

Г. М. Шаяхметова<sup>1</sup>, О. Є. Ткаченко<sup>2</sup>, В. М. Коваленко<sup>1</sup>

## Порушення чоловічої репродуктивної функції за метаболічного синдрому та підходи до фармакологічної корекції

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ

<sup>2</sup>Клініка репродуктивної медицини «Літа», м. Київ

*Ключові слова:* метаболічний синдром, чоловіча репродуктивна функція, фармакологічна корекція

Метаболічний синдром (МС) є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини, пов'язаних з веденням нездорового способу життя, а саме: обмеженням фізичної активності, типовою західною дієтою, яка прийнята в усьому світі завдяки смаковим якостям і ціні, зростанням емоційних навантажень, схильністю до шкідливих звичок. Даний синдром є сукупністю факторів ризику розвитку кардіоваскулярної патології та цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2), який включає абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, порушення толерантності до глюкози, гіпертензію, гіперкоагуляційний синдром, жировий гепатоз, мікроальбумінурію, ранній атеросклероз, апное уві сні та ін. [1].

Епідеміологічні дані наочно свідчать про те, що збільшення частоти чоловічого безпліддя сьогодні відбувається на тлі «неінфекційних епідемій» XXI століття: МС, ожиріння і ЦД-2. Незважаючи на те, що основою лікування МС та ожиріння має бути поєднання дієтотерапії та дозованих фізичних навантажень, на практиці використання лише немедикаментозних методів корекції маси тіла є малоефективним і короточасним, що спонукає частину пацієнтів вдаватися до фармакотерапії. При цьому

не всі механізми впливу МС на чоловічу фертильність до кінця розкриті, а підходи до фармакокорекції не визначені остаточно.

*Мета дослідження* – узагальнення та критичне обговорення наявних експериментальних і клінічних даних щодо механізмів, які залучені до порушення чоловічої фертильності при МС, і сучасних методів фармакокорекції. Було проведено розширений пошук у ScienceDirect, PubMed, Scopus, Google Scholar та пов'язаних базах даних для виявлення релевантних публікацій.

Поняття «МС» об'єднує клінічні та параклінічні ознаки, в основі маніфестації яких лежить єдиний патогенетичний механізм – зниження чутливості тканин-мішеней до опосередкованого інсуліном засвоєння глюкози [2]. Існує низка факторів, що позначаються на процесах розвитку та маніфестації метаболічних порушень у дорослих і дітей. Діти та дорослі значно відрізняються за такими показниками, як рН шлункового та дуоденального соку, терміни звільнення шлунка та проходження їжі кишківником, рівень секретії та активність жовчних кислот і секретів підшлункової залози, бактеріальний вміст кишківника, білки-транспортери, такі як Р-глікопротеїн, розмір органів, проникність мембран, концентрація та склад білків у плазмі, вміст води, вміст жиру, регіональний

кровобіг у різних органах, які впливають на абсорбцію й розподіл в організмі субстратів цитохромів, а також на екскрецію продуктів цитохром-опосередкованих метаболічних перетворень [3].

Критерії МС, що сьогодні використовуються в більшості педіатричних досліджень, були різною мірою адаптовані з визначень і стандартів для дорослих з використанням наявних нормативних значень, що залежать від статі та віку. Як і визначення МС для дорослих, майже всі вони включають наступні п'ять елементів: підвищений рівень тригліцеридів (ТГ), знижений рівень холестерину в ліпопротеїдах високої щільності (ЛПВЩ-ХС), підвищений артеріальний тиск (АТ), підвищений рівень концентрації глюкози в плазмі за голодування, збільшення окружності талії. Крім того, більшість визначень допускають часткову комбінацію вищезазначених факторів, а не наявність усіх п'яти для визначення МС. Застосування концепції МС у дітей і підлітків є суперечливим; фактично не існує консенсусу щодо конкретного визначення МС у педіатрії. Відсутність консенсусу частково пов'язана з еволюцією дитячого організму та статевим дозріванням й зі змінами метаболічних і клінічних характеристик [4]. Очевидно, що діагностичні стандарти для дорослих не можна просто використовувати в дітей і підлітків, особливо в малюків і навіть молодших дітей, через значні зміни розмірів тіла та постійний ріст і розвиток з віком. Крім того, статеве дозрівання суттєво впливає на перерозподіл жиру в організмі, що призводить до посилення чутливості до інсуліну печінки, жирової тканини та м'язів, а також підвищення секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. Іншими словами, порівняно з дорос-

лими чутливість до інсуліну в дитинстві на 25–50 % є нижчою та повертається до норми після пубертатного розвитку. Зміни росту та розвитку з віком також пов'язані з фізіологічними коригуванням АТ, рівня ліпідів у плазмі та енергетичного обміну, а також глюкози й ліпідного обміну в печінці та жировій тканині. Усі ці фактори ускладнюють точне визначення, що є необхідним для діагностики МС в молодих людей різного віку, різних етнічних/расових груп і статі. Зокрема, через відсутність референтних значень для деяких компонентів МС в дітей і підлітків, консенсусне визначення запропонувати нелегко [1].

Препубертатний та пубертатний періоди розвитку людини є критичними для початку маніфестації МС. Як було показано, у підлітковому віці резистентність до інсуліну зростає як у хворих на ЦД, так і в осіб без діабету [5, 6]. За даними літератури МС спостерігається в 10 % підліткового населення США. При цьому в хлопчиків-підлітків він розвивається в три рази частіше, ніж у дівчат [7]. Для клінічної практики має велике значення всебічне поглиблене вивчення всього комплексу клінічних проявів МС в аспекті їхнього прогресування на рівні біохімічних показників. З цієї точки зору контингент у віці 12–19 років становить особливий інтерес, оскільки кластер клінічних проявів МС у цьому віці тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю та асоційованим з нею напруженням інкреторної функції підшлункової залози. Саме в цьому віці в осіб з генетичною схильністю до ЦД-2 початок захворювання зазвичай характеризується прогресуванням ожиріння, особливо вісцерального, чи з ектопічним розподілом жирової тканини. Останнім десятиріччям велика увага

приділяється вивченню взаємозв'язків між інсулінорезистентністю (ІР) та ЦД-2 саме в рамках МС.

Сучасні епідеміологічні дані наочно свідчать про те, що збільшення частоти чоловічого безпліддя сьогодні відбувається на тлі «неінфекційних епідемій» ХХІ століття: МС, ожиріння та ЦД-2, які справляють негативний вплив на синтез і функціонування тестостерону – основного гормону, що забезпечує статеву конституцію чоловіка та його репродуктивний потенціал [8–12]. Показано, що протягом останніх десятиріч у світовій популяції чоловіків рівень тестостерону прогресивно знижується, і однією з провідних причин цього може бути ожиріння [13].

Відповідно до сучасних уявлень, ожиріння й ІР/ЦД є ключовими компонентами МС [14]. Зниження рівня тестостерону (андрогенний дефіцит) – новий патогенетично важливий компонент МС у чоловіків. Частота та виразність андрогенного дефіциту пропорційні частоті та виразності ожиріння, порушенням вуглеводного обміну, ІР та ЦД-2 [13]. Ожиріння – це ключовий компонент МС, який має чіткі діагностичні критерії: при окружності талії  $\geq 94$  см європейському чоловіку ставлять діагноз «ожиріння» [15]. Наразі рекомендовано в рутинній клінічній практиці розглядати можливість негативного внеску МС та ожиріння до патогенезу чоловічого безпліддя [16].

М. А. Ramirez-Torres і його колеги обстежили 106 чоловіків з безплідних пар і повідомили про наявність у них дисліпідемії в 65 % випадків (гіперхолестеринемії, тригліцеридемії або обох) [17]. Також вони повідомляють про наявність ожиріння (18 %), надмірної ваги (30,2 %), гіпертонії (26 %), порушення толерантності до глюкози (15 %) і ЦД (4,7 %). Хоча це

дослідження демонструє зв'язок між ліпідними порушеннями та безпліддям, воно не постулює механізм даного взаємозв'язку.

Сьогодні вже добре відомо, що жирова тканина є активним, самостійним і найбільшим ендокринним органом, який секретує низку адипокінів – біологічно активних пептидів, які виявляють свою дію як локально, так і системно (ендокринно). У жировій тканині виробляється понад 100 гормонів, ферментів, прозапальних цитокінів й інших біологічно активних речовин, що відіграють різнобічну роль у регуляції метаболізму [18–20]. Найбільший негативний ефект жирової тканини в чоловіків пов'язують з її гормоном лептином – білком з молекулярною масою 16 кДа, що синтезується й секретується адипоцитами жирової тканини [21].

Із гіперінсулінемією та гіперлептинемією при ожирінні пов'язано підвищення концентрації інсуліну та лептину в сім'яній рідині (без суттєвих змін у ній рівня глюкози), що може негативно впливати на чоловічу репродуктивну функцію [22].

Лептин регулює споживання та витрати енергії шляхом впливу на гіпоталамус: впливаючи на гіпоталамічний центр насичення, надлишок лептину підвищує тонус симпатичної нервової системи (симпатичної гіперактивності), підсилює термогенез в адипоцитах, пригнічує синтез інсуліну, зменшує транспорт глюкози в клітину [21, 23]. При ожирінні лептин індукує андрогенний дефіцит за рахунок зниження чутливості андрогенових рецепторів до тестостерону та блокади синтезу лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в гіпофізі з одного боку, і за рахунок посилення ароматизації тестостерону в естрадіол під впливом ароматази в периферичних тканинах (перш за все в адипоцитах) з іншого

боку [21, 23]. Синергізм ефектів обох патологічних процесів веде до глибоких порушень статевої та репродуктивної системи в чоловіків з ожирінням. Так, у клітинах Лейдіга спостерігається порушення ланцюга трансформації холестерину під впливом цитохрому P-450 за рахунок здатності фактора некрозу пухлини  $\alpha$  та інтерлейкіну-1 пригнічувати стероїдогенез [12, 24]. Таким чином, можна говорити про ліпотоксичність жирової тканини, що вона як фактор індукції та прогресування системного оксидативного стресу в чоловіків з ожирінням призводить до мітохондріальної дисфункції герміногенного епітелію та оксидативного стресу в сперматозоїдах [25–29].

