

УДК 616.69-008.6 + 616-089

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3744367>

ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ТА СПЕРМІОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ У ПАЦІЄНТІВ З МІКРОХІРІРГІЧНИМ ВТРУЧАННЯМ ПРИ НЕОБСТРУКТИВНІЙ АЗОСПЕРМІЇ

Панасовський М.Л.

*Харківський Національний медичний університет;
Харківський обласний клінічний центр урології та нефрології,
panas26031973@gmail.com*

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И СПЕРМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИИ

Панасовский Н.Л.

*Харьковский Национальный медицинский университет;
Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии.
panas26031973@gmail.com*

HORMONAL STATUS AND SPERMIOLOGICAL PARAMETERS OF MEN WITH MICROSURGERY FOR NON-OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA

Panasovsky M.L.

*Kharkiv National Medical University;
Kharkiv Regional Clinical Center of Urology and Nephrology.
panas26031973@gmail.com*

Summary/Резюме

The objective: The purpose of the study was to evaluate hormonal levels and spermological parameters of men with microsurgery for non-obstructive azoospermia (NA).

Materials and methods. Medical cards of 45 men with NA were analyzed and micro-TESE was performed from 2016 to 2019. Patients' age, hormonal profile (follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and testosterone (TT) levels) were analyzed and the morphological and functional characteristics of the obtained spermatozoa were determined.

Results. Spermatozoa were extracted in 10 (22%) patients with NA. As the probability of sperm production decreases with patients' age increase. The average concentration of spermatozoa in samples was (2.3 ± 0.8) million, $(18.0 \pm 0.3)\%$ of them were active motile. Morphological analysis of sperm revealed that head abnormalities was $(19.9 \pm 2.45)\%$, the neck abnormalities was $(13.69 \pm 1.49)\%$ and tail abnormalities was $(5.96 \pm 1.52)\%$. Mixed pathology rate included head, neck and middle part abnormalities was $(34.6 \pm 4.21)\%$.

Conclusions. Spermatozoa were obtained during micro-TESE for further use in ART programs in 22.2% of men with NA despite high level of FSH and LH. Spermatozoa were retrieved significantly more often in a group of young patients with high level of

testosterone.

Key words: azoospermia, non-obstructive azoospermia, sperm.

Мета роботи – оцінка гормонального рівня та сперміологічних показників при мікрохірургічному втручанні у чоловіків із необструктивною азооспермією (НА).

Матеріали і методи. Було проаналізовано медичні картки 45 чоловіків із НА, яким було проведено мікро-TESE у період з 2016 по 2019 рік. Аналізували дані щодо віку пацієнтів, їх гормонального профілю (рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та тестостерону (ТТ)) та визначали морфофункціональні характеристики отриманих сперматозоїдів. *Результати.* Сперматозоїди були вилучені у 10 (22%) пацієнтів із НА. Зі збільшенням віку пацієнтів імовірність вилучення сперматозоїдів знижувалася. В середньому концентрація сперматозоїдів у зразках становила $(2,3 \pm 0,8)$ млн, з них активнорухливих $(18,0 \pm 0,3)\%$. Морфологічний аналіз сперматозоїдів виявив, що частота аномалій голівки складала $19,9 \pm 2,45$, шийки – $13,69 \pm 1,49$ хвоста – $(5,96 \pm 1,52)\%$. Змішана патологія, в яку були залучені дефекти голівки, шийки та середньої частини були на рівні $(34,6 \pm 4,21)\%$. *Висновки.* Не дивлячись на високі показники ФСГ та ЛГ у 22,2% чоловіків з НА при проведенні мікро-TESE були отримані сперматозоїди для подальшого використання в програмах ДРТ. Сперматозоїди значущо частіше вилучали в групі пацієнтів молодшого віку з вищим рівнем тестостерону.

Ключові слова: азооспермія, необструктивна азооспермія, сперматозоїд.

