні чоловічого безпліддя, але не є досить ефективними при монотерапіях [18,22,27]. Окремо для лікування ідіопатичної олігозооспермії виділяють антиоксидантну терапію, а саме, застосування вітамінів С та Е, рибоксину, оротату калія [1]. Для створення високої концентрації лікарських речовин в статевих органах коферменти реакцій біологічного окислення (нікотинамід, рибофлавін, токоферол ацетат і т.ін.) вводять лімфотропним шляхом перед

сеансом гіпербаричної оксигенації, що дозволяє відновити енергетичне забезпечення сперматозоїдів, і, як наслідок, покращити кількісні та якісні показники сперматогенезу. Але це можливо проводити лише при стаціонарному лікуванні та переважно при астенозооспермії [21]. Для лікування аутоімунного безпліддя чоловіків пропонується застосувати преднізолон (Преднізолон «Дарниця» (Україна)) внутрішньом'язово у добовій дозі 1,2 мг на кг маси тіла хворого протягом 5 днів з наступним проведенням курсу плазмозаміщення для нормалізації кількості антиспермальних антитіл [24]. Серед розроблених методів лікування, що не знайшли широкого використання: ін'єкції суспензій клітин Лейдига (клітин ембріональної тестикулярної тканини), проведення 10-15 внутрішньовенних інфузій озонованого фізіологічного розчину або введення імуносорбенту (гемадезу, поліглюкіну, реополіглюкіну), кріоплазмозаміщення та низькоінтенсивна лазеротерапія [2,6,20,23,25].

На основі наведених вище даних можна зробити висновок, що на сьогодні в андрологічній практиці не має однозначного терапевтичного підходу до лікування чоловічого безпліддя. Це викликано як різноманітністю причин, недостатньою вивченістю механізму дії репродуктивної системи людини, так і суб'єктивністю підходів у дослідженнях. У консервативному медичному лікуванні продовжують лідувати гормональні препарати, дія яких на організм супроводжується різними негативними ускладненнями, а терапія займає досить тривалий час. Негормональні препарати представлені обмеженим переліком імпортованих лікарських засобів, які з одного боку, є недостатньо ефективними або токсичними, а з другого – дорогими. Біологічно активна сполука 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти (катіазин), розроблена Інститутом проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данілевського АМН України, у малій дозі стимулює сперматогенез, за рахунок нормалізації гормональної функції яєчка, активізації серотонінергічної системи мозку і ліквідації наслідків оксидативного стресу та є перспективною для створення вітчизняних лікарських препаратів для стимуляції сперматогенезу та лікування чоловічого безпліддя.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. 59748 Україна, МПК7 А 61 К 31/19, А 61 К 31/355, А 61 К 31/70. Спосіб лікування олігозооспермії / [Бондаренко В. О. та ін.]; заяв. та патент. Інст. пробл. ендокр. патол. ім. В. Я. Данілевського АМН Укр.. – № 20021210033; заявл. 12.12.03; опубл. 15.09.03, Бюл. № 9.
2. Пат. 62075 Україна, МПК7 А 61 N 5/067 Спосіб лікування хворих з патологією сперматогенезу / [Чайка В.К. та ін.]; заяв. та патент. Донець. держ. мед. Універ. ім. М. Горького. – № 2002087031; заявл. 28.08.02; опубл. 15.12.03, Бюл. № 12.
3. Черних В. П. Значення фармації для поліпшення демографічної ситуації в Україні / В.П. Черних, С.М. Дрогозов, Г.В. Зайченко // Актуальні питання репродукт. фармакол.: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., 21 листоп. 2008 р.: тези допов. – Х., 2008. – С. 3-6.
4. Аль-Шукри С.Х. Применение простатилена в урологии / С.Х. Аль-Шукри, Ю.А. Бобков, А.Г. Горбачов [и др.] // Урология. – 2003. – №6. – С.32-36.
5. Артифексов С.Б. Диагностика и лечение заболеваний поло-