Ретроспективні клінічні дослідження показали, що індекс маси тіла (ІМТ)  $> 25 \text{ кг/м}^2$  у чоловіків достовірно підвищує частоту безпліддя порівняно з чоловіками, в яких ІМТ  $< 20 \text{ кг/м}^2$  незалежно від віку, ІМТ партнера та частоти статевих актів [30]. Виявлено, що в чоловіків з високим ІМТ можливість зачаття дитини порівняно з чоловіками з низьким ІМТ є меншою [31]. За даними перехресного дослідження частота безпліддя в чоловіків з ожирінням і ЦД-2 виявилась втричі більшою, ніж у чоловіків з нормальною масою тіла [32]. Наявність ожиріння в чоловіків з безпліддям вносить значний, незалежний від урологічних причин внесок в індукцію оксидативного пошкодження сперматозоїдів, що супроводжується прогресуючим погіршенням якості еякуляту [33–35]. За оцінки цілісності хроматину виявлено, що ступінь виразності ожиріння позитивно корелює з частотою пошкодження ДНК хромосом сперматозоїдів [36]. Одночасно з цим ожиріння обернено пропорційно корелює з об'ємом еякуляту, індексом сперми й

її запліднювальним потенціалом [37]. Також у чоловіків з ЦД-2 спостерігають зменшення запліднювальної здатності та об'єму еякуляту [38]. Компоненти МС можуть чинити негативний вплив на виведення еякуляту (еякулятодинаміку), що також може розглядатись як одна з причин чоловічого безпліддя [39–42].

Метаболічна агресія щодо герміногенного епітелію при ожирінні (тестикулярна ліпотоксичність жирової тканини) призводить або до первинних порушень сперматогенезу в молодих чоловіків за спроб зачаття першої дитини, або до вторинного безпліддя в чоловіків більш старшого віку, які вже мають дітей і бажають зачати другу (третю) дитину [43–46]. Ожиріння може призводити до підвищення скротальної температури, що стимулює синтез активних форм кисню та викликає пошкодження сперматозоїдів вільними радикалами з переважанням їхнього апоптозу [47–49]. На думку деяких дослідників, ліпоматоз мошонки може бути однією з основних причин порушення сперматогенезу в чоловіків з ожирінням. А. Shafik і S. Olfat виявили, що в огрядних пацієнтів з ідіопатичним безпліддям має місце надлишкове відкладення жиру в мошонці, яке вони пов'язали з підвищенням температури в мошонці, венозним застоєм і високим розташуванням сім'яника в мошонці [50]. Після виконання скротальної ліпектомії в більшості безплідних чоловіків з ожирінням були отримані позитивні результати, а саме – поліпшення морфології та запліднювальної здатності еякуляту [51].

Негативний вплив ожиріння на тестикулярну функцію також проявляється зменшенням рівня загального тестостерону та глобуліну, який зв'язує статеві стероїди. При цьому

гормони жирової тканини – лептин, резистин і грелін відіграють найважливішу роль [52, 53]. Цікаво відзначити, що існує значна різниця рівнів тестостерону в плазмі між чоловіками з ЦД-1 (які мають нормальні рівні гормону) і ЦД-2 (які мають субнормальні рівні тестостерону) [54]. Така відмінність пов'язана з різними рівнями циркулюючого інсуліну: низьким за ЦД-1 та високим за ЦД-2.

Андрогенний дефіцит при ожирінні супроводжується ІР, що є основним метаболічним фактором, який запускає системний оксидативний стрес [55, 56]. Р. М. Mah і G. A. Wittert наводять дані стосовно того, що ожиріння в чоловіків достовірно асоціюється з низьким рівнем загального та вільного тестостерону крові, що, у свою чергу, підвищує ризик розвитку як ІР, так і ЦД-2 [57].

ІР – нездатність клітин адекватно утилізувати глюкозу, незважаючи на нормальний її рівень у крові. Це дозволяє говорити про те, що ІР – це комплекс компенсаторно-приспосувальних реакцій, які розвиваються на фоні ожиріння та/або андрогенного дефіциту й спрямовані на відновлення енергетичного обміну всіх клітин організму, включаючи сперматозоїди [9, 58, 59]. За умов падіння рівня андрогенів на фоні ожиріння різко знижується експресія гена рецептора інсуліну, що веде до зменшення щільності рецепторів на поверхні клітин і виникнення ІР [60]. Іншою причиною порушень утилізації глюкози при ІР є жирове переродження печінки та м'язової тканини – основних зон метаболізму глюкози в організмі, що патогенетично також тісно пов'язане з андрогенним дефіцитом [61]. Оскільки ІР направлена на підтримку ефективності вуглеводного обміну та забезпечення адекватної мітогенної активності в умовах

нестачі ендокринного активатора поділу клітин, тестостерону, то при цьому відмічається порушення диференціювання андрогенних клітин чоловічої репродуктивної системи, яке морфологічно виявляється за ознаками атрофії [58, 59, 61]. Додатково до цього ІР веде до зростання системної симпатичної активності через порушення метаболізму глюкози в вентромедіальних гіпоталамічних нейронах, що супроводжується формуванням автономної симпатичної нейропатії [62–65]. Будь-яка нейропатія асоціюється з активацією системи перекисного окиснення ліпідів – системним оксидативним стресом, який є потужним фактором ушкодження паренхіми яєчок і в кінцевому результаті з порушенням сперматогенезу (безпліддям) та/або стероїдогенезу (андрогенним дефіцитом) [66]. Варіантом даного системного ефекту ІР є оксидативний стрес стосовно сперматозоїдів [67]. ІР та ожиріння, як ключові компоненти МС, через цитокінові каскадні реакції ініціюють системне хронічне запалення, реалізуючи ще один механізм шкідливої дії на тканини сім'яників – ренальної ліпотоксичності, що призводить до порушення структури ДНК сперматозоїдів [68, 69].

М. Sankhla зі співавт. при обстеженні 120 чоловіків у віці 17–26 років з підвищеним ІМТ, ожирінням і безпліддям виявили достовірне збільшення рівня малонового діальдегіду (маркера системного окиснювального стресу), а також достовірну кореляцію між рівнями малонового діальдегіду й адипонектину [65]. S. La Vignera зі співавт. [70] серед механізмів порушення фертильності в хворих на ЦД-2 називають характерні для цієї групи пацієнтів гістологічні зміни в епідидимісах, які здатні призвести до порушень транс-



порту сперматозоїдів. Крім того, на фоні оксидативного стресу та дефіциту оксиду азоту (NO) спостерігається уrogenітальна нейропатія, що викликає пошкодження ядерної та мітохондріальної ДНК сперматозоїдів. Це асоціюється з анатомо-функціональними дефектами клітин Лейдига і Сертолі, і, як наслідок, порушенням сперматогенезу і/або стероїдогенезу [71].

При MC характерним чином змінюються співвідношення гормональних показників [пролактину, естрадіолу, тестостерону, ЛГ, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ)]. Так, при MC до нижньої межі норми може знижуватися показник тестостерону при підвищенні естрадіолу та незначному транзиторному підвищенні пролактину. Основні патофізіологічні механізми, що приводять до цього, є досить добре вивченими [72, 73], а саме:

- а) збільшення трансформації тестостерону в естрадіол і естрон у жировій тканині завдяки посиленню активності ароматази;
- б) зміна метаболізму тестостерону в печінці (часткова трансформація тестостерону в естрадіол) на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки та стеатогепатиту;
- в) порушення продукування в печінці глобуліну, що зв'язує статеві гормони, завдяки чому в крові знижується концентрація вільного тестостерону;
- г) зменшення активності 5-альфаредуктази, яка конвертує тестостерон у його гормонально-активний метаболіт – дегідротестостерон в умовах підвищення рівня вільних жирних кислот і IP при MC;
- д) підвищення чутливості пацієнтів з MC до стресових факторів, що супроводжується транзиторним підвищенням пролактину, зниженням тестостерону до нижньої межі

норми, зниженням ЛГ, нормальним або незначно підвищеним ФСГ, що безпосередньо порушує сперматогенез. Таким чином, відносна гіперестрогенія негативно впливає на сперматогенез. У результаті цих процесів при MC знижується об'єм еякуляту, кількість сперматозоїдів в 1 мл, зменшується їхня рухливість, з'являється велика кількість патологічних форм.

Можливим механізмом порушення сперматогенезу при розладах вуглеводного обміну також вважають аутоімунне локальне запалення сім'яників і придатків, індуковане цитокінами на фоні IP і андрогенного дефіциту [74].

Таким чином, автономна нейропатія сечостатевої системи за умов IP є ранньою причиною не тільки оксидативного ушкодження сперматозоїдів, а й інших патофізіологічних механізмів, що призводять до зниження репродуктивної функції чоловіка (зокрема, еректильної дисфункції та порушень еякуляції) [75, 76]. У сучасній андрологічній практиці рідко діагностують IP як причину оксидативного пошкодження сперматозоїдів, тому навіть при застосуванні антиоксидантів безпліддя прогресує, нерідко переходячи з фармакологічно курабельного на ранніх стадіях IP в резистентне, або навіть фармакологічно невиліковне на її пізніх стадіях, що передують розвитку клінічної маніфестації ЦД-2 [77, 78].

Слід відзначити, що питома вага чоловічого безпліддя, яке виникає за ожиріння й асоційованих з ним гормональних і метаболічних порушень, перш за все, ЦД-2 і IP останніми роками зростає [8]. Це в свою чергу є серйозною проблемою стосовно чоловічого здоров'я та викликом для широкого кола фахівців, включаючи

---

---

урологів, андрологів, сексопатологів, психологів, фармакологів.