Цель работы - оценка гормонального уровня и спермиологических показателей при микрохирургическом вмешательстве у мужчин с необструктивной азооспермией (НА). *Материалы и методы.* Были проанализированы медицинские карты 45 мужчин с НА, которым было проведено микро-TESE в период с 2016 по 2019 год. Анализировали данные относительно возраста пациентов, их гормонального профиля (уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона (ТТ)) и определяли морфофункциональные характеристики полученных сперматозоидов. *Результаты.* Сперматозоиды были извлечены у 10 (22%) пациентов с НА. С увеличением возраста пациентов вероятность получения сперматозоидов снижалась. В среднем концентрация сперматозоидов в образцах составляла $(2,3 \pm 0,8)$ млн, из них активноподвижных $(18,0 \pm 0,3)\%$. Морфологический анализ сперматозоидов обнаружил, что частота аномалий головки составляла $19,9 \pm 2,45$, шейки – $13,69 \pm 1,49$ хвоста – $(5,96 \pm 1,52)\%$. Смешанная патология, в которую были вовлечены дефекты головки, шейки и средней части были на уровне $(34,6 \pm 4,21)\%$. *Выводы.* Несмотря на высокие показатели ФСГ и ЛГ в 22,2% мужчин с НА при проведении микро-TESE были получены сперматозоиды для дальнейшего использования в программах ВРТ. Сперматозоиды значительно чаще извлекали в группе пациентов младшего возраста с высоким уровнем тестостерона.

Ключевые слова: азооспермия, необструктивная азооспермия, сперматозоид.

Актуальність проблеми

Азооспермія виявляється приблизно у 10% чоловіків з безпліддям та може виникнути через непрохідність репро-

дуктивних шляхів (обструктивна азооспермія (ОА)) або недостатність продукції сперматозоїдів (НА) [1]. Азооспермія діагностується на підставі відсутності

сперматозоїдів після центрифугування еякуляту та подальшого мікроскопічного аналізу преципітату. ОА може бути вродженою (відсутність судинних сім'яників, ідіопатична епідидимальна обструкція) або набутою (інфекційні агенти, вазектомія або інші ятрогенні ушкодження репродуктивного тракту). Етіологія, яка лежить в основі різних підтипів НА – порушення гормонального фону, що має місце при таких патологіях, як гіпофізарна недостатність, гіперпролактинемія, гіпо-і гіпертиреоз [2]. Деякі автори вважають, що НА виникає внаслідок мікрodelеції Y-хромосоми [3].

Оцінка гормонального статусу чоловіків може забезпечити прогностичну інформацію щодо ефективності хірургічного вилучення сперматозоїдів (TESE) для їх подальшого використання в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [4,5].

Перед проведенням біопсії яєчка для встановлення гістологічного діагнозу та пошуку сперматозоїдів у пацієнтів з НА доцільно оцінити шанси на отримання сперматозоїдів.

Мета роботи – оцінка гормонального рівня та сперміологічних показників при мікрохірургічному втручанні у чоловіків із необструктивною азооспермією.

Матеріали і методи

Ми проаналізували медичні картки 45 пацієнтів, які пройшли процедуру мікро-TESE у Харківському обласному клінічному центрі урології та нефрології за період з 2016 по 2019 рік. Для кожного пацієнта були враховані такі параметри: детальний анамнез, фізикальне обстеження та гормональний профіль. Рівень ФСГ, ЛГ, тестостерону та E2 у сироватці крові було визначено за допомогою ІФА-аналізатору за інструкцією виробника тест-наборів (DRG, Німеччина).

Хірургічну мікро-TESE виконували

під спинальною анестезією. Мікродисекцію проводили за допомогою операційного мікроскопа (система OPMI Vario / S88, Karl Zeiss, Jena, Німеччина) для резекції сім'яних каналців. Ідентифікували ділянки з розширеними каналцями, з яких вилучали ділянки тканини. Ці зразки аналізували на наявність сперматозоїдів. Для цього сім'яні каналці розміщували у 0,5 мл культурального середовища (Global total for fertilization (Life Global, США)), подрібнювали стерильними голками (Vogmark, Польща) у скляних стерильних чашках Петрі (Sarstedt, Німеччина). Середовище з виділеними клітинами центрифугували 10 хв при 600 g. Після видалення преципітату осад досліджували мікроскопічно на наявність сперматозоїдів. Усі дослідження виконані з дотриманням правил біомедичної етики. На проведення досліджень було отримано письмову, вільну та інформовану згоду пацієнтів. Для статистичної обробки результатів використовували програму Statistica 6,0. При порівнянні мікро-TESE позитивних та негативних вибірок застосовували U-критерій Манна-Уїтні при рівні значущості $p=0,05$.