- вой сферы у мужчин / С.Б. Артифексов, Д.И. Рыжаков. – Н. Новгород: НГМА, 2003. – 235с.
6. *Бондаренко В.А.* Эффективность низкоинтенсивной лазеротерапии при мужском бесплодии различного генеза / *В.А. Бондаренко, А.И. Гладкова* // *Здоровье мужчины.* – 2004. – № 3. – С. 226-229.
  7. *Гамидов С.И.* Современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения гипогонадизма у мужчин / *С.И. Гамидов, В.В. Иремашвили* // *Русский медицинский журнал.* – 2006. – Т. 14, № 28.
  8. *Горпиченко И.И.* Заместительная гормонотерапия препаратом Андриол у пожилых мужчин / *И.И. Горпиченко, К.Р. Нуриманов* // *Здоровье мужчины.* – 2004. – № 3. – С. 87-88.
  9. *Горпиченко И.И.* Основные направления в использовании гонадотропинов для лечения мужского бесплодия / *И.И. Горпиченко* // *Здоровье мужчины.* – 2002. – № 1. – С. 77-80.
  10. *Гурженко Ю.Н.* Препараты фирмы «Лекхим» (Украина) в андрологической практике / *Ю.Н. Гурженко* // *Здоровье мужчины.* – 2004. – № 3. – С. 67-71
  11. *Долгов Г.В.* Применение просталамина и тесталамина при лечении мужского бесплодия / *Г.В. Долгов, В.Х. Хавинсон* // *Бесплодие. Вспомогательные репродуктивные технологии.* – Киев. – 1999. – С. 102.
  12. *Зачепило А.В.* Особенности этиологии и патогенеза нарушений функции мужской репродуктивной системы, обусловленных экологическими факторами / *А.В. Зачепило, С.Б. Артифексов* // *Проблемы репродукции.* – 2007. – № 4. – С. 76-80.
  13. *Избасаров А.И.* Оценка эффективности и безопасности гормональной терапии препаратом тестостерона пролонгированного действия / *А.И. Избасаров, И.Т. Сейлханов, Р.А. Касымалиева* // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2009. – № 2. – С. 130.
  14. *Калинченко С.* Возрастной дефицит андрогенов (синдром PADAM) у мужчин: диагностика и лечение / *С.Калинченко, В.Вадов, Л.Ворслов* // *Врач.* – 2003. – № 6 – С. 21-27.
  15. *Китаев Э.М.* Короткая схема стимуляции сперматогенеза гонадотропинами в процедурах вспомогательной репродукции / *Э.М. Китаев, А.И. Никитин*, [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 1999. – № 1. – С. 32-34.
  16. *Лисаковская О.В.* Влияние антибактериальных препаратов на качество эякулята мужчин репродуктивного возраста / *О.В. Лисаковская* // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2003. – № 3. – С. 26-27.
  17. *Мельниченко Г.* Гипогонадотропный гипогонадизм (синдром Каллмана) у мужчин / *Мельниченко Г., Пронин В., Воробьев А., Гурова О.* // *Врач.* – 2003. – № 6. – С. 24-27.
  18. *Михайлова Т.А.* Фитопрепараты в лечении пациентов с хроническим простатитом и ранними стадиями ДГПЖ / *Т.А. Михайлова* // *Русский медицинский журнал.* – 2007. – Т. 15, № 5. – С. 13-20.
  19. От субстанции к лекарству / *[Безуглый П.А., Болотов В.В., Грищенко И.С. и др.]*; под ред. *В.П. Черных.* – Х. : Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
  20. Пат. 2026643 Российская Федерация, МПК7 А 61 В 17/00, А 61 К 35/48. Способ лечения больных с нарушением мужской половой функции методом трансплантации / *[Зыбин Д.В., Пригода А.С., Васильев В.И. и др.]*; заяв. и патент. *Зыбин Д.В.* – № 92015909/14; заявл. 25.12.92; опубл. 20.01.95.
  21. Пат. 2152210 Российская Федерация, МПК7 А 61 К 31/35, А 61 К 31/465, А 61 К 31/525, А 61 G 10/02. Способ лечения бесплодия у мужчин / *[Александров В.П. и др.]*, *Фесенко В.Н.*; заяв. и патент. *Александров В.П., Михайличенко В.В., Печерский А.В.* др. – № 96121507/14; заявл. 28.10.96; опубл. 10.07.00.