Ожиріння поряд з резистентністю до інсуліну є основними факторами розвитку МС, що негативно впливають на чоловічу репродуктивну функцію шляхом ранньої ініціації системного оксидативного стресу, який призводить до надлишкового накопичення активних форм кисню в еякуляті, фрагментації ДНК сперматозоїдів, оксидативного стресу в сперміях [79]. Метаболічний феномен ІР, який закономірно рано чи пізно розвивається за умов прогресування МС та ожиріння й характеризується порушенням чутливості тканин до глюкози, призводить до мітохондріальної недостатності сперматозоїдів, є менш відомим урологом-андрологам [79]. І якщо сьогодні вже багато лікарів пов'язують репродуктивні втрати з ожирінням і рекомендують своїм безплідним пацієнтам знизити надлишкову масу тіла, то рання діагностика та корекція ІР поки не стали нормою обстеження кожного безплідного чоловіка з ожирінням. Хоча саме ІР є тією самою ранньою й тому зворотною стадією ЦД-2, яку можна й потрібно активно виявляти в усіх чоловіків з безпліддям на фоні ожиріння.

За даними N. O. Palmer зі співавт. [64], низькожирова дієта та фізичні вправи поліпшують показники рухливості та морфології сперматозоїдів у безплідних чоловіків з ожирінням, а також зменшують вираженість оксидативного стресу в сперматозоїдах і пошкодження ДНК хромосом сперматозоїдів, що достовірно корелює з рівнями глікемії, інсуліну та холестерину в крові.

Незважаючи на те, що основою лікування МС та ожиріння має бути поєднання дієтотерапії та дозованих фізичних навантажень, на практиці використання лише немедикаментоз-

них методів корекції маси тіла є малоефективним та короткочасним, що спонукає частину пацієнтів вдаватися до призначення фармакотерапії [80]. Корекція ІР може розглядатися як перспективний патогенетичний метод підвищення ефективності комплексної терапії чоловічого безпліддя. Для корекції ІР натеper використовується широкий арсенал лікарських засобів, серед яких провідне місце посідають препарати, що нормалізують вуглеводний обмін, антиоксиданти та нейротропні засоби, причому така медикаментозна терапія проводиться на тлі активного лікування ожиріння [81]. Перша група препаратів для корекції ІР – інсуліноподібні агенти (похідні сульфанілсечовини), які стимулюють секрецію інсуліну в  $\beta$ -клітинах островців Лангерганса підшлункової залози, і питання про їхній вплив на ІР залишається не до кінця зрозумілим. Монотерапія цими інсуліновими секретогенами в осіб з МС виявляється неефективною навіть за умов призначення максимальних доз препаратів, оскільки призводить до функціонального виснаження інкреторного апарату підшлункової залози, а, отже, замикає «порочне коло», сприяючи прогресуванню як ожиріння, так і ІР [82]. Тому наразі застосування похідних сульфанілсечовини не рекомендоване для стартового лікування пацієнтів з ІР.

Друга група препаратів для корекції ІР – інсулінові сенситаїзери – представлені трьома класами: інгібіторами  $\alpha$ -глюкозидази (акарбоза, міглітол, воглібоза), бігуанідами (метформін) і тiazолідиндіонами (розиглітазон, піоглітазон). Здатність одночасно знижувати процес глюконеогенезу в печінці, гальмувати всмоктування глюкози в тонкому кишечнику та знижувати ІР, а також позитивно

впливати на інші компоненти МС (ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертонію) мають лише бігуаніди [83]. Через свій механізм дії бігуаніди не призводять до функціонального виснаження підшлункової залози, оскільки впливають на інсулінові рецептори м'язів – основного локусу метаболізму глюкози, сприяючи таким чином покращанню її утилізації та ліквідації гіперінсулінемії [84]. За використання бігуанідів ні в хворих на ЦД, ні в пацієнтів з нормоглікемією не спостерігається гіпоглікемічних епізодів. Результатами дослідження Diabetes Prevention Program за участю 3234 осіб з високим ризиком розвитку ЦД-2 встановлено, що прийом, наприклад, такого бігуаніду, як метформін, знижує частоту розвитку ЦД-2 на 31 % порівняно з плацебо. Підвищення чутливості тканин до інсуліну в результаті такої терапії веде не лише до зниження гіперінсулінемії, але також до зменшення маси тіла (такий ефект з усіх сенситайзерів є тільки в метформіну), зниження рівня АТ, поліпшення ліпідного обміну та покращання функції ендотелію судин у хворих на ожиріння й артеріальну гіпертензію [85].

Детальне дослідження механізму дії метформіну показало наявність його плейотропного ефекту на метаболізм глюкози та ліпідів, можливо, опосередковано через активацію АМФ-залежної протеїнкінази (РК) з наступною стимуляцією специфічного малого гетеродимера, який, у свою чергу, пригнічує функцію низки ядерних рецепторів, залучених до регуляції метаболічних процесів у печінці, зокрема прегнанового Х рецептора (PXR), що є «керуючим регулятором» метаболізму лікарських засобів та інших ксенобіотиків. Метформін у гепатоцитах пригнічує експресію СYP3A4, одного з головних

детоксикуючих ферментів, та таргетного гена PXR. Крім того, у дослідях зі залученням ряду репортерних генів метформін значно пригнічував утворення СYP3A11 мРНК у печінці та кишківнику мишей дикого типу, але не виявляв такого ефекту в мишей з вимкненим геном PXR (PXR(-/-) миші). Метформін також пригнічував рецептор вітаміну D, глюкокортикоїдний рецептор і конститутивну медійовану андростановим рецептором індукцію експресії мРНК СYP3A4 у гепатоцитах людини [86].

Хоча основною мішенню метформіну є печінка, він також може впливати на інші тканини/органи, включаючи репродуктивні. Однак вплив цього препарату на чоловічу репродуктивну функцію та фертильність залишається майже не вивченим.

Стосовно дослідів на тваринах, то в мишей, яких утримували на дієті з високим вмістом жиру, спостерігалися порушення метаболізму ліпідів, цілісності гемато-тестикулярного бар'єра та зниження репродуктивної функції. Метформін за даних умов попереджав зниження чоловічої фертильності, зменшував ектопічні відкладення ліпідів у сім'яниках і підвищував рівень ФСГ у сироватці крові. Подальший аналіз задіяних механізмів показав, що метформін зменшує пошкодження структури та проникності гемато-тестикулярного бар'єра, спричиненого дієтою з високим вмістом жиру, і відновлює невпорядковані білки, пов'язані з гемато-тестикулярним бар'єром, що можливо за рахунок зниження окисного стресу та відновлення активності NF-κB у клітинах Сертолі [87].

Визначали вплив метформіну на властивості свіжих сперматозоїдів та оцінювали його вплив на функцію та запліднювальну здатність сперматозоїдів мишей після відтаювання при



використанні в середовищах для кріоконсервації. Експерименти показали, що присутність метформіну в свіжій спермі не впливала на якість сперматозоїдів, за винятком невеликого зниження рухливості сперматозоїдів при 5000 мкмоль/л метформіну. Однак при включенні метформіну в протокол кріоконсервації спостерігалося збільшення частоти запліднення та зниження відсотка аномальних зигот після екстракорпорального запліднення [88].

У самців щурів Вістар з діабетом метформін, здається, мав сприятливий вплив на рухливість сперматозоїдів, їхню кількість і появу аномалій [89]. Цей сприятливий ефект метформіну був підтверджений іншим дослідженням, проведеним на самцях щурів Sprague-Dawley з діабетом [90]. Було також показано, що спільне застосування метформіну та меду запобігає пошкодженню сім'яників, спричиненому діабетом, у самців щурів лінії Вістар шляхом підвищення рівня інсуліну, ЛГ, ФСГ і тестостерону [91]. Метформін зменшував індукований діабетом окиснювальний стрес, запалення та каспазозалежний апоптоз у сім'яниках щурів Sprague-Dawley [92], а також знижував спричинену діабетом субфертильність у щурів (ефект був більш помітний, коли метформін застосовувався одночасно з малайзійським прополісом) [93].

В експериментах на щурах з діабетом та ожирінням показано, що введення метформіну призводило до збільшення кількості та рухливості сперматозоїдів. Крім того, щури з ожирінням, які отримували метформін, продемонстрували зниження рівня перекисного окиснення ліпідів у сім'яниках [94], а також покращання репродуктивної функції самців порівняно з нелікованими тваринами [91, 95].

Крім того, повідомлялося, що метформін відновлює якість сперми, сприяючи збільшенню кількості сперматозоїдів, їхньої рухливості та нормальної морфології, а також загалом зменшує нестабільність генома сперматозоїдів, спричинену фрагментацією ДНК у щурів з діабетом [96]. Крім того, порівняно з піоглітазоном (тіазолідиніони) і ситагліптином (інгібітори DPP-4/гліптини), метформін індукує найменші гістологічні зміни в структурі сім'яників, епідидимісів і сім'яних пухирців, а також відновлює їхню масу та сприяє збільшенню рівня тестостерону [97].

Клітини Сертолі, які мають вирішальне значення для сперматогенезу, здійснюють жорсткий метаболічний контроль над цим високодинамічним процесом. Повідомлялося, що 50 мкмоль/л метформіну викликає зниження рівнів мРНК і білка фосфофруктокінази 1 (ПФК 1), переносника монокарбоксилату 4 (МСТ4) і переносників глюкози GLUT1 і GLUT3 у клітинах Сертолі щурів, що культивувались в умовах високого рівня мРНК лактатдегідрогенази (ЛДГ) або білка. У клітинах Сертолі, оброблених метформіном, передбачалося покращання гліколітичного потоку, оскільки активність ЛДГ і продукція аланіну та лактату збільшувалися [98]. Враховуючи те, що глюкоза поглинається клітинами Сертолі, а потім перетворюється на лактат за участю ЛДГ і що такий метаболіт необхідний для вироблення енергії в статевих клітинах, які розвиваються, регулюючи виживання сперматокитів і їхню метаболічну активність, метформін був запропонований як відповідний препарат для лікування неплідності в пацієнтів з діагнозом ЦД-2 [98]. Підтвердженням цього є інгібування апоптозу в статевих клітинах сім'яників

людини лактатом, і це спонукало авторів припустити, що лікування фармакологічними дозами метформіну може збільшити чоловічий репродуктивний потенціал пацієнтів з діабетом шляхом інгібування апоптозу в статевих клітинах [99].

Labazi та його колеги показали, що в щурів, які отримували ангіотензин, метформін підвищував фосфорилування eNOS і покращував еректильну функцію шляхом відновлення нормального тону м'язів, що свідчить про його можливу корисність для лікування еректильної дисфункції, викликані діабетом і MC [100].