Результати досліджень

Нами було обстежено 45 чоловіків із діагнозом НА, у віці від 22 до 49 років (в середньому $(33,4 \pm 2,8)$ роки). Пацієнти, які пройшли процедуру мікро-TESE були розподілені на дві групи. Групу 1 склали 10 чоловіків, у яких були отримані сперматозоїди під час хірургічного втручання. Групу 2 склали 35 чоловіків, у яких сперматозоїдів вилучено не було. Середній вік пацієнтів групи 1 склав $(27,9 \pm 3,3)$ роки, тоді, як у групі 2 – був значущо вище – $(38,9 \pm 3,5)$ років. Гормональний статус чоловіків груп 1 та 2 характеризувався тим, що рівень ФСГ і ЛГ в сироватці крові був високим у всіх пацієнтів (Таблиця). Не було значущої різниці у рівні естрадіолу та тестостерону у пацієнтів досліджувальних груп.

Таблиця частота позитивних мікро-TESE, тобто операційних процедур, після яких були вилучені сперматозоїди становила 22,2%.

Вік чоловіків та рівень гормонів у пацієнтів досліджувальних груп

Показник	Група 1	Група 2
ФСГ, мМЕ/мл	18,22 ± 7,38	20,62 ± 7,96
ЛГ, мМЕ/мл	8,96 ± 3,53	10,2 ± 5,07
Тестостерон, нмоль/л	4,32 ± 0,38*	3,18 ± 0,23
Естрадіол, пмоль/л	381,42 ± 145,33	342,58 ± 130,26

Примітка. * – відмінність значуща, порівняно з групою 2 (p<0,05).

Нами було проведено оцінку морфофункціонального стану вилучених сперматозоїдів (Рис.). В середньому концентрація сперматозоїдів у зразках становила (2,3 ± 0,8) млн, з них активнорухливих (18,0 ± 0,3)%. Морфологічний аналіз препаратів виявив, що частота аномалій голівки сперматозоїда склала (19,9 ± 2,4)%. Серед виявлених патологій більшу частину складали сперматозоїди з наявністю однієї великої, або декількох маленьких вакуолей. Кількість вакуолей, їх розмір і форма відображають дефекти на рівні компактизації ядра сперматозоїда. Показано, що ембріони, утворені після запліднення ооцитів такими сперматозоїдами, не проходять репродуктивний добір та можуть зупинитися на ранніх стадіях розвитку [6].

Частота аномалій шийки сперматозоїдів склала (13,7 ± 1,5)%. Найбільш чисельними були аномалії, пов'язані з наявністю залишків цитоплазми на поверхні сперматозоїда. Кількість сперматозоїдів з патологією хвоста була на рівні (5,9 ± 1,5)%. Загалом змішана патологія, в яку були залучені дефекти голівки, шийки та середньої частини були на рівні (34,6 ± 4,2)%.

Обговорення результатів досліджень

Довгий час парам, які бажали мати дітей, але у яких у чоловіка було діагностовано необструктивну азооспермію, рекомендували усиновлення або проведення донорських програм ДРТ. Розробка технології вилучення сперматозоїдів із ячок (TESE) у сукупності з проведенням ICSI з'явилась можливість пари мати власних дітей [7]. В нашому дослідженні

В деяких роботах повідомляється про ефективність застосування методики мікродисекції у чоловіків з необструктивною азооспермією, при якій збільшуються позитивні спроби вилучення сперматозоїдів з 45 до 63% [8].

У нашому дослідженні рівень ФСГ та ЛГ був вищим у чоловіків групи 2. На відміну, рівень тестостерону був нижчим. Хоча рівень ФСГ, зазвичай, співвідноситься зі станом сперматогенезу, його значення може не корелювати із наявністю ізольованих ділянок сперматогенезу в межах яєчка [9].