  22. Пат. 2159122 Российская Федерация, МПК7 А 61 К 35/78. Средство, улучшающее качество спермы, и способ улучшения качества спермы / *Лисаковская О.В., Кропотов А.В., Хотимченко Ю.С.*; заяв. и патент. ООО «НПФ «Востокфарм». – №99120031/14; заявл. 20.09.99; опубл. 20.11.00.
  23. Пат. 2184550 Российская Федерация, МПК7 А 61 К 33/00, А 61 К 33/14. Способ лечения олигозооспермии / *Артюхин А.А., Ромашикина И.К., Соловьева Н.А.*; заявитель и патентообладатель Московская мед. академия им. *И.М. Сеченова.* – №2001117149/14; заявл. 22.06.01; опубл. 10.07.02.
  24. Пат. 2238096 Российская Федерация, МПК7 С 1 А 61 К 31/573, А 61 Р 15/08, А 61 М 1/38. Способ лечения аутоиммунного бесплодия у мужчин / *[Кореньков Д.Г., Александров В.П., Михайличенко В.В. и др.]*; заяв. и патент. Гос. образ. учрежд. дополн. профес. образ. Санкт-Петербург. мед. академия последипл. образов.; заявл. 20.11.03; опубл. 20.10.04.
  25. Пат. 2238110 Российская Федерация, МПК7 С 1 А 61 М 1/38, А 61 М 1/36. Применение криоплазмосорбции / *[Кореньков Д.Г., Марусанов В.Е., Александров В.П. и др.]*; заяв. и патент. Гос. образ. учрежд. доп. профес. образ. Санкт-Петербург. мед. акад. послед. образ. – № 2003138301/14; заявл. 29.12.03; опубл. 20.10.04.
  26. *Перфильева С.С.* Патоморфологические изменения в эндокринном аппарате яичек мужчин молодого возраста, страдающих алкоголизмом / *С.С. Перфильева* // *Бюлл. физиологии и патологии дыхания.* – Выпуск 24. – С. 90-92.
  27. *Процаков К. В.* Применение фитокомплексов Аденофит, Неопрост и Камавит в андрологической практике / *К.В. Процаков, А.И. Периуков* // *Здоровье мужчины.* – 2002. – №1. – С. 25-28.
  28. *Резниченко А.Г.* Влияние химио- и радиотерапии на сперматогенез у онкологических больных / *А.Г. Резниченко* // *Проблемы репродукции.* – 2007. – № 4. – С. 70-75.
  29. Репродуктивная эндокринология: в 2 т. / [под ред. *С.С. Йена, Р.Б. Джаффе*; пер. с англ. *В.И. Кандорора, Р.М. Пархимовича*; под ред. (и с предисл.) *И.И. Дедова*]. – М: Медицина, 1998. – Т.1. – 1998. – 702 с.
  30. *Сухих Г.Т.* Мужское бесплодие / *Г.Т. Сухих, В.А. Божедомов.* – М: Эксмо, 2009. – 240 с.
  31. *Шахова М.А.* Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении тяжелых форм мужского бесплодия / *М.А. Шахова* // *НМЖ.* – 2005. – № 4 – С. 101-106.
  32. *Adamopoulos D. A.* Medical treatment of idiopathic oligozoospermia and male factor subfertility / *D. A. Adamopoulos* // *Asian journal andrology.* – 2000. – № 2. – P. 25-32.
  33. *Liu P. Y.* The present and future state of hormonal treatment for male infertility / *P.Y. Liu, D. J. Handelsman* // *Human reproduction update.* – 2003. – № 1. – P. 9-23.
  34. *Madhukar D.* Hormonal treatment of male infertility : promises and pitfalls / *D. Madhukar, S. Rajender* // *Journal of Andrology.* – 2009/ – № 2. – P. 95-112.
  35. *Sharpe R. M.* Lifestyle and enviromental contribution to male infertility / *R. M. Sharpe* // *British Medical bulletin.* – 2000. – №3. – P. 630-642.
  36. WHO Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. – Cambridge : Cambridge University Press, 2000. – 353 p.
  37. <http://www.who.int/en/>

#### Відомості про авторів:

Ивахненко Елена Леонидівна, старший лаборант кафедри біотехнології НФаУ.

Стрельников Леонід Семенович, д. фарм. н., професор, завідуючий кафедрою біотехнології НФаУ.

Кабачний Геннадій Іванович, к. фарм. н., доцент кафедри біотехнології НФаУ.

Стрілець Оксана Петрівна, к. фарм. н., доцент кафедри біотехнології НФаУ.

**Адреса для листування:** м. Харків, вул. Блюхера, 4, кафедра біотехнології НФаУ. Тел.служб.: 706-47-87