Існують клінічні дані, які свідчать про ефективність бігуанідів не лише щодо вуглеводного обміну, а й як засобів патогенетичної корекції IP у чоловіків з порушеннями сперматогенезу, незалежно від наявності або відсутності інших причин патозооспермії [101]. Для вивчення адекватності лікування пацієнтів з оліготерато-астенозооспермією та метаболічним синдромом 45 пацієнтів отримували метформін протягом 6 місяців. Застосування метформіну асоціювалося зі статистично значущим зниженням IP та рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, статистично значущим підвищенням рівня андрогенів у сироватці крові та подальшим покращанням характеристик сперми [102]. Також нещодавно було проведено дослідження зі залученням 50 інсулінозалежних чоловіків і 50 чоловіків, що приймали метформін, вік чоловіків варіював від 26 до 54 років, а тривалість захворюваності – від 3 до 15 років. Метформін суттєво не впливав на кількість сперматозоїдів, але значно покращував їхню рухливість порівняно з такою в інсулінозалежних чоловіків з діабетом [103].

В Аргентині було проведено рандомізоване, подвійне сліпе та плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю 30 чоловіків без діабету з резистентністю до інсуліну, які мали слабку відповідь на силденафіл (100 мг). Лікування метформіном протягом 4 місяців (1700 мг/день, n = 17) покращувало еректильну дисфункцію разом зі зниженням ІМТ та покращанням IP [104].

Показано, що метформін підвищував ефективність терапії ФСТ у нормогонадотропних хворих на ідіопатичне безпліддя з IP [105]. Згідно з результатами іншого клінічного дослідження, зроблено висновок, що безплідним чоловікам з гіперінсулінемією може бути корисно лікування метформіном разом з використанням харчових добавок з антиоксидантними властивостями [106].

З іншого боку, важливо відзначити існування досліджень, що суперечать наведеним вище даним. Наприклад, метформін і ситагліптин та їхня комбінація негативно впливали на гормональний баланс і параметри сперматозоїдів в експериментах на щурах, знижуючи рівень тестостерону, кількість сперматозоїдів й їхню рухливість. Було зроблено висновок, що метформін викликає тестикулярну дисфункцію. Результати тривалого застосування комбінації метформіну та глібенкламіду визнані обнадійливими, оскільки глібенкламід зменшував ефект метформіну на дисфункцію сім'яників [107].

Сумісне застосування метформіну та репаглініду мало дуже позитивний вплив на щурів з діабетом і покращувало параметри їхньої сперми, але сам метформін збільшував відсоток сперматозоїдів з аномальною морфологією в щурів без діабету та відсоток нерухливих сперматозоїдів у тварин з діабетом [108].

У дослідженні, проведеному на кролях, лікування метформіном тварин з діабетом і без нього призводило до значного зниження маси сім'яників, рівня тестостерону в сироватці крові та кількості сперматозоїдів, їхньої рухливості та життєздатності [109].

Відомо, що метформін здатен пригнічувати експресію CYP17A1 і продукцію андрогенів за CYP17-ліазо-опосередкованим механізмом [110]. Результати, одержані іншими авторами, також свідчать, що метформін може безпосередньо впливати на синтез андрогенів текальними клітинами. Водночас він суттєво пригнічує експресію стероїдогенного регуляторного протеїну (StAR) та 17  $\alpha$ -гідроксилази (CYP17A1), не зачіпаючи експресію ні  $3\beta$ -гідроксистероїд дегідрогенази, ні холестерин-зв'язуючого білка (CYP11A1) [111].

Проведення експериментів з різними індукторами та інгібіторами ізоформ CYP450 дозволило з'ясувати роль деяких з них у метаболізмі метформіну в щурів [112]. Згідно з експериментальними даними, метаболізм зазначеного лікарського засіб у щурів, в основному, здійснюється зі залученням CYP2C11, 2D1 та 3A1/2. Ця інформація дозволила внести певні уточнення до уявлень про особливості фармакокінетики метформіну на тлі моделей патологічних станів, що супроводжуються порушеннями функціонування саме CYP2C11 та/або 3A1/2. Також до метаболізму метформіну в мікросомах гепатоцитів щурів залучені CYP2C11, 2D1 та 3A1, але не CYP1A2, 2B1/2 і 2E1 [113]. Було також встановлено, що експресія CYP2C11 і 3A2 пригнічується в разі застосування деяких специфічних ліпополісахаридів (наприклад, ліпополісахариду KPLPS). За даних умов фармакокінетичні параметри метформіну змінюються: AUC була на 40,5 % вищою, ніж у контро-

лі, а кліренс – значно меншим. Це може бути пов'язано зі зменшенням експресії CYP2C11 і CYP3A2 у щурів на тлі введення цього ліпополісахариду. Подібні зміни фармакокінетичних параметрів метформіну відзначались й іншими авторами за умов введення даного лікарського засобу на тлі інших препаратів, наприклад, ітраконазолу, з яким він конкурує за метаболізм, опосередкований CYP3A1/2 печінки [114, 115].

В органотипних культурах сім'яників людини та миші *in vitro* метформін знижував секрецію тестостерону й експресію мРНК основних факторів, що беруть участь у продукції стероїдів. *In vitro* найнижча концентрація, що мала ефект (LOEC) на секрецію тестостерону, становила 50 мкмоль/л у клітинах сім'яників людини, тоді як вона становила 500 мкмоль/л у клітинах сім'яників миші. Секреція лактату була збільшена в органотипних культурах людини та миші з тим самим значенням LOEC 500 мкмоль/л, що й в інших моделях клітинних культур після стимуляції метформіном. Одночасно тими самими авторами *in vivo* було показано, що введення метформіну вагітним мишам зменшувало розмір сім'яників плода та новонароджених. Хоча лікування метформіном не впливало на кількість статевих клітин, кількість клітин Сертолі, які їх живлять, знижувалась як у фетальний, так і в неонатальний період. Популяція клітин Лейдіга, що продукують андрогени, і вміст тестостерону зменшувалися лише у фетальному періоді на 16-й день після запліднення [116].

Клінічне дослідження, проведене в Іраку, показало, що лікування метформіном протягом 12 тижнів у дозі 850 мг двічі на день у 18 чоловіків з ожирінням й ідіопатичною астенозо-

оспермією супроводжувалося значним зниженням рівня пролактину, кількості сперматозоїдів та активності сперматозоїдів, але без суттєвих змін ЛГ, ФСГ, естрадіолу та тестостерону в сироватці крові після лікування метформіном, що свідчить про потенційно шкідливий ефект метформіну. Дослідники припустили потенційний шкідливий вплив на сперматогенез внаслідок дефіциту вітаміну B<sub>12</sub>, який можна спостерігати близько в 20–30 % пацієнтів, які постійно приймають метформін [117].

Нещодавно було проведено дослідження впливу метформіну на функціональний стан сперматозоїдів людини. Сперматозоїди інкубували в присутності або за відсутності 10 ммоль/л метформіну протягом 8 або 20 год. Метформін значно зменшив відсоток рухомих, прогресуючих і швидких сперматозоїдів, не впливаючи на їхню життєздатність, потенціал мітохондріальної мембрани або утворення мітохондріальних супероксидних аніонів у будь-який час дослідження. Однак метформін виразно інгібував шлях РК А та фосфорилування протеїну тирозину через 8 і 20 год, що є ключовими регуляторними шляхами для правильного здійснення функцій сперматозоїдів. Враховуючи зростаюче клінічне використання метформіну за різних патологій на додаток до діабету, це дослідження підкреслює несприятливий вплив метформіну на сперматозоїди та має значення з точки зору збереження фертильності в пацієнтів, які потенційно можуть лікуватися метформіном [118].

Було показано, що застосування засобів для лікування МС необхідно поєднувати з андрогенами. За цих умов можливе відновлення статевої функції на 90 % [119]. Одночасно існують дані, які переконливо доводять, що використання андрогенів за

відсутності виражених явищ гіпогонадізму не поліпшує фертильність [120, 121], а певні дослідження навіть відзначають погіршення показників сперматогенезу за необґрунтованого застосування андрогенів [122].

Варіанти лікування гіпогонадізму та пов'язаних з ним метаболічних розладів можуть включати замісну терапію тестостероном, а також альтернативні терапевтичні підходи, що сприяють нормалізації рівня тестостерону та відновленню фертильності. Такі альтернативні варіанти включають застосування хоріонічного гонадотропіну людини та терапію не за призначенням, наприклад, інгібіторами ароматази та селективними модуляторами рецепторів естрогену. Альтернативні методи лікування забезпечують підвищення рівня тестостерону в поєднанні з покращанням якості сперми та, зрештою, метаболічного профілю, уникаючи основних побічних ефектів, потенційно пов'язаних з довгостроковою замісною терапією тестостероном, які в основному включають пригнічення сперматогенезу, патологічне збільшення еритропоезу та гіпертрофію простати [123].

З огляду на те, що МС пов'язаний з окиснювальним стресом і прозапальним станом [124], а також роль системного та локального (тестикулярного) оксидативного стресу як одного з основних етіологічних факторів патогенезу чоловічого безпліддя незалежно від його причини, видається патогенетично виправданим у всіх випадках порушення фертильності на тлі ІР застосовувати засоби з потужними антиоксидантними властивостями. В експериментах було показано, що антиоксиданти, такі як вітаміни Е і С, а також атаксантин сприяли збереженню функціональної активності сперматозоїдів за умов окисного стресу,

викликаного ожирінням і споживанням високожирової дієти [125]. Кількома дослідженнями *in vitro* доведено здатність антиоксидантів захищати ДНК сперматозоїдів від окисного ушкодження та показано, що відсоток рухливих сперматозоїдів у зразках сперми корелює з вмістом антиоксидантів [126, 127]. М. Shalaby та співавт. показали захисну дію антиоксидантів щодо пошкодження сперми в щурів-самців, які отримували високожирову дієту [128]. Крім того, концепція про те, що антиоксидантна терапія може бути корисною для якості сперми, викладена в систематичних оглядах [129, 130]. Відповідно до наведених авторами даних різні антиоксиданти (карнітин, вітаміни С та Е) покращують показники фертильності та плодючості за умов порушень сперматогенезу внаслідок оксидативного стресу. Також показано певну ефективність глутатіону, селену та коензиму Q. Ці речовини можуть розглядатись як препарати другого ряду. При цьому підкреслюється необхідність майбутнього проведення рандомізованих контрольованих досліджень, які б довели ефективність лікування ідіопатичного чоловічого безпліддя та дозволили б визначити ідеальні речовини. В цілому варто відзначити, що дослідження ефективності антиоксидантної терапії при МС як з використанням природних, так і синтетичних антиоксидантів далекі від завершення. Серед часто використовуваних антиоксидантів є вітамін С, ліпоїдна кислота, убіхінон, вітамін Е та N-ацетилцистеїн. Однак широкомасштабні мета-аналізи не показали позитивного ефекту згаданих вище речовин. Наразі продовжуються дослідження антиоксидантів, націлених на мітохондрії (пептиди MitoQ і Szeto-Schiller), як потенційних терапевтичних агентів [131].