Вважається, що рівень ФСГ є прогностичним для чоловіків з азооспермією. Проте, деякі автори дійшли висновку, що його рівень у сироватці крові має низьке прогнозне значення для успішного мікро-TESE [10].

В нашому дослідженні рівень тестостерону був значущо вище у пацієнтів групи 1, що може бути пов'язано із тим, що чоловіки даної групи були значущо молодші. Тестостерон виробляють клітини Лейдига під дією ЛГ, останній має біологічну дію на сперматогенез через андрогенові рецептори, розташовані на клітинах Сертолі. Тестостерон частково забезпечує дозрівання сперматозоїтів та грає важливу роль у перетворенні округлих сперматид [11].

Крім біопсії яєчка перспективними є експериментальні методи відновлення фертильності: клітинна терапія та трансплантація сперматогоніальних стовбурових клітин. Наразі існують етичні обмеження використання стовбурових клітин та генної терапії. На сьогодні досягнуто успіхів з ініціації сперматогенезу на моделях тварин, проте не

існує чітко визначених та відтворюваних клінічних протоколів [12].

Було визначено шість білків теплового шоку, які можуть відігравати роль у патології НА. Автори припустили, що рівень ФСГ не є маркером НА. Проте встановлення рівня білків теплового, та їх співвідношення з рівнем ФСГ дозволило спрогнозувати наявність сперматозоїдів при мікро-TESE у когорти пацієнтів з НА [13].

Z. Yu та спів. виклали систематичний огляд та мета-аналіз (за допомогою пошуку баз даних MEDLINE та EMBASE) результатів дослідження використання нативних та кріоконсервованих сперматозоїдів, вилучених при мікро-TESE з наступним проведенням програм ДРТ. Аналіз представлених даних не показав різниці в результаті запліднення нативними та/або кріоконсервованими сперматозоїдами [14]. Висновки про те, що кріоконсервування репродуктивних клітин не впливає на їх морфофункціональні характеристики були зроблені вітчизняними дослідниками [15-21]. Вважаємо, що розробка методів кріоконсервування поодиноких сперматозоїдів, вилучених у пацієнтів з НО– є перспективним напрямом досліджень.

Висновки

Не дивлячись на високі показники ФСГ та ЛГ у 22,2% чоловіків з НА при проведенні мікро-TESE були отримані сперматозоїди для подальшого використання в програмах ДРТ. Сперматозоїди значущо частіше вилучали в групі пацієнтів молодшого віку з вищим рівнем тестостерону.

Перспективність дослідження

Вважаємо перспективними дослідження з індукції сперматогенеза у пацієнтів із не обструктивною азооспермією, у яких не було отримано сперма-

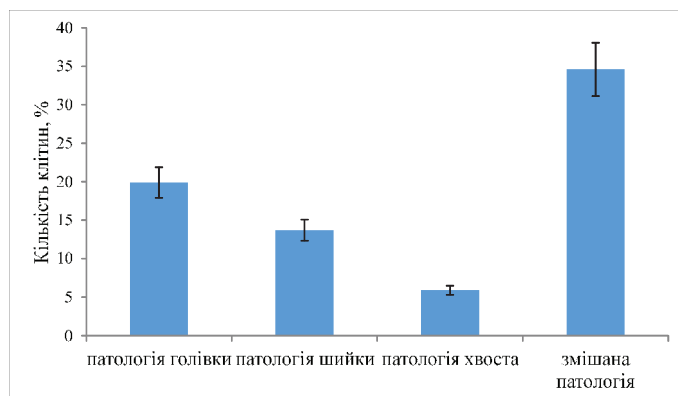


Рис. Морфологічні характеристики сперматозоїдів, отриманих при мікро-TESE пацієнтів з необструктивною азооспермією.

тозоїдів. Розробка методів трансплантації сперматогоніальних стовбурових клітин та використання стовбурових клітин ембріону, на наш погляд, дозволять зробити успішними програми ДРТ у таких пацієнтів. Важливим є розробка протоколів кріоконсервування вилучених при мікро-TESE сперматозоїдів та дослідження їх криочутливості.

Література

1. Gorpichenko II, Romanyuk MG. Male infertility: etiology, pathogenesis, diagnosis and current treatments. *Men's health*. 2016; 1 (56): 8–17.
2. Cito G, Coccia ME, Picone R, et al. Are hormone measurements and ultrasounds really predictors of sperm retrieval in testicular sperm extraction? A case report and literature review. *Andrologia*. 2018;50(7):e13022.
3. Ghieh F, Mitchell V, Mandon-Pepin B, Vialard F. Genetic defects in human azoospermia. *Basic and Clinical Andrology*. 2019 ;29:4.
4. Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev*. 2004;16(5):561–572.
5. Schlegel PN. Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results. *Semin Reprod Med*. 2009;27(2):165–170.
6. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*. 2014;2(1):20–24.
7. Jarvis S, Yee HK, Thomas N, et al. Sperm fine-needle aspiration (FNA) mapping after

- failed microdissection testicular sperm extraction (TESE): location and patterns of found sperm [published online ahead of print. *Asian J Androl.* 2018;21(1):50–55.
8. Gnassi L, Scarselli F, Minasi MG, et al. Testicular histopathology, semen analysis and FSH, predictive value of sperm retrieval: supportive counseling in case of reoperation after testicular sperm extraction (TESE). *BMC Urol.* 2018;18(1):63].
 9. Li H, Chen LP, Yang J, et al. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Asian J Androl.* 2018;20(1):30–36.
 10. Wang Y, Chen F, Ye L. et al. Steroidogenesis in Leydig cells: effects of aging and environmental factors. *Reproduction.* 2017;154(4):R111–R122.
 11. Грищенко В.И., Петрушко М.П., Пиняев В.И. Результативность программы ЭКО и ПЭ в зависимости от качества и количества перенесенных эмбрионов. *Проблемы репродукции.* 2000;6(1):44–47.
 12. Vij SC, Sabanegh E Jr, Agarwal A Biological therapy for non-obstructive azoospermia *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(1):19–23.
 13. Cui Z, Agarwal A, da Silva BF, et al. Evaluation of seminal plasma proteomics and relevance of FSH in identification of non-obstructive azoospermia: A preliminary study. *Andrologia.* 2018;50(5):e12999.
 14. Yu Z, Wei Z, Yang J, et al. Comparison of intracytoplasmic sperm injection outcome with fresh versus frozen-thawed testicular sperm in men with nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(7):1247–1257.
 15. Petrushko MP. The current state of the problem of cryopreservation of human reproductive cells and embryos. *Bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine.* 2017; (7): 44–52.
 16. Yurchuk, T., Petrushko, M. Fuller, B. Science of cryopreservation in reproductive medicine – Embryos and oocytes as exemplars. *Early Hum. Dev.* 2018; 14: S0378-3782(18)30559-0.
 17. Petrushko MP, Pinyayev VI, Podufaliy VV. Pregnancy after embryo transfer obtained by oocyte fertilization, without of *Zona pellucida*, with cryopreserved epididymal sperm (case report). *Problems of reproduction.* 2013; 2: 63–65.
 18. Petrushko MP, Yurchuk TA, Pinyayev VI. et al. Penetration test with *Zona pellucida* as a predictor of fertilizing ability of native and cryopreserved human sperm. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2017. 1 (1): 189–192.
 19. Petrushko MP, Pavlovich EV, Pinyayev VI, et al. Apoptosis and processes of DNA fragmentation in native and cryopreserved human sperm cells at normo- and pathospermia *Tsitol Genet.* 2017;51(4): 278–281.
 20. Petrushko M.P., Pavlovich O.V., Pinyayev V.I. et al. Processes of DNA fragmentation and peroxidation of lipid in spermatozoa in humans under the norm of pathosperm. *Newsletter of Lviv University. Seriya Biologiya.* 2016; 74 (97): 97–103.
 21. Hapon H, Yurchuk TA, Pavlovich EV, Petrushko MP. DNA fragmentation of cryopreserved human sperm in men with pathospermia. *Biopolym Cell.* 2019;35(5):399.