Варто відзначити, що стрімке розповсюдження ожиріння, особливо в розвинених країнах, призводить до суттєвого збільшення кількості дітей і підлітків, що мають ознаки ІР та ризик метаболічних порушень [132]. За різними оцінками поширеність МС серед підлітків і молоді складає близько 10 %, зростаючи до 22,1 % при вираженому ожирінні. Наприклад, надмірну масу тіла за різними підрахунками мають від 16 % до 32 % дитячого населення США [133]. Наразі поняття «МС» впроваджено в педіатричну практику та визначено критерії діагностики для дітей і підлітків [134].

В аспекті розвитку андрогенного дефіциту за умов МС привертає увагу той факт, що репродуктивна функція підлітків є однією з найчутливіших систем організму, яка тонко реагує на різні зовнішні впливи. Підлітковий вік – від початку допубертатного періоду та до його завершення – є визначальним у відношенні становлення репродуктивної функції, й саме захворювання дитячого та підліткового періоду розвитку зумовлюють майже половину випадків чоловічої інфертильності [135]. Раннє виявлення та ефективне лікування патології утруднюється ще й тим, що в хлопчиків скарги в більшості випадків відсутні. Клінічні прояви захворювання репродуктивного апарату хлопчиків виникають порівняно пізно, коли їхнє лікування запізниле, а часом є зовсім неможливим. Численні дослідження показали, що проблеми андрологічного характеру в дорослих чоловіків вирішити складно саме через занедбаність і незворотні зміни внаслідок несвоєчасної діагностики або неадекватних лікувальних заходів у дитячому віці. Пацієнти звертаються до фахівця вже в вираженій стадії розладів репродуктивної



функції, яка значно гірше піддається реабілітації, ніж той самий патологічний процес у дитини чи підлітка. З одного боку, здатність дитячого організму до репарації ушкоджень є незрівнянно вищою, ніж у дорослого, бо процеси формування функції морфогенезу ще не завершені. З іншого боку, втручання лікаря в патологічний процес, що виникає на тлі незавершеної структурно-функціональної організації, значно відповідальніше, оскільки передбачає прогнозування розвитку не лише самого патологічного процесу, а й послідовності стадій, що відрізняють дорослу людину від морфофункціонально незрілих дітей і підлітків [135].

Медикаментозне лікування МС у дітей і підлітків проводиться лише в тих випадках, коли комплекс заходів, спрямованих на зміну стилю життя, не призводить до ефективних результатів. Фармакотерапевтичні препарати застосовуються виключно за показаннями, при відсутності протипоказань і з урахуванням віку дитини. Доведений ефект щодо подолання ІР має препарат групи бігуанідів – метформін. Основними фармакологічними ефектами препарату є підвищення чутливості тканин до інсуліну, пригнічення глюконеогенезу, зниження компенсаторної гіпер-

інсулінемії та рівня тригліцеридів у крові, зменшення вихідної підвищеної активності симпатичної нервової системи з нормалізацією АТ. Метформін також попереджає збільшення маси тіла за рахунок безпосереднього анорексигенного ефекту та, можливо, за рахунок стимуляції продукції глюкагон-подібного пептиду 1 (GLP-1) [136]. Проте в доступній літературі відсутні дані щодо віддалених наслідків МС на формування репродуктивної функції та застосування фармакотерапії в дитячому й підлітковому віці.

### Висновок

Виходячи з того, що репродуктивне здоров'я людини є важливою передумовою сприятливих демографічних перспектив нації, встановлення у віковому аспекті механізмів порушення чоловічої репродуктивної функції за МС й експериментальне обґрунтування профілактики та лікування таких порушень є актуальною проблемою сьогодення. Це визначає необхідність проведення як подальших експериментальних досліджень, так і клінічного аналізу впливу МС на чоловічу репродуктивну функцію в різних вікових груп, а також розробки підходів щодо обґрунтованої своєчасної фармакокорекції.

1. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. H. H. Wang, D. K. Lee, M. Liu et al. *Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition*. 2020. V. 23 (3). P. 189. <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.3.189>.
2. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. G. Fahed, L. Aoun, M. Bou Zerdan et al. *International Journal of Molecular Science*. 2022. V. 23 (2). P. 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
3. Strolin Benedetti M., Whomsley R., Baltes E. L. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2005. V. 1 (3). P. 447–471. <https://doi.org/10.1517/17425255.1.3.447>.
4. Weiss R., Bremer A. A., Lustig R. H. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013. V. 1281 (1). P. 123–140. <https://doi.org/10.1111/nyas.12030>.
5. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. A. Moran, D. R. Jacobs Jr, J. Steinberger et al. *Diabetes*. 1999. V. 48 (10). P. 2039–2044. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.10.2039>.
6. Goran M. I., Gower B. A. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001. V. 50 (11). P. 2444–2450. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.11.2444>.

7. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents: a population-based study. J. M. Lee, M. J. Okumura, M. M. Davis et al. *Diabetes care*. 2006. V. 29 (11). P. 2427–2432. <https://doi.org/10.2337/dc06-0709>.
8. Martins A. D., Majzoub A., Agawal A. Metabolic syndrome and male fertility. *The world journal of men's health*. 2019. V. 37 (2). P. 113–127. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180055>.
9. Metabolic syndrome and male fertility disorders: is there a causal link? D. J. Cohen, M. M. Giaccagli, J. D. Herzfeld et al. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. 2021. V. 22 (4). P. 1057–1071. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09659-9>.
10. Metabolic Syndrome and male fertility: beyond heart consequences of a complex cardiometabolic endocrinopathy. G. Salvio, A. Ciaroni, M. Cutini et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. V. 23 (10). P. 5497. <https://doi.org/10.3390/ijms23105497>.
11. Leisegang K., Henkel R., Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *American journal of reproductive immunology*. 2019. V. 82 (5). P. e13178. <https://doi.org/10.1111/aji.13178>.
12. Kalyani R. R., Dobs A. S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2007. V. 14 (3). P. 226–234. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32814db856>.
13. Secondary male hypogonadism: a prevalent but overlooked comorbidity of obesity. M. Molina-Vega, A. Muñoz-Garach, M. Damas-Fuentes et al. *Asian journal of andrology*. 2018. V. 20 (6). P. 531–538. [https://doi.org/10.4103/aja.aja\\_44\\_18](https://doi.org/10.4103/aja.aja_44_18).
14. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: going beyond traditional risk factors. J. L. Silveira Rossi, S. M. Barbalho, R. Reverete de Araujo et al. *Diabetes/Metabolism research and reviews*. 2022. V. 38 (3). P. e3502. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>.
15. Anthropometric indices and cut-off points in the diagnosis of metabolic disorders. S. Głuszek, E. Ciesla, M. Głuszek-Osuch et al. *PloS one*. 2020. V. 15 (6). P. e0235121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235121>.
16. European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. S. Minhas, C. Bettocchi, L. Boeri et al. *European urology*. 2021. V. 80 (5). P. 603–620. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>.
17. Ramirez-Torres M. A., Carrera A., Zambrana M. High incidence of hyperestrogenemia and dyslipidemia in a group of infertile men. *Ginecología y obstetricia de Mexico*. 2000. V. 68. P. 224–229. PMID: 10902292.
18. Scheja L., Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nature reviews endocrinology*. 2019. V. 15 (9). P. 507–524. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0230-6>.
19. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. M. F. Landecho, C. Tuero, V. Valentí et al. *Nutrients*. 2019. V. 11 (11). P. 2664. <https://doi.org/10.3390/nu11112664>.
20. Huang Z., Xu A. Adipose extracellular vesicles in intercellular and interorgan crosstalk in metabolic health and diseases. *Frontiers in immunology*. 2021. V. 12. P. 608680. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.608680>.
21. Lee M. J., Fried S. K. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*. 2009. V. 296 (6). P. E1230–E1238. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90927.2008>.
22. Obesity is associated with increased seminal insulin and leptin alongside reduced fertility parameters in a controlled male cohort. K. Leisegang, P. J. Bouic, R. Menkveld, R. R. Henkel. *Reproductive biology and endocrinology*. 2014. V. 12 (1). P. 1–12. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-34>.
23. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. D. Kapoor, S. Clarke, R. Stanworth et al. *European journal of endocrinology*. 2007. V. 156 (5). P. 595–602. <https://doi.org/10.1530/EJE-06-0737>.
24. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. J. Svartberg, D. von Muhlen, H. Schirmer et al. *European journal of endocrinology*. 2004. V. 150 (1). P. 65–71. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500065>.
25. Relationship among standard semen parameters, glutathione peroxidase/glutathione reductase activity, and mRNA expression and reduced glutathione content in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men. N. Garrido, M. Meseguer, J. Alvarez et al. *Fertility and sterility*. 2004. V. 82. P. 1059–1066. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.04.033>.
26. The effect of excess body fat on female and male reproduction. G. Mintziari, M. P. Nigdelis, H. Mathew et al. *Metabolism*. 2020. V. 107. P. 154193. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154193>.
27. Glenn T., Harris A. L., Lindheim S. R. Impact of obesity on male and female reproductive outcomes. *Current opinion in obstetrics and gynecology*. 2019. V. 31 (4). P. 201–206. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000549>.