References

1. Gorpichenko II, Romanyuk MG. Male infertility: etiology, pathogenesis, diagnosis and current treatments. *Men's health.* 2016; 1 (56): 8–17.
2. Cito G, Coccia ME, Picone R, et al. Are hormone measurements and ultrasounds really predictors of sperm retrieval in testicular sperm extraction? A case report and literature review. *Andrologia.* 2018;50(7):e13022.
3. Ghieh F, Mitchell V, Mandon-Pepin B, Vialard F. Genetic defects in human azoospermia. *Basic and Clinical Andrology.* 2019 ;29:4.
4. Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev.* 2004;16(5):561–572.
5. Schlegel PN. Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results. *Semin Reprod Med.* 2009;27(2):165–170.
6. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology.* 2014;2(1):20–24.
7. Jarvis S, Yee HK, Thomas N, et al. Sperm fine-needle aspiration (FNA) mapping after failed microdissection testicular sperm extraction (TESE): location and patterns of found sperm [published online ahead of

- print. Asian J Androl. 2018;21(1):50–55.
8. Gnessi L, Scarselli F, Minasi MG, et al. Testicular histopathology, semen analysis and FSH, predictive value of sperm retrieval: supportive counseling in case of reoperation after testicular sperm extraction (TESE). BMC Urol. 2018;18(1):63].
 9. Li H, Chen LP, Yang J, et al. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. Asian J Androl. 2018;20(1):30–36.
 10. Wang Y, Chen F, Ye L. et al. Steroidogenesis in Leydig cells: effects of aging and environmental factors. Reproduction. 2017;154(4):R111–R122.
 11. Grishchenko V.I., Petrushko M.P., Pinyayev V.I. The effectiveness of the IVF and PE program, depending on the quality and quantity of transferred embryos. Reproduction problems. 2000; 6 (1): 44–47.
 12. Vij SC, Sabanegh E Jr, Agarwal A. Biological therapy for non-obstructive azoospermia. Expert Opin Biol Ther. 2018;18(1):19–23.
 13. Cui Z, Agarwal A, da Silva BF, et al. Evaluation of seminal plasma proteomics and relevance of FSH in identification of non-obstructive azoospermia: A preliminary study. Andrologia. 2018;50(5):e12999.
 14. Yu Z, Wei Z, Yang J, et al. Comparison of intracytoplasmic sperm injection outcome with fresh versus frozen-thawed testicular sperm in men with nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2018;35(7):1247–1257.
 15. Petrushko MP. The current state of the problem of cryopreservation of human reproductive cells and embryos. Bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2017; (7): 44–52.
 16. Yurchuk, T., Petrushko, M. Fuller, B. Science of cryopreservation in reproductive medicine – Embryos and oocytes as exemplars. Early Hum. Dev. 2018; 14: S0378-3782(18)30559-0.
 17. Petrushko MP, Pinyayev VI, Podufaliy VV. Pregnancy after embryo transfer obtained by oocyte fertilization, without of *Zona pellucida*, with cryopreserved epididymal sperm (case report). Problems of reproduction. 2013; 2: 63–65.
 18. Petrushko MP, Yurchuk TA, Pinyayev VI. et al. Penetration test with *Zona pellucida* as a predictor of fertilizing ability of native and cryopreserved human sperm. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 2017. 1 (1): 189–192.
 19. Petrushko MP, Pavlovich EV, Pinyayev VI, et al. Apoptosis and processes of DNA fragmentation in native and cryopreserved human sperm cells at normo- and pathospermia. Tsitol Genet. 2017;51(4): 278–281.
 20. Petrushko M.P., Pavlovich O.V., Pinyayev V.I. et al. Processes of DNA fragmentation and peroxidation of lipid in spermatozoa in humans under the norm of pathosperm. Newsletter of Lviv University. Seriya Biologiya 2016; 74 (97): 97–103.
 21. Hapon H, Yurchuk TA, Pavlovich EV, Petrushko MP. DNA fragmentation of cryopreserved human sperm in men with pathospermia. Biopolym Cell. 2019;35(5):399.
- Впервые поступила в редакцию 05.09.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*