28. Adipose tissue dysfunction and obesity-related male hypogonadism. V. A. Genchi, E. Rossi, C. Lauriola et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. V. 23 (15). P. 8194. <https://doi.org/10.3390/ijms23158194>.
29. Lipotoxicity, neuroinflammation, glial cells and oestrogenic compounds. O. Hidalgo-Lanussa, E. Baez-Jurado, V. Echeverria et al. *Journal of neuroendocrinology*. 2020. V. 32 (1). P. e12776. <https://doi.org/10.1111/jne.12776>.
30. Men's body mass index and infertility. R. H. Nguyen, A. J. Wilcox, R. Skjaerven, D. D. Baird. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007. V. 22 (9). P. 2488–2493. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem139>.
31. Ohwaki K., Endo F., Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia*. 2009. V. 41 (2). P. 100–104. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00896.x>.
32. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? A. Bener, A. A. Al-Ansari, M. Zirie, A. O. Al-Hamaq. *International urology and nephrology*. 2009. V. 41 (4). P. 777–784. <https://doi.org/10.1007/s11255-009-9565-6>.
33. Stress hormone and oxidative stress biomarkers link obesity and diabetes with reduced fertility potential. S. H. Abbasihormozi, V. Babapour, A. Kouhkan et al. *Cell journal*. 2019. V. 21 (3). P. 307–313. <https://doi.org/10.22074/cellj.2019.6339>.
34. Seminal plasma proteomic biomarkers of oxidative stress. R. Cannarella, A. Crafa, F. Barbagallo et al. *International journal of molecular sciences*. 2020. V. 21 (23). P. 9113. <https://doi.org/10.3390/ijms21239113>.
35. Obesity significantly alters the human sperm proteome, with potential implications for fertility. T. Pini, J. Parks, J. Russ et al. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2020. V. 37 (4). P. 777–787. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01707-8>.
36. The effect of body mass index on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. M. Sepidarkish, A. Maleki-Hajjagha, S. Maroufizadeh et al. *International journal of obesity*. 2020. V. 44 (3). P. 549–558. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0524-8>.
37. Is semen quality affected by male body fat distribution? I. Fejes, S. Koloszá, J. Szölloosi et al. *Andrologia*. 2005. V. 37 (5). P. 155–159. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2005.00671.x>.
38. Semen analysis in insulin-dependent/non-insulin-dependent diabetic men with/without neuropathy. S. T. Ali, R. N. Shaikh, N. A. Siddiqi, P. Q. Siddiqi. *Archives of andrology*. 1993. V. 30 (1). P. 47–54. <https://doi.org/10.3109/01485019308988368>.
39. The prevalence and components of metabolic syndrome in men from infertile couples and its relation on semen analysis. M. T. Le, N. Tran, N. D. Nguyen, Q. Nguyen. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2021. V. 14. P. 1453–1463. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S302575>.
40. Impact of metabolic syndrome on the viability of human spermatozoa: a cross-sectional descriptive study in men from infertile couples. M. T. Le, H. Nguyen, H. Dang et al. *Basic and clinical andrology*. 2021. V. 31 (1). P. 22. <https://doi.org/10.1186/s12610-021-00142-8>.
41. Metabolic syndrome is an independent risk factor for acquired premature ejaculation. S. U. Jeh, S. Yoon, J. H. Choi et al. *The world journal of men's health*. 2019. V. 37 (2). P. 226–233. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180062>.
42. Metabolic syndrome and andrological diseases. M. Iafrate, C. Ermacora, A. Morlacco et al. *Panminerva medica*. 2022. V. 64 (3). P. 324–328. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.22.04628-6>.
43. Amiri M., Ramezani Tehrani F. Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2020. V. 18 (3). P. e101776. <https://doi.org/10.5812/ijem.101776>.
44. Тюзиков И. А., Греков Е. А. Новая метаболическая концепция патогенеза идиопатического мужского бесплодия. *Здравоохранение Таджикистана*. 2011. V. 3. P. 392–294.
45. Тюзиков И. А. Системная метаболическая терапия мужского бесплодия, ассоциированного с ожирением и инсулинорезистентностью. Материалы пленума Российского общества урологов. Кисловодск, 2011. P. 415–416.
46. Metabolic syndrome and reproduction. F. Lotti, S. Marchiani, G. Corona, M. Maggi. *International journal of molecular sciences*. 2021. V. 22 (4). <https://doi.org/10.3390/ijms22041988>.
47. Obesity-induced testicular oxidative stress, inflammation and apoptosis: protective and therapeutic effects of orlistat. J. B. Suleiman, V. U. Nna, Z. Zakaria et al. *Reproductive toxicology (Elmsford, N. Y.)*. 2020. V. 95. P. 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.05.009>.
48. Analysis of the functional aspects of sperm and testicular oxidative stress in individuals undergoing metabolic surgery. R. M. Fariello, R. C. de Carvalho, D. M. Spaine et al. *Obesity surgery*. 2021. V. 31 (7). P. 2887–2895. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05350-9>.
49. The mechanisms involved in obesity-induced male infertility. H. Heydari, R. Ghiasi, S. Ghaderpour, R. Keyhanmanesh. *Current diabetes reviews*. 2021. V. 17 (3). P. 259–267. <https://doi.org/10.2174/1573399816666200819114032>.

- 
50. Shafik A., Olfat S. Scrotal lipomatosis. *British journal of urology*. 1981. V. 53 (1). P. 50–54. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1981.tb03128.x>.
  51. Shafik A., Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis. *British journal of urology*. 1981. V. 53 (1). P. 55–61. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1981.tb03129.x>.
  52. Impact of obesity in male and female infertility. D. E. M. Razia, A. Shahzad, S. Hussain et al. *Frontiers in chemical sciences*. 2021. V. 2 (2). P. 183–194. <https://doi.org/10.52700/fcs.v2i2.36>.
  53. Basar M. M., Avci A. E. Obesity and male infertility: energy imbalance to inflammation. *Chemical biology letters*. 2021. V. 8 (4). P. 162–170. <https://doi.org/10.4103/2305-0500.268133>.
  54. Testosterone concentration in young patients with diabetes. A. Chandel, S. Dhindsa, S. Topiwala et al. *Diabetes care*. 2008. V. 31 (10). P. 2013–2017. <https://doi.org/10.2337/dc08-0851>.
  55. Obesity and male infertility: mechanisms and management. K. Leisegang, P. Sengupta, A. Agarwal, R. Henkel. *Andrologia*. 2021. V. 53 (1). P. e13617. <https://doi.org/10.1111/and.13617>.
  56. «Obesity and insulin resistance» is the component of the metabolic syndrome most strongly associated with oxidative stress. G. K. Yakubiak, K. Osadnik, M. Lejawa et al. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021. V. 11 (1). P. 79. <https://doi.org/10.3390/antiox11010079>.
  57. Mah P. M., Wittert G. A. Obesity and testicular function. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010. V. 316 (2). P. 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.06.007>.
  58. Unluhizarci K., Karaca Z., Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World journal of diabetes*. 2021. V. 12 (5). P. 616–629. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.616>.
  59. Baron A. D. Insulin resistance and vascular function. *Journal of diabetes and its complications*. 2002. V. 16 (1). P. 92–102. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00209-4](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00209-4).
  60. Influence of obesity in the miRNome: miR-4454, a key regulator of insulin response via splicing modulation in prostate. V. Herrero-Aguayo, J. M. Jiménez-Vacas, P. Sáez-Martínez et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021. V. 106 (2). P. e469–e484. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa580>.
  61. Srikanthan P., Karlamangla A. S. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011. V. 96 (9). P. 2898–2903. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0435>.
  62. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. K. T. McVary, A. Rademaker, G. L. Lloyd, P. Gann. *The journal of urology*. 2005. V. 174 (4 Pt 1). P. 1327–1433. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173072.73702.64>.
  63. The ventromedial hypothalamic nucleus: watchdog of whole-body glucose homeostasis. L. Tu, M. Fukuda, Q. Tong, Y. Xu. *Cell & bioscience*. 2022. V. 12 (1). P. 71. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00799-2>.
  64. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function. N. O. Palmer, H. W. Bakos, J. A. Owens et al. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*. 2012. V. 302 (7). P. E768–E780. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00401.2011>.
  65. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. M. Sankhla, T. K. Sharma, K. Mathur et al. *Clinical laboratory*. 2012. V. 58 (5–6). P. 385–392. PMID: 22783566.
  66. Chang E., Varghese M., Singer K. Gender and sex differences in adipose tissue. *Current diabetes reports*. 2018. V. 18 (9). P. 69. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1031-3>.
  67. Alleviates sperm damage by limiting oxidative stress and insulin resistance in diabetic rats. E. Abbasi-Oshaghi, I. Khodadadi, F. Mirzaei et al. *The open medicinal chemistry journal*. 2020. V. 14 (1). <https://doi.org/10.2174/1874104502014010035>.
  68. Impact of obesity and overweight on DNA stability: few facts and many hypotheses. T. Setayesh, A. Nersesyan, M. Mišik et al. *Mutation research. Reviews in mutation research*. 2018. V. 777. P. 64–91. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.07.001>.
  69. Metabolic syndrome and male fertility: beyond heart consequences of a complex cardiometabolic endocrinopathy. G. Salvio, A. Ciaroni, M. Cutini et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. V. 23 (10). P. 5497. <https://doi.org/10.3390/ijms23105497>.
  70. Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus. S. La Vignera, R. A. Condorelli, M. Di Mauro et al. *Andrology*. 2015. V. 3 (6). P. 1082–1087. <https://doi.org/10.1111/andr.12097>.
  71. Yassin A. A., Saad F., Gooren L. J. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia*. 2008. V. 40 (4). P. 259–264. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00851.x>.
  72. Сухих Г. Т., Божедомов В. А. Мужское бесплодие: новейшее руководство для урологов и гинекологов. М. : Эксмо, 2009. С. 70–76.
-



73. Божедомов В. А., Лоран О. Б., Сухих Г. Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 2. Андрология и генитальная хирургия. 2001. V. 1. P. 78–87. URL: <http://www.cironline.ru/articles/175/92487/>.
74. Spermatogenic and sperm quality differences in an experimental model of metabolic syndrome and hypogonadal hypogonadism. C. Mallidis, A. Czerwicz, S. Filippi et al. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2011. V. 142 (1). P. 63–71. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0472>.
75. Тюзиков И. А. Патология мужских половых органов как маркер сахарного диабета. Материалы пленума Российского общества урологов. Краснодар, 2010. С. 292.
76. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Мартов А. Г. Диагностическое и прогностическое значение нейропатии в протоколе андрологического обследования. Материалы I Конгресса урологов Сибири. Кемерово, 2012. С. 325–328.
77. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. G. Morgante, C. Tosti, R. Orvieto et al. *Fertility and sterility*. 2011. V. 95 (6). P. 2150–2152. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.009>.
78. Тюзиков И. А. Инсулинорезистентность и мужское бесплодие: диагностика и возможности медикаментозной коррекции. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии-2011». М., 2011. P. 148–149.
79. Тюзиков И. А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2013. № 2. С. 5–10.
80. Van den Anker J. N. Developmental pharmacology. *Developmental disabilities research reviews*. 2010. V. 16 (3). P. 233–238. <https://doi.org/10.1002/ddrr.122>.
81. Tykhonova T., Bobkova M. Alternative approaches to the treatment of insulin resistance. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021. V. 78 (4). P. 159–165.
82. Bastaki S. Diabetes mellitus and its treatment. *Dubai diabetes and endocrinology journal*. 2005. V. 13. P. 111–134. <https://doi.org/10.1159/000497580>.
83. Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion. *Biochemical pharmacology*. 2002. V. 63 (11). P. 1921–1935. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)00996-6](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)00996-6).
84. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. G. Perriello, P. Misericordia, E. Volpi et al. *Diabetes*. 1994. V. 43 (7). P. 920–928. <https://doi.org/10.2337/diab.43.7.920>.
85. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler et al. *The New England journal of medicine*. 2002. V. 346 (6). P. 393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
86. Metformin suppresses pregnane X receptor (PXR)-regulated transactivation of CYP3A4 gene. L. Krausova, L. Stejskalova, H. Wang et al. *Biochemical pharmacology*. 2011. V. 82 (11). P. 1771–1780. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.08.023>.
87. Metformin improves fertility in obese males by alleviating oxidative stress-induced blood-testis barrier damage. J. Ye, D. Luo, X. Xu et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019. V. 2019. P. 9151067. <https://doi.org/10.1155/2019/9151067>.
88. Effect of metformin on the fertilizing ability of mouse spermatozoa. M. J. Bertoldo, E. Guibert, P. Tartarin et al. *Cryobiology*. 2014. V. 68 (2). P. 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2014.02.006>.
89. Attia S. M., Helal G. K., Alhaider A. A. Assessment of genomic instability in normal and diabetic rats treated with metformin. *Chemico-biological interactions*. 2009. V. 180 (2). P. 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.03.001>.
90. Down-regulation of steroidogenesis-related genes and its accompanying fertility decline in streptozotocin-induced diabetic male rats: ameliorative effect of metformin. V. U. Nna, A. Bakar, A. Ahmad, M. Mohamed. *Andrology*. 2019. V. 7 (1). P. 110–123. <https://doi.org/10.1111/andr.12567>.
91. Honey and metformin ameliorated diabetes-induced damages in testes of rat; correlation with hormonal changes. O. Nasrolahi, F. Khaneshi, F. Rahmani, M. Razi. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2013. V. 11 (12). P. 1013–1020.
92. Diabetes-induced testicular oxidative stress, inflammation, and caspase-dependent apoptosis: the protective role of metformin. V. U. Nna, A. Bakar, A. Ahmad, M. Mohamed. *Archives of physiology and biochemistry*. 2020. V. 126 (5). P. 377–388. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1543329>.
93. Malaysian propolis and metformin mitigate subfertility in streptozotocin-induced diabetic male rats by targeting steroidogenesis, testicular lactate transport, spermatogenesis and mating behaviour. V. U. Nna, A. Bakar, A. Ahmad et al. *Andrology*. 2020. V. 8 (3). P. 731–746. <https://doi.org/10.1111/andr.12739>.
94. Adaramoye O. A., Lawal S. O. Effect of kolaviron, a biflavonoid complex from *Garcinia kola* seeds, on the antioxidant, hormonal and spermatogenic indices of diabetic male rats. *Andrologia*. 2014. V. 46 (8). P. 878–886. <https://doi.org/10.1111/and.12160>.



95. Protective effects of metformin on reproductive function in obese male rats induced by high-fat diet. W. J. Yan, Y. Mu, N. Yu et al. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2015. V. 32 (7). P. 1097–1104. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0506-2>.
96. Attia S. M., Helal G. K., Alhaider A. A. Assessment of genomic instability in normal and diabetic rats treated with metformin. *Chemico-biological interactions*. 2009. V. 180 (2). P. 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.03.001>.
97. Ayuob N. N., Murad H. A., Ali S. S. Impaired expression of sex hormone receptors in male reproductive organs of diabetic rat in response to oral antidiabetic drugs. *Folia histochemica et cytobiologica*. 2015. V. 53 (1). P. 35–48. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2015.0005>.
98. *In vitro* cultured human Sertoli cells secrete high amounts of acetate that is stimulated by 17 $\beta$ -estradiol and suppressed by insulin deprivation. M. G. Alves, S. Socorro, J. Silva et al. *Biochimica et biophysica acta*. 2012. V. 1823 (8). P. 1389–1394. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.06.002>.
99. Lactate inhibits germ cell apoptosis in the human testis. K. Erkkilä, H. Aito, K. Aalto et al. *Molecular human reproduction*. 2002. V. 8 (2). P. 109–117. <https://doi.org/10.1093/molehr/8.2.109>.
100. Metformin treatment improves erectile function in an angiotensin II model of erectile dysfunction. H. Labazi, B. M. Wynne, R. Tostes, R. C. Webb. *The journal of sexual medicine*. 2013. V. 10 (9). P. 2154–2164. <https://doi.org/10.1111/jsm.12245>.
101. Metabolic syndrome and male fertility: beyond heart consequences of a complex cardiometabolic endocrinopathy. G. Salvio, A. Ciarloni, M. Cutini, N. Delli Muti et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. V. 23 (10). P. 5497. <https://doi.org/10.3390/ijms23105497>.
102. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. G. Morgante, C. Tosti, R. Orvieto et al. *Fertility and sterility*. 2011. V. 95 (6). P. 2150–2152. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.009>.
103. Comparative study of sperm motility in metformin-using and insulin-dependent diabetics. A. A. Zaidi, M. A. Khan, A. Sharif et al. *Biomedical research and therapy*. 2017. V. 4 (06). P. 1388–1399. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v4i06.180>.
104. Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal nondiabetic men with insulin resistance. G. J. Rey-Valzacchi, P. R. Costanzo, L. A. Finger et al. A prospective, randomized, double-blind pilot study. *Journal of andrology*. 2012. V. 33 (4). P. 608–614. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.013714>.
105. FSH treatment for normogonadotropic male infertility: a synergistic role for metformin? S. La Vignera, R. A. Condorelli, Y. Duca et al. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2019. V. 23 (13). P. 5994–5998. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201907\\_18346](https://doi.org/10.26355/eurrev_201907_18346).
106. Effect of metformin therapy and dietary supplements on semen parameters in hyperinsulinaemic males. E. Bosman, A. D. Esterhuizen, F. A. Rodrigues et al. *Andrologia*. 2015. V. 47 (9). P. 974–979. <https://doi.org/10.1111/and.12366>.
107. Effect of Metformin, Glibenclamide, sitagliptin and their combinations on male rats fertility. S. D. Alzain, M. M. E. Mudawi, A. W. H. Mohamed, M. Imran. *Journal of young pharmacists*. 2021. V. 13 (2). P. 124. <https://doi.org/10.5530/jyp.2021.13.26>.
108. Karrar Salih Mahdi, FarisNaji A. AL-Hady. Effect of repaglinide and metformin as anti-diabetic drugs on epididymal sperm parameters. *Annals of the Romanian Society for cell biology*. 2021. V. 25 (6). P. 11864–11887. URL: <https://www.annalsofscb.ro/index.php/journal/article/view/7779>.
109. Eleiwa N. Z. H. Impact of metformin on immunity and male fertility in rabbits with alloxan-induced diabetes. *Marsland press/Zhengzhou University*. 2010. V. 11. P. 417–426.
110. Metformin inhibits human androgen production by regulating steroidogenic enzymes HSD3B2 and CYP17A1 and complex I activity of the respiratory chain. A. Hirsch, D. Hahn, P. Kempná et al. *Endocrinology*. 2012. V. 153 (9). P. 4354–4366. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1145>.
111. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study. S. Rencber, S. Kurnaz Ozbek C. Eraldemir et al. *Journal of ovarian research*. 2018. V. 11 (1). P. 55. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0427-7>.
112. Choi Y. H., Lee M. G. Effects of enzyme inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of metformin in rats: involvement of CYP2C11, 2D1 and 3A1/2 for the metabolism of metformin. *British journal of pharmacology*. 2006. V. 149 (4). P. 424–430. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706875>.
113. Choi Y. H., Lee I., Lee M. G. Effects of bacterial lipopolysaccharide on the pharmacokinetics of metformin in rats. *International journal of pharmaceuticals*. 2007. V. 337 (1–2). P. 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.01.001>.
114. Choi Y. H., Chung S. J., Lee M. G. Pharmacokinetic interaction between DA-8159, a new erectogenic, and metformin in rats: competitive inhibition of metabolism via hepatic CYP3A1/2. *British journal of pharmacology*. 2008. V. 153 (7). P. 1568–1578. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707680>.
115. Pharmacokinetic interaction between itraconazole and metformin in rats: competitive inhibition of metabolism of each drug by each other via hepatic and intestinal CYP3A1/2. Y. H. Choi, U. Lee, B. K. Lee, M. G. Lee. *British journal of pharmacology*. 2010. V. 161 (4). P. 815–829. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00913.x>.

116. Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. P. Tartarin, D. Moison, E. Guibert et al. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012. V. 27 (11). P. 3304–3314. <https://doi.org/10.1093/humrep/des264>.
117. Raghif A. R. A. Effects of metformin on hormonal profile and seminal fluid analysis in obese infertile male. *Iraqi JMS*. 2015. V. 13. P. 295–301.
118. Metformin inhibits human spermatozoa motility and signalling pathways mediated by protein kinase A and tyrosine phosphorylation without affecting mitochondrial function. V. Calle-Guisado, L. Gonzalez-Fernandez, D. Martin-Hidalgo et al. *Reproduction, fertility, and development*. 2019. V. 31 (4). P. 787–795. <https://doi.org/10.1071/RD18256>.
119. Metabolic Disorders and male hypogonadotropic hypogonadism. R. Pivonello, D. Menafrà, E. Riccio et al. *Frontiers in endocrinology*. 2019. V. 10. P. 345. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00345>.
120. Руководство по клинической андрологии. А. А. Капто, И. В. Виноградов, Е. С. Дендеберов, Г. М. Амитханян. М. : Медпрактика, 2008. 272 с.
121. Shiraishi K., Takihara H., Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World journal of urology*. 2010. V. 28 (3). P. 359–364. <https://doi.org/10.1007/s00345-009-0462-5>.
122. Androgens and fertility. F. Lombardo, P. Sgrò, P. Salacone et al. *Journal of endocrinological investigation*. 2005. V. 28 (3 Suppl). P. 51–55. PMID: 16042361.
123. Alternatives to testosterone therapy: a review. E. M. Lo, K. M. Rodriguez, A. W. Pastuszak, M. Khera. *Sexual medicine reviews*. 2018. V. 6 (1). P. 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.09.004>.
124. Metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state. M. Monserrat-Mesquida, M. Quetglas-Llabrés, X. Capó et al. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020. V. 9 (3). P. 236. <https://doi.org/10.3390/antiox9030236>.
125. Mohammadi Roushandeh A., Salehi I., Mortazavi M. Protective effects of restricted diet and antioxidants on testis tissue in rats fed with high-fat diet. *Iranian biomedical journal*. 2015. V. 19 (2). P. 96–101. <https://doi.org/10.6091/ibj.1398.2015>.
126. Aitken R. J., De Lullis G. N. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. *Molecular human reproduction*. 2010. V. 16 (1). P. 3–13. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap059>.
127. In vitro isoflavone supplementation reduces hydrogen peroxide-induced DNA damage in sperm. J. Sierens, J. A. Hartley, M. J. Campbell et al. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*. 2002. V. 22 (3). P. 227–234. <https://doi.org/10.1002/tcm.10015>.
128. Shalaby M. A., el-Zorba H. Y., Kamel G. M. Effect of alpha-tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats. *Pharmacological research*. 2004. V. 50 (2). P. 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.10.013>.
129. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. C. Ross, A. Morriss, M. Khairy et al. *Reproductive biomedicine online*. 2010. V. 20 (6). P. 711–723. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.03.008>.
130. Barati E., Nikzad H., Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2020. V. 77 (1). P. 93–113. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03253-8>.
131. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2020. V. 1866 (10). P. 165838. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165838>.
132. Daskalopoulou S. S., Mikhailidis D. P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology*. 2004. V. 55 (6). P. 589–612. <https://doi.org/10.1177/00033197040550601>.
133. Zimmet P., Shaw J., Alberti K. G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2003. V. 20 (9). P. 693–702. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.01052.x>.
134. The prevalence of metabolic syndrome in inner city obese African-American youth. J. B. Quintos, H. Muzumdar, M. George et al. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2006. V. 3, Suppl 4. P. 571–575. PMID: 17237745.
135. Курашова Н. А. Оценка репродуктивного потенциала мужского населения. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014. V. 2 (96). P. 104–109.
136. Метаболический синдром у детей и подростков, принципы лечения. И. Н. Захарова, С. И. Малавская, Т. М. Творогова и др. *Медицинский совет*. 2017. № 1. С. 204–211.

**Г. М. Шаяхметова, О. Є. Ткаченко, В. М. Коваленко**

### **Порушення чоловічої репродуктивної функції за метаболічного синдрому та підходи до фармакологічної корекції**

Метаболічний синдром (МС) є однією з найактуальніших проблем медицини сьогодення, пов'язаних з веденням нездорового способу життя: обмеженням фізичної активності, типовою західною дієтою, яка прийнята в усьому світі завдяки смаковим якостям і ціні, зростанням емоційних навантажень, схильністю до шкідливих звичок. Епідеміологічні дані наочно свідчать про те, що

збільшення частоти чоловічого безпліддя сьогодні відбувається на тлі «неінфекційних епідемій» XXI століття: МС, ожиріння і цукрового діабету 2 типу (ЦД-2). Незважаючи на те, що основою лікування МС та ожиріння має бути поєднання дієтотерапії та дозованих фізичних навантажень, на практиці використання лише немедикаментозних методів корекції маси тіла є малоєфективним і короточасним, що спонукає частину пацієнтів вдаватись до фармакотерапії. При цьому не всі механізми впливу МС на чоловічу фертильність до кінця розкриті, а підходи до фармакокорекції не визначені остаточно.

*Мета дослідження* – узагальнення та критичне обговорення наявних експериментальних і клінічних даних щодо механізмів, які залучені до порушення чоловічої фертильності при МС, і сучасних методів фармакокорекції. Було проведено розширений пошук у ScienceDirect, PubMed, Scopus, Google Scholar та пов'язаних базах даних для виявлення релевантних публікацій.

Відповідно до сучасних уявлень, ожиріння та інсулінорезистентність (ІР)/ЦД-2 є ключовими компонентами МС. Зниження рівня тестостерону (андрогенний дефіцит) – новий патогенетично важливий компонент МС у чоловіків. Серед механізмів, залучених до розвитку порушень чоловічої репродуктивної функції, окрім того згадують гіперінсулінемію, гіперлептинемію, оксидативний стрес і дефіцит оксиду азоту, системне хронічне запалення та ренальну ліпотоксичність, автоімунне локальне запалення сім'яників й епідидимісів, індуковане цитокінами на фоні ІР й андрогенного дефіциту.

Наукові публікації свідчать про потенційну роль метформіну в корекції порушень чоловічої репродуктивної функції за МС, але дані стосовно впливу даного препарату (захисний або шкідливий) на тестикулярну функцію досить суперечливі. Те саме стосується й препаратів тестостерону. З огляду на те, що МС пов'язаний з окиснювальним стресом і прозапальним станом, у всіх випадках порушення фертильності на тлі ІР видається патогенетично виправданим застосовувати засоби з потужними антиоксидантними властивостями.

Виходячи з того, що репродуктивне здоров'я людини є важливою передумовою сприятливих демографічних перспектив нації, встановлення у віковому аспекті механізмів порушення чоловічої репродуктивної функції за МС й експериментальне обґрунтування профілактики та лікування таких порушень є актуальною проблемою сьогодення. Це визначає необхідність проведення як подальших експериментальних досліджень, так і клінічного аналізу впливу МС на чоловічу репродуктивну функцію в різних вікових груп, а також розробки підходів щодо обґрунтованої своєчасної фармакокорекції.

*Ключові слова:* метаболічний синдром, чоловіча репродуктивна функція, фармакологічна корекція

**G. Shayakhmetova, O. Tkachenko, V. Kovalenko**

### **Male reproductive function disorders in metabolic syndrome and approaches to pharmacological correction**

Metabolic syndrome (MS) is one of the most urgent problems of modern medicine associated with an unhealthy lifestyle: physical activity restriction, a typical Western diet, accepted all over the world due to its taste and price, increased emotional stress, and a tendency to bad habits. Epidemiological data clearly indicate that an increase in the frequency of male infertility today occurs against the background of «non-communicable epidemics» of the 21<sup>st</sup> century: MS, obesity, and type 2 diabetes mellitus (DM-2). Despite the fact that the basis of the treatment of MS and obesity should be a combination of the diet therapy and sufficient physical activity, in practice, the use of only non-drug methods of body weight correction is ineffective and short-term lasting, which necessitates some patients to pharmacotherapy. At the same time, not all mechanisms of the MS effect on male fertility are fully disclosed, and approaches to pharmacological correction are not fully defined.

*The aim of the study* is to summarize and critically discuss the available experimental and clinical studies of MS mechanisms involved in male fertility disorders and the modern methods of pharmacological treatment. To identify relevant publications an extensive search was carried out in ScienceDirect, PubMed, Scopus, Google Scholar, and related databases.

According to current concepts, obesity and insulin resistance (IR)/DM-2 are key components of MS. A decrease in testosterone levels (androgen deficiency) is a new pathogenetically important component of MS in men. In addition, among the mechanisms involved in the development of male reproductive function disorders, hyperinsulinemia, hyperleptinemia, oxidative stress and nitric oxide deficiency, systemic chronic inflammation, and renal lipotoxicity, induced by cytokines autoimmune local inflammation of the testes and epididymis are recalled.

Scientific publications evidenced the potential role of metformin in the correction of male reproductive disorders with MS; however, data on this drug's effects (protective or harmful) on testicular function are somewhat contradictory. The same applies to testosterone preparations. Considering that MS is associated with oxidative stress and a pro-inflammatory state, it seems pathogenetically substantiated to use drugs with powerful antioxidant properties in all cases of impaired fertility against the background of IR.

Based on the fact that human reproductive health is an important prerequisite for favorable demographic prospects of the nation, the establishment of the age-related mechanisms of male reproductive

---

---

dysfunction as a consequence of MS, as well as the experimental substantiation for the prevention and treatment of such disorders are urgent problems today. This determines the need for both further experimental studies and clinical analysis of the MS effect on male reproductive function at different ages and also the development of approaches to timely appropriate pharmacological treatment.

*Key words: metabolic syndrome, male reproductive function, pharmacological correction*

---

Надійшла: 3 лютого 2023 р.

Підписана до друку: 22 березня 2023 р.

**Контактна особа:** Шаяхметова Г. М., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: +38 044 456 42 